



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**ANTIBIOTICOS Y QUIMIOTERAPICOS  
DE USO EN ODONTOLOGIA**

*Dirigido y Revisado*  
*[Signature]*

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

MEXICO, D. F.

1983



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## Introducción

La praxis odontológica afronta con frecuencia procesos infecciosos agudos. Afortunadamente, hoy se cuenta con una gran cantidad de fármacos para combatirlos, tales como analgésicos y antibióticos.

Es muy importante que el odontólogo seleccione adecuadamente entre la extensa gama de antibióticos el medicamento específico, que individualice correctamente las dosis, que conozca sus efectos tóxicos y sus limitaciones.

El presente trabajo pretende ofrecer un panorama general de los antibióticos. Se abordan temas como mecanismo de acción, dosificación, eliminación y efectos nocivos de las drogas, así como antibióticos específicos: sulfonamidas, penicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos.

El objetivo principal de la presente tesis es llevar a cabo una revisión de la farmacología médica con el fin de realizar la aplicación adecuada de estos conocimientos en la praxis odontológica.

## Indice

|  | Pág. |
|--|------|
| Capítulo I   |      |
| Drogas Quimioterápicas   | 1    |
| Capítulo II  |      |
| Mecanismo de acción de las drogas  | 31   |
| Capítulo III   |      |
| Mecanismo de acción de las drogas y relación<br>entre concentraciones y efecto de las mismas | 60   |
| Capítulo IV  |      |
| Quimioterapia específica   | 81   |
| Capítulo V   |      |
| Antimicrobianos, sulfonemidas, trimetoprima<br>y sulfametoxazol                              | 98   |
| Capítulo VI  |      |
| Penicilinas y cefalosporinas   | 108  |
| Capítulo VII   |      |
| Los aminoglucósidos  | 152  |

## Capítulo I Drogas Quimioterápicas

La posibilidad de usar en vivo sustancias antibacterianas como quimioterápicos, depende, sobre todo, de la especificidad de la acción de las sustancias con el objeto de matar los microorganismos sin efecto peligroso para el huésped. Esto ya lo buscaba Ehrlich en 1904 cuando trataba de descubrir un "proyectil mágico" cuyo contenido debería ser un compuesto germicida para un microorganismo determinado y poco tóxico para ser inyectado y poder lograr una concentración eficaz en los tejidos.

Antes de 1940 el enfoque de la quimioterapia de las enfermedades infecciosas era fundamentalmente el mismo que había utilizado Ehrlich, y a la demostración de una actividad antimicrobiana en vivo le siguió la determinación de la parte activa de la molécula. Después se estudió un número muy elevado de compuestos similares con la esperanza de conservar o aumentar la actividad antimicrobiana, disminuyendo al mismo tiempo la toxicidad para el huésped.

También se ha vuelto costumbre probar los productos orgánicos sintéticos, especialmente colorantes e intermedios, buscando su actividad antimicrobiana en vivo. Esto permitió que Domagk en 1935 observara la actividad quimioterápica del colorante prontosil lo que posibilitó la identificación de la parte activa de la molécula, misma que dio por resultado un elevado número de compuestos, ahora conocidos como sulfamídicos. Estos fueron los primeros quimioterápicos que resultaron eficaces en infecciones bacterianas.

Así, en 1940 empezó la era de los antibióticos. La penicilina, descubierta por Fleming en 1929, fue el primer producto microbiano que se utilizó como quimioterápico importante. Sin embargo, la búsqueda empírica de productos químicos sintéticos continúa, aunque ha quedado superada por la búsqueda empírica de los antibióticos que son producidos por hongos y bacterias, dentro de los cuales los más importantes para producir antibióticos son los actinomicetos.

## Los antibióticos y los productos químicos sintéticos

La técnica empírica incluye poner a prueba contra microbios patógenos conocidos; los agentes se ponen a prueba en cuanto a toxicidad y eficacia, controlando infecciones en animales de experimentación. Si se obtienen buenos resultados, se probarán los agentes en enfermedades humanas. Debe tenerse en cuenta la purificación y la caracterización química para las técnicas de pruebas biológicas. Se debe suprimir el material extraño que pueda ser tóxico y comprobar que el antibiótico es diferente a los ya existentes.

Se investiga también el modo de acción del producto quimioterápico. Algunos estudios sobre el modo de acción han sido de mayor utilidad para descubrir los misterios del metabolismo celular ayudando a explicar en forma clara la creación o descubrimiento de nuevos quimioterápicos. Es reciente el descubrimiento del modo de acción de diversos quimioterápicos, en particular de antibióticos y se espera que en un futuro cercano se tenga más información acerca del metabolismo celular que establezca nuevos métodos que sustituyan la búsqueda empírica de nuevos quimioterápicos.

Los más eficaces de estos compuestos actúan inhibiendo reacciones metabólicas esenciales sobre el germen "blanco" y son relativamente inocuos para el metabolismo del huésped. Esta toxicidad selectiva puede depender de diferencias netas entre el metabolismo del huésped y el metabolismo del germen atacado.

Por ejemplo, la penicilina inhibe la síntesis de la pared de la célula bacteriana, proceso anabólico peculiar de las bacterias y, exceptuando las reacciones alérgicas es inofensiva para los animales. La toxicidad selectiva también puede depender de fijación selectiva a estructuras metabólicas similares. Se conocen quimioterápicos que actúan fijándose selectivamente a gérmenes sensibles y rompiendo sus membranas, por lo que la toxicidad selectiva pudiera depender de diferencias de permeabilidad de las células a los quimioterápicos. La base de la toxicidad selectiva de muchos

quimioterápicos suele ser un misterio, principalmente porque la investigación bioquímica es insuficiente.

Importa saber si un quimioterápico es bactericida o bacteriostático y, si actúa sobre células en reposo o células en crecimiento. Un caso práctico que demuestra la importancia de estos parámetros es el antagonismo por sulfamídicos de la acción de la penicilina. Los sulfamídicos son bacteriostáticos. La penicilina es bactericida, pero sólo mata células en crecimiento. Como las sulfamidas interrumpen el crecimiento, inhiben la acción de la penicilina. Que una droga sea bactericida o bacteriostática puede determinarse fácilmente examinando la viabilidad de las células después del tratamiento y supresión del agente quimioterápico. El tratamiento debe efectuarse con el germen sensible en condiciones que sostienen el crecimiento o que lo evitan.

Con algunos quimioterápicos es posible describir el lugar de inhibición del crecimiento bacteriano y el motivo de su acción bactericida o bacteriostática.

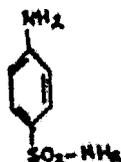
Con muchos agentes, la información sobre el modo de acción todavía es incompleta. Los quimioterápicos se consideran aquí en cuanto a su modo de acción como ahora los conocemos. Finalmente, una característica importante de la investigación quimioterápica es el estudio del desarrollo de resistencia de los patógenos a los quimioterápicos.

#### Inhibidores de la síntesis del ácido fólico

Sulfamídicos por la similitud estructural que tienen con la vitamina ácido *p*-aminobenzoico y las *p*-aminobencenosulfamidas hizo que Woods y Fildes pensaran que interferían con la utilización del



A. *p*-AMINO BENZOICO



SULTANILAMIDA

ácido P-aminobenzoico por microorganismos. Hoy sabemos que los sulfamídicos son inhibidores de la síntesis de ácido fólico y el ácido paraaminobenzoico es parte de la molécula del ácido fólico.

Los sulfamídicos no inhiben los gérmenes que no pueden sintetizar ácido fólico, incluyendo al hombre y a las bacterias que requieren ácido fólico preformado para su crecimiento.

La inhibición tampoco se observa en gérmenes que sintetizan el ácido fólico a partir del ácido P-aminobenzoico, pero son capaces de utilizar ácido fólico preformado disponible en los tejidos del huésped.

La *Escherichia coli*, por ejemplo, sintetiza ácido fólico a partir del ácido P-aminobenzoico, pero parece ser impermeable al ácido fólico exógeno, por lo que es muy susceptible de inhibición por los sulfamídicos.

La inhibición también desaparece cuando se dispone de productos de las vías biosintéticas que requieren coenzimas del ácido fólico, porque estos productos incluyen metionina, purinas y timidina. Por lo tanto, si no hay necesidad de coenzimas de ácido fólico por disponer de productos que las coenzimas que ayudan a elaborar la inhibición de la síntesis de ácido fólico por los sulfamídicos no resultará. Pero hay una reacción de coenzima de ácido fólico en las bacterias que origina un producto que no se obtiene de fuente exógena.

El ácido N-10 formiltetrahidrofólico es necesario para la síntesis de formil-metionil-RNA transportador a partir de metionil-RNA-transportador.

El formil-metionil-RNA transportador es necesario para iniciar la síntesis de proteínas.

Los sulfamídicos son inhibidores competitivos del ácido P-aminobenzoico pteridina sustituida y ácido glutámico. A nivel enzimático establecen competencia con el ácido P-aminobenzoico por lo que la inhibición depende de las afinidades relativas del lugar enzimático para los sulfamídicos y el ácido P-aminobenzoico y la concentración relativa de los dos elementos competitivos.

Los sulfamídicos son bacteriostáticos. Suprimiendo el sulfamídico del medio o proporcionando a éste ácido p-aminobenzoico, se restablece el crecimiento del germen sensible. Esto último se utiliza como método práctico para cultivar gérmenes sensibles a los sulfamídicos y los de la sangre de individuos sometidos a terapéutica sulfamídica, o sea, para impedir la acción inhibitoria de muestra de sangre que contiene sulfamídicos además de las bacterias que interesan.

A pesar de poderse vencer la inhibición sulfamídica, los sulfamídicos han sido agentes muy útiles.

Son baratos y relativamente poco tóxicos; la inhibición depende evidentemente de un complejo de factores que actúan entre ellos: la capacidad de la bacteria para sintetizar ácido fólico y la presencia de compuestos inversores no competitivos en el medio. Sin embargo, la balanza se ha inclinado en la dirección de inhibir un número importante de patógenos; como los antibióticos suelen ser más eficaces, los sulfamídicos se recomiendan ahora sólo para tratar un número limitado de infecciones.

El término sulfamídico suele emplearse para incluir el compuesto inicial de sulfanilamina y sus derivados. Se han preparado varios miles de sulfamídicos, generalmente con sustitución en el grupo amídico unido al radical sulfónico, pero algunos, como la sulfatidina y la sulfasuxidina tienen sustituciones en el grupo amino unido directamente al anillo bencénico.

Estos últimos se absorben poco a nivel del intestino y tienen utilidad en algunas infecciones limitadas a la luz intestinal, como la disentería bacilar; de todos los compuestos preparados sólo se han utilizado unos pocos. Son eficaces contra microorganismos como estreptococos, estafilococos, neumococos, gonococos, meningococos, bacilo de la peste y bacilos disentéricos, pero son relativamente poco eficaces contra gérmenes del grupo salmonella, incluyendo bacilos de la tifoidea, las rickettsias y otros.

Parece existir poca diferencia cualitativa entre estos compuestos en lo que a actividad antibacteriana se refiere, pero difieren en solubilidad, ritmo de absorción, eliminación y otros factores. En general, son poco solubles en agua y la solubilidad aumenta con la alcalinidad. Después de absorbidos, parte del producto es inactivado por combinación con proteína plasmática y una parte se acetila a nivel del hígado, dando un producto inactivo. Ambos, forma activa y forma inactiva, son eliminados con la orina. Cuando la orina es ácida y de poco volumen, la droga puede acumularse en el riñón lesionándolo. La administración de mezclas de sulfamídicos como los compuestos triples de sulfadiazina, sulfametacina y sulfameracina no tienen ventaja terapéutica directa, pero disminuyen la precipitación en el riñón, ya que la solubilidad de cada uno es independiente de la presencia de los demás.

La elevada solubilidad de gentrisin también es útil para evitar la precipitación en los riñones.

#### Acidos aminohidroxibenzoicos

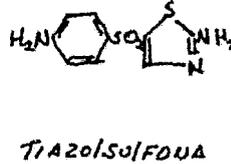
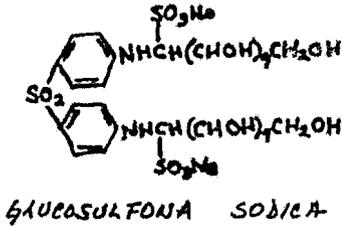
Hay productos sintéticos que también son análogos del ácido p-aminobenzoico y su modo de acción es el mismo que los sulfamídicos.

El ácido paraaminosalicílico ha sido el más utilizado de este grupo de quimioterápicos. Son particularmente útiles contra el germen tuberculoso y no inhiben en forma eficaz otras bacterias. Se desconoce el motivo del espectro de actividad limitado.

#### Sulfonas

Algunos de estos compuestos sintéticos guardan relación química con los sulfamídicos y su modo de acción puede ser similar. Co-

mo los hidroxibenzoatos, tienen un espectro de acción muy selectivo. Se emplean sobre todo para combatir la lepra, donde interrumpen el curso de la enfermedad.



#### Inhibidor de la síntesis de peptidoglicano

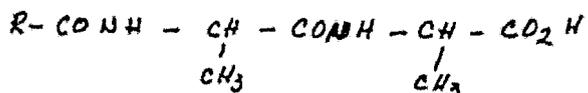
Algunos antibióticos son inhibidores de la síntesis de peptidoglicano bacteriano. Casi todos son bactericidas y esta acción bactericida se ejerce sobre células en crecimiento. El desarrollo continuado de la célula sin poder sintetizar la capa rígida estructural de peptidoglicano origina la lisis del microorganismo. El peptidoglicano normalmente actúa como una fuerza que se opone a la elevada presión osmótica que hay dentro de la célula bacteriana. La mayor parte de bacterias vive en medios que son hipotónicos en relación con el interior de las mismas y necesitan una cintura protectora de peptidoglicano para no estallar. Si la *Escherichia coli* se trata con penicilina, inhibidor de la síntesis de peptidoglicano, la bacteria no explota en un medio hipotónico, por ejemplo de 2.5 m. de sacarosa. Entonces se forman esferoplastos redondos de bacilos en crecimiento. Los esferoplastos contienen poco peptidoglicano en su superficie, pero pueden crecer hasta cierto grado. No pueden dividirse y se lisan si quedan expuestos a un medio hipotónico. Probablemente hay enzimas en las porciones hidrolizantes del peptidoglicano de la membrana celular que participan en la disrupción de ésta después que se ha inhibido su síntesis. Se cree que

estas enzimas normalmente participan en el crecimiento de las paredes celulares y en el proceso de división celular. Cuando se interrumpe la síntesis de peptidoglicano, las enzimas hidrolíticas siguen sintetizándose y pueden empezar a digerir el peptidoglicano existente. Es conocida la necesidad de continuar la síntesis de proteínas para que la penicilina ejerza su acción letal.

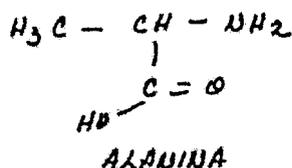
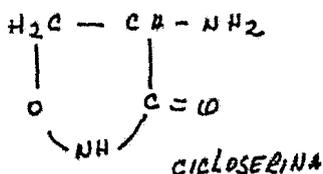
Los inhibidores de la síntesis de la pared celular incluyen penicilinas, vancomicina ristocetina, bacitracina y novobiocina y los lugares de inhibición de la síntesis de peptidoglicano por estos antibióticos.

Excepto para la cicloserina, los antibióticos inhiben la reunión a nivel de la membrana de peptidoglicano con precursores nucleósidos de uridina, el difosfato de uridina y pentapeptido de muramilo.

El pentapeptido acaba con dos moléculas de D-alanina



Se ha comprobado que la cicloserina es producida por un actinomiceto, pero ahora se obtiene por síntesis química. Estructuralmente guarda relación con la alanina.



Inhibe la formación del pentapeptido, impidiendo dos reacciones tempranas que intervienen en la síntesis del pentapeptido, la conversión del dipeptido de L-alanina a partir de dos moléculas de d-alanina. La cicloserina se utiliza principalmente en el tratamien-

to de la tuberculosis. donde los agentes más adecuados están contraindicados por hipersensibilidad del paciente.

#### Resistencia microbiana

##### Penicilinas

Las penicilinas son los antibióticos más famosos y más útiles. Son producidos por cepas del hongo penicillium y tienen en común una parte que es ácido 6-aminopenicilánico. Las diversas penicilinas poseen cadenas acíclicas laterales en el grupo 6-amino. Las cadenas laterales son necesarias para la acción de la penicilina y se introducen biológica o químicamente. Las enzimas a las cuales corresponde la introducción de la cadena acíclica lateral son relativamente poco específicas. Si se añade un exceso de ácido fenilacético al medio de producción, el hongo fabrica penicilina bencílica (penicilina G) cambiando el ácido añadido al medio. pueden prepararse otras penicilinas sutituidas. En esta forma se obtienen fenoximetilpenicilina (penicilina V).

#### Resistencia a la penicilina

El grupo fenoximetilo brinda mayor protección contra la hidrólisis ácida del anillo Beta lactánico de cuatro elementos a nivel del estómago. La hidrólisis del anillo lactánico por enzimas, las penicilinasas, que producen las bacterias, es la base de la mayor parte de resistencia a la penicilina por cepas de especies por lo demás susceptibles. Los estafilococos, son ejemplos clásicos de como el tratamiento penicilínico puede suprimir cepas penicilinasas-ne-

gativas para permitir que dominen el ambiente las cepas penicilinasas positivas.

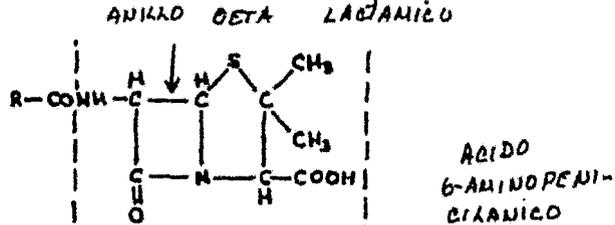
Las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la penicilina eran raras cuando se introdujo en terapéutica la penicilina, pero en el curso de los años la selección ha producido poblaciones con una elevada frecuencia de cepas penicilinasas positivas.

Los estudios sobre especificidad de penicilinasas sugirieron la posibilidad de que modificando cadenas laterales acílicas introducidas naturalmente, pudieran obtenerse penicilinas resistentes a la penicilinasas. Los intentos para suprimir la cadena lateral de las penicilinas naturales por hidrólisis también hidrolizaban el anillo beta lactámico esencial e inactivaban la molécula. Se lograron dos soluciones a este problema. Una fue el descubrimiento de que el medio para producir penicilina podía modificarse de manera que sólo se produjera y se aislara ácido 6-aminopenicilánico, sin cadena lateral. Luego podían añadirse cadenas laterales por labor química. Además, se descubrieron enzimas microbianas amidasas que rompían las cadenas laterales preexistentes de las penicilinas de origen natural. Estas se emplearon para la obtención de ácido 6-aminopenicilánico a partir de penicilinas naturales para introducción química de nuevas cadenas naturales.

#### Penicilinas semisintéticas

Gracias a estos métodos se han obtenido varias penicilinas semisintéticas muy útiles. La introducción de grupos acílicos voluminosos logra resistencia a la penicilinasas. Estos grupos se introducen haciendo reaccionar cloruros de acilo adecuados con ácidos 6-aminopenicilánico. Otra ventaja de las penicilinas semisin-

téticas es la construcción de penicilinas con espectros antibióticos más amplios. La penicilina G, la más utilizada, resulta mucho más activa contra gérmenes gram+ que contra gram-. La ampicilina, una penicilina semisintética con un grupo alfa-aminobencilo en lugar de un grupo bencílico es mucho más activa contra bacterias gram- que la penicilina G, sin embargo, la ampicilina no resiste a la penicilinasas.



Otro empleo de la técnica semisintética es la construcción de un antibiótico útil a partir del antibiótico casi inactivo cefalosporina C. La cefalosporina C es producida por un hongo cephalosporium y tiene estructura y modo de acción similares a los de la penicilina, pero carece de la potencia de ésta. La sustitución química de las cadenas laterales de cefalosporina C permitió producir un compuesto útil, la cefalotina, aunque limitada por tenerse que inyectar, tiene un amplio espectro de actividad, resiste a la penicilinasas y no provoca reacciones alérgicas en pacientes sensibles a la penicilina.

#### Otros inhibidores de la síntesis de la pared celular

La vancomicina y la ristocetina son producidas por actinomicetos y parecen ser compuestos similares, pero sus estructuras no son bien conocidas. Están formadas por aminoácidos y azúcares. La bacitracina es producida por una cepa de bacillus subtilis. Es una mezcla de polipeptidos cíclicos formados por aminoácidos D y L: la navioblocina es producida por un actinomiceto.

Además de inhibir la síntesis de peptidoglicano vancomicina y ristocetina pueden inhibir otros aspectos del metabolismo.

Se ha comprobado que la bacitracina y la novobiocina también inhiben algo más que la síntesis del peptidoglicano. Hay motivos para creer que la vancomicina y la bacitracina perturban la integridad de la membrana bacteriana, un aspecto de la rotura estructural y la supresión de función de la membrana puede ser la inhibición de la síntesis de peptidoglicano. No hay necesidad de que las inhibiciones por antibióticos se limiten a efectos sobre zonas aisladas o reacciones enzimáticas específicas.

La novobiocina es el único inhibidor de la síntesis de pared celular que es bacteriostático o sólo muy lentamente bactericida. Este último hecho no se contradice con el modo de ataque de los inhibidores de la síntesis de peptidoglicano porque la novobiocina inhibiría indirectamente la síntesis de proteína, que se sabe, es necesaria para la acción bactericida de la penicilina. En comparación con las penicilinas, estos otros inhibidores de la síntesis de peptidoglicano son de valor práctico más limitado por la toxicidad para el huésped por los espectros de acción limitados o por ambas causas.

#### Inhibidores de la síntesis de proteína

Hay diversos antibióticos que se ha comprobado son inhibidores de la síntesis de proteína.

La síntesis de proteína es un proceso complejo en cadena que tiene lugar a nivel de los ribosomas de la célula. Para situar los

antibióticos en sus lugares respectivos de inhibición, es útil empezar resumiendo el proceso de la síntesis proteínica.

En síntesis, los ribosomas necesitan los siguientes materiales:

- 1) RNA mensajero (m-RNA) para especificar la proteína que va a fabricarse
- 2) RNA de transferencia (t-RNA)
  - a) formil-metionil-t-RNA (f-met-t-RNA) para reconocer el codón de iniciación AUG en el m-RNA
  - b) Amino-acil-t-RNA (AA-t-RNA) para reconocer los codones para los aminoácidos especificados por m-RNA
- 3) trifosfato de guanosina (GTP) y factores proteínicos solubles para ayudar a unir los componentes necesarios al ribosoma y mover etapas intermedias del proceso de ensamble de uno a otro lugar.

El ribosoma es peculiar por cuanto lleva a cabo el ensamble y el desensamble cuando participa en la manufactura de una proteína. Hay dos subunidades del ribosoma procariótico, una subunidad 30 S y una 50 S se reúnen (ribosoma 70 S) cuando se fabrica la proteína a partir de la plantilla de m-RNA y se separan cuando el proceso ha terminado. Las subunidades individuales tienen funciones específicas e integradas en la síntesis de proteínas. La síntesis de proteínas puede dividirse en cinco etapas:

- 1) La iniciación, incluye la subunidad 30 S m-RNA, f-met-t-RNA, GTP y factores proteínicos. Después de unirse m-RNA y f-met-t-RNA a la unidad 30 S, tiene lugar la combinación con 50 S.
- 2) El reconocimiento del codon incluye la unidad 70 S, GTP y factores proteínicos y permite la fijación de los AA-t-RNA ordenadamente en un lugar específico del ribosoma.

- 3) La transpeptidación forma enlaces peptídicos entre el f-met-RNA iniciador y el segundo AA-t-RNA y luego sigue la línea con todos los AA-t-RNA ordenadamente
- 4) La translocación incluye el movimiento del primer peptidil-t-RNA y todos los peptidilos-t-RNA intermedios al lugar de f-met-t-RNA. Esto libera el lugar de reconocimiento del codon interno para reconocer el siguiente AA-t-RNA.
- 5) Para terminar, viene el reconocimiento de un codon de terminación UAA. Después, factores de liberación pueden saltar la proteína y m-RNA y disociar la unidad 70 S en unidades 50 S y 30 S.

El cuadro que acompaña indica que una gran variedad de antibióticos que inhiben la síntesis de proteína en procariontos, eucariontos, o ambos. El cuadro también muestra si funciones atribuibles a la subunidad 30 S o 50 S son inhibidas.

Los inhibidores de valor práctico para tratar infecciones bacterianas, evidentemente son los que afectan sólo los procariontos.

De ellos, los aminoglucósidos, tetraciclinas, cloramfenicol y los macrólidos, son probablemente los quimioterápicos de más utilidad. Se han estudiado inhibidores en diversas formas para localizar sus efectos sobre etapas específicas en la síntesis de proteína.

Los efectos de los antibióticos más útiles se resumen en el cuadro.

Como puede verse, de ordinario los efectos son múltiples, como podía esperarse lógicamente, dada la complejidad de la síntesis proteínica.

Porcentajes de microorganismos representativos aislados de procesos infecciosos sensibles a antibióticos \*

| Microorganismo                |                 | Antibióticos |             |               |           |              |             |            |           |            |             |            |               |
|-------------------------------|-----------------|--------------|-------------|---------------|-----------|--------------|-------------|------------|-----------|------------|-------------|------------|---------------|
| Tipo                          | Número de cepas | Ampicilina   | Cefalotinas | Cloranfenicol | Colistina | Eritromicina | Furadantina | Kanamicina | Neomicina | Penicilina | Streptomina | Sulfamidas | Tetraciclinas |
| <b>Estreptococo</b>           |                 |              |             |               |           |              |             |            |           |            |             |            |               |
| <i>Staph. aureus</i>          | 472             | 34           | 99          | 94            | 3         | 81           | 81          | 65         | 93        | 41         | 91          | 62         | 45            |
| <i>Staph. albus</i>           | 37              | 62           | 100         | 81            | 0         | 88           | 94          | 90         | 100       | 57         | 14          | 49         | 54            |
| <b>Streptococo</b>            |                 |              |             |               |           |              |             |            |           |            |             |            |               |
| <i>Str. faecalis</i>          | 719             | 47           | 37          | 81            | 1         | 77           | 66          | 10         | 14        | 76         | 1           | 0          | 11            |
| Beta-hem. strep.              | 144             | 80           | 95          | 91            | 11        | 98           | 84          | 23         | 60        | 88         | 3           | 10         | 48            |
| Non-hem. strep.               | 31              | 97           | 90          | 97            | 8         | 90           | 84          | 58         | 65        | 87         | 32          | 29         | 71            |
| Alpha-hem. strep.             | 69              | 87           | 90          | 91            | 0         | 98           | 78          | 50         | 61        | 91         | 21          | 30         | 52            |
| <i>Diplococcus pneumoniae</i> | 18              | 100          | 100         | 94            | 0         | 100          | 100         | 56         | 100       | 100        | 100         | 83         | 89            |
| <i>Hemophilus influenzae</i>  | 10              | 90           | 50          | 100           | 100       | 100          | 100         | 100        | 90        | 100        | 80          | 80         | 80            |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>  | 10              | 80           | 100         | 100           | 0         | 100          | 100         | 0          | 100       | 100        | 65          | 100        | 100           |
| <i>Escherichia coli</i>       | 1 462           | 49           | 67          | 88            | 94        | 0 4          | 84          | 71         | 0 7       | 0          | 24          | 71         | 4             |
| <i>Klebsiella-Aerobacter</i>  | 729             | 9            | 50          | 82            | 91        | 0            | 38          | 65         | 0         | 0          | 12          | 67         | 5             |
| <i>Citrobacter</i>            | 63              | 11           | 23          | 37            | 82        | 0            | 76          | 86         | 0         | 0          | 3           | 24         | 0             |
| <i>Proteus mirabilis</i>      | 370             | 89           | 78          | 87            | 3         | 0            | 5           | 88         | 26        | 11         | 13          | 54         | 0             |
| <i>Proteus rettgeri</i>       | 26              | 8            | 8           | 23            | 12        | 0            | 6           | 56         | 0         | 0          | 8           | 23         | 0             |
| <i>Proteus morgani</i>        | 52              | 33           | 23          | 78            | 4         | 0            | 6           | 89         | 10        | 8          | 42          | 55         | 13            |
| <i>Proteus vulgaris</i>       | 12              | 0            | 16          | 58            | 9         | 0            | 8           | 80         | 25        | 0          | 41          | 50         | 0             |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 309             | 1            | 3           | 15            | 79        | 0            | 2           | 6          | 3         | 0          | 2           | 65         | 1             |
| <i>Pseudomonas</i> especies   | 111             | 5            | 14          | 20            | 72        | 5            | 3           | 32         | 5         | 3          | 9           | 44         | 2             |

\* Los organismos son de los primeros 400 estudiados cada mes, de julio de 1966 a junio de 1967 inclusive, en el Laboratorio de Microbiología Clínica de los Hospitales y Clínicas de la Universidad de Chicago. Los porcentajes que aquí se presentan son de gérmenes considerados sensibles o moderadamente sensibles, (con zonas de inhibición de 18 mm o más de diámetro (11 mm para cefalotinas), con las concentraciones elevadas en la prueba del disco. Estos datos no son necesariamente característicos de infecciones fuera de los hospitales, las de otros hospitales, o del mismo hospital en otros momentos. (Reunido por el Dr. R. S. Benham y Miss Isabelle Havens.)

### Aminoglucósidos

El antibiótico más importante del grupo es la estreptomina. La kanamicina y la neomicina son otros aminoglucósidos útiles. Estos antibióticos de actinomiceto tienen en común una porción estreptomina o desoxiestreptomina. Estreptomina, neomicina y kanamicina son bactericidas.

Todas se fijan en forma irreversible con subunidades 30 S y provocan los efectos señalados.

La estreptomina es eficaz contra diversas bacterias gram negativas, enterococos gram positivos y bacilo tuberculoso. La kanamicina y la neomicina tienen espectros antibacterianos más amplios, pero son más tóxicos que la estreptomina; la neomicina es el más tóxico de los tres aminoglucósidos.

Sin embargo, tiene mayor significación práctica el hecho de que las bacterias que desarrollan resistencia a un aminoglucósido suelen seguir siendo sensibles a la inhibición por uno de los demás.

### Tetraciclinas

Las tetraciclinas de amplio espectro interactúan con subunidades 30 S. Sin embargo, en contraste con la estreptomina, las tetraciclinas son bacteriostáticas, no bactericidas. Su principal lugar de inhibición en la síntesis de la proteína es la inhibición de la fijación AA-tRNA a la subunidad 30 S.

Se conocen diversas tetraciclinas, todas ellas con estructuras muy similares producidas por *Streptomyces*. Todas tienen los mismos espectros antibacterianos amplios, y el desarrollo de resistencia bacteriana para todas las tetraciclinas. Empero, hay algunas diferencias en la estabilidad de las diversas tetraciclinas

y, posiblemente, otras diferencias menores de ritmo de absorción y eliminación.

#### Otros inhibidores de la síntesis proteínica

El cloramfenicol es otro antibiótico bacteriostático de amplio espectro, pero afecta la subunidad 50 S, más bien que la 30 S e inhibe la transpeptidación. Aunque aislado originalmente como producto de streptomyces, ahora se obtiene por síntesis química. El cloramfenicol puede provocar graves discrasias sanguíneas. Los macrólidos también actúan sobre la unidad 50 S. La eritromicina es el agente terapéutico de mayor importancia práctica en este grupo de antibióticos. Los macrólidos contienen típicamente grandes anillos de lactona (macrólidos) unidos en forma glucosídica con azúcares o dimetilaminoazúcares. Los macrólidos son producidos por actynomicetos. La eritromicina inhibe la transpeptidación y la translocación. Los macrólidos son bacteriostáticos con concentraciones cercanas al mínimo necesario para inhibir el crecimiento, pero son bactericidas a concentraciones diez veces mayores. Las bacterias gram positivas son sensibles a los macrólidos, las gram negativas son sensibles por su permeabilidad.

La lincomicina es otro antibiótico de actynomiceto con un espectro antibacteriano similar al de los macrólidos, pero con una estructura totalmente diferente.

La lincomicina puede actuar por interferencia con la fijación de mRNA a los ribosomas, inhibiendo la iniciación o por ambos mecanismos.

## Inhibidores de la función del ácido nucleico

Se conocen antibióticos que inhiben la función del ácido nucleico en una de estas tres formas:

- 1) Interacción con plantillas de DNA, a veces de RNA, que provocan interferencia con la transcripción o la reproducción de réplicas.
- 2) Interacción con polimerasas que intervienen en la transcripción o replicación.
- 3) Algunas antibióticos de nucleósidos son análogos a los componentes del ácido nucleico, interfieren con la síntesis de éste o se incorporan a un ácido nucleico, alterando su estructura y su función.

La actinomicina y la miticina son ejemplos del tipo 1), la rifamicina con la estreptovaricina son ejemplos del tipo 2) y el arabinósido de citosina es ejemplo del tipo 3). Los únicos agentes quimioterápicos importantes son del tipo 2), porque son los únicos que resultan selectivamente tóxicos para bacterias.

## Rifamicinas

Son producto de actinomicetos. La rifamicina B, primera rifamicina aislada, no tiene actividad antibacteriana, sin embargo, es desintegrada rápidamente en rifamicina S, antibiótico muy potente que se forma por oxidación e hidrólisis de la rifamicina SV. Como estos antibióticos solamente se administran por vía intramuscular, se han preparado derivados que son activos por la boca y aumentan mucho la actividad clínica de las rifamicinas. Rifampina es el nombre genérico usado en Estados Unidos y rifampicina se le llama en otras partes del mundo a los derivados más frecuentes.

Las rifamicinas inhiben específicamente la polimerasa de RNA dependiente de DNA bloqueando la iniciación de la síntesis de RNA. La droga se fija fuertemente a las polimerasas bacterianas, en concentraciones muy bajas que carecen de acción sobre las polimerasas de los mamíferos.

Las rifamicinas contienen un anillo naftoquinona o nafto hidroxiquinona ampliado por un gran puente alifático. Las estreptovaricinas, las tolipomicinas y la geldanamicina son otros antibióticos que poseen sistemas de anillos aromáticos ampliados por un puente alifático. Todos se denominan compuestos anse y se ha propuesto que todo el grupo de antibióticos se llame ansamicinas. Las estreptovaricinas y las tolipomicinas también inhiben la iniciación de la polimerización de RNA y se fijan al mismo lugar de la polimerasa que la rifamicina.

Las rifamicinas son particularmente eficaces contra bacterias gram positivas y bacilo tuberculoso, neisseria y H, aemophilus son bacterias gram negativas, particularmente sensibles a la rifamicina.

#### Antibióticos que provocan lesiones de la membrana

Algunos antibióticos polipéptidos producidos por miembros del género bacillus parece que actúan matando las bacterias principalmente al lesionar la membrana y destruir la barrera de la permeabilidad celular. La tirotricina, una mezcla de gramacidina y tirocidina, así como la polimixina son los ejemplos principales de este tipo de agente quimioterápico. Todos los antibióticos bacterianos polipéptidos, incluyendo la bacitracina (que inhibe la síntesis de péptidoglicano), son tóxicos para el ser humano, por lo que se utilizan principalmente en forma local.

La tirotricina y la bacitracina son eficaces contra las bacte-

rias gram positivas y la polimixina es eficaz contra infecciones por bacterias gram negativas. Es frecuente utilizarla en aplicaciones tóxicas, como pomadas preparadas con una mezcla de algunos de estos antibióticos tóxicos; por ejemplo, bacitracina polimixina y neomicina, para lograr una combinación con amplio espectro de actividad. Empleándose estos antibióticos más tóxicos cuando sus propiedades tóxicas tienen poca importancia para el paciente, puede reducirse al mínimo la selección de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos menos tóxicos.

#### Otros antibióticos con modo de acción desconocido

Isoniacida(hidracida del ácido isonicotínico) es eficaz para tratar la tuberculosis, pero su modo de acción no es bien conocido. Este producto sintético se parece a la nicotinamida y a la piridoxamina; en contraste con los inhibidores del ácido fólico, es bactericida. Las enzimas que incorporan nicotinamida en el dinucleótido de adenina y nicotinamida también pueden constituir análogos de la isoniacida (la isoniacida también inhibe enzimas que requieren de fosfato de piridoxal como coenzima). No se sabe si la interferencia con la función del nucleótido de piridina, las enzimas de fosfato de piridoxal o ambos, sean la causa de la acción mortal de la isoniazida. Puede ocurrir que el lugar de acción importante todavía se desconozca. Tampoco está claro el motivo de la acción selectiva de la isoniazida por el bacilo tuberculoso y no por otras bacterias.

#### Nitrofuranos

Se sabe desde hace tiempo que el furfural y compuestos similares poseen actividad antibacteriana. La actividad está muy aumen-

tada si se sustituye un grupo nitro en posición 5 y se han preparado muchos derivados de diversas cadenas laterales en posición 2. El primero de los que demostraron utilidad como quimioterápico sintéticos fue la semicarbazona del 5-nitro-2-furaldehído o nitrofurazona (furacina) Otros nitrofuranos incluyen (5-nitro-2-furfurilideno)-1-aminohidantoína, o nitro furadantoína (furadantina) y N-(5-nitro-2-furfurilideno) 3-amino-3-oxalolidona o furazolidona (furoxona).

En conjunto, estos compuestos tienen un espectro antimicrobiano amplio, afectan diversos hongos y protozoos, así como bacterias. La nitrofurazona se ha utilizado en aplicación tópica en el hombre para tratar quemaduras, etc. La nitrofurantoina es eliminada con la orina después de administrarse por vía oral; constituye un quimioterápico eficaz para infecciones de las vías urinarias. La furazolidona persiste en el tubo digestivo después de la administración bucal y se utiliza para tratar infecciones entéricas de etiología bacteriana, como salmonella y shigella y también como tricomonocida. Este y otros nitrofuranos también se utilizan en el tratamiento de diversas infecciones de animales domésticos.

Los datos existentes sugieren que los nitrofuranos ejercen la actividad inhibidora oxidando el ácido pirúvico.

#### Aplicaciones de los agentes quimioterápicos

La actividad antimicrobiana de los quimioterápicos (no sólo los antibióticos, sino también los compuestos sintéticos como los sulfamídicos y el ácido p-aminosalicílico) se valoran con pruebas de inhibición de crecimiento. A la inversa, la sensibilidad relativa de diversas cepas y tipos de microorganismos se determina empleando concentraciones estándar de tales sustancias. En el cuadro adjunto se resumen los agentes quimioterápicos eficaces en infecciones bacterianas comunes.

### Valoración de actividad

Los métodos de valoración son de dos tipos generales: el método del tubo y el método del disco.

En el primero se preparan diluciones seriadas de la sustancia en un medio de cultivo líquido estándar y los tubos (o frascos) con el medio de cultivo se siembran con un número constante de bacterias, se incuban y se examinan buscando el crecimiento. Así se mide la actividad por la menor cantidad de la sustancia activa que impide el crecimiento en las condiciones especificadas. Cuando se procede a efectuar un número elevado de pruebas, como en la valoración sistemática de sensibilidad bacteriana, este método consume mucho tiempo. El llamado método del disco se basa en la observación original de una zona de crecimiento inhibido rodeando una colonia de microorganismos productores de antibióticos que están creciendo en forma continua en la superficie de un medio de agar.

El primer método creado consistía en colocar verticalmente pequeños cilindros esterilizados de cerámica o de vidrio sobre la superficie del medio con agar inoculado uniformemente y poniendo con pipeta en cada uno de ellos diluciones seriadas de las sustancias problema. La actividad difunde hacia afuera y produce una zona de inhibición de crecimiento. La actividad de la preparación puede determinarse comparándola con la zona de inhibición del crecimiento producida por una solución estándar. En una placa de petri usual pueden disponerse seis cilindros sin que se superpongan las zonas de inhibición. El estándar en el cual se basan las valoraciones se determina arbitrariamente. Por ejemplo, la actividad de la penicilina se definió originalmente como la unidad oxford empleando una cepa estándar de estafilococo como microorganismo de prueba. Esta fue sustituida por la unidad internacional que es aproximadamente igual a la unidad oxford, el preparado estándar es una de penicilina G sódica cristalina. Una unidad Internacional e-

quivalente a 0.6  $\mu$ g de penicilina sódica; un miligramo del estándar contiene 1670 UI. En forma similar se define arbitrariamente la UI de otros antibióticos. La penicilina G se prescribe por número de UI, pero todos los demás antibióticos se prescriben en concentraciones de miligramos.

Este tipo de valoración no se limita a la medición de la actividad de sustancias quimioterápicas, se ha aplicado también a otras sustancias antimicrobianas, como los compuestos de amonio cuaternario. En contraste con valoraciones del tipo del coeficiente fenol, no depende del punto final de esterilidad y mide, más bien, la inhibición del crecimiento que la actividad letal.

#### Pruebas de sensibilidad

La gran mayoría de estas valoraciones se dirigen a medir la sensibilidad de microorganismos aislados de proceso patológicos, como guía para una quimioterapia eficaz. Aunque pueden establecerse ciertas generalizaciones, por ejemplo, que las bacterias gram positivas son sensibles a la penicilina y las gram negativas, con algunas excepciones, no lo son, y que ocurre a la inversa con la estreptomizina, no cabe fiar mucho en estas pruebas por dos motivos: en primer lugar, las bacterias pueden volverse resistentes al quimioterápico, de manera que la sensibilidad de una cepa determinada puede no ser previsible con seguridad absoluta; en segundo lugar, algunos tipos de bacterias, como estreptococos alfa-hemolíticos varían mucho de una cepa a la otra en cuanto a sensibilidad a los quimioterápicos antibacterianos. Por gérmenes aislados han pasado a ser un complemento diagnóstico sistemático.

El espectro usual de un quimioterápico determinado suele derivarse de cultivos de bacterias conservadas, pero el que se observa con las bacterias aisladas del propio proceso infeccioso puede

diferir, generalmente por cuanto pueden descubrirse cepas resistentes a bacterias "normalmente" sensibles a un agente determinado. En general, tal variación es particularmente neta con gérmenes aislados de poblaciones de personas hospitalizadas y tiende a guardar relación con los distintos tipos de quimioterápicos utilizados allí y la extensión y amplitud con la cual se han usado. La utilidad de un quimioterápico determinado depende, pues, de diversos factores y el espectro de su actividad se señala en forma más realista por las proporciones de cepas bacterianas que se descubre son suficientemente sensibles al producto para que tenga utilidad como agente terapéutico. Una ilustración de tal espectro de actividad en la práctica se da en el cuadro adjunto.

#### Prueba de sensibilidad diagnóstica

La prueba de sensibilidad aplicada con este fin se simplifica mucho utilizando discos de papel filtro impregnados de concentraciones adecuadas de sustancias quimioterápicas. Los discos se colocan sobre la superficie del medio de cultivo en agar uniformemente inoculado con la bacteria de prueba. Hay diversas variaciones de este esquema, incluyendo las piezas de papel filtro en la forma de cresta de gallo, que tiene las proyecciones impregnadas con diferentes sustancias, las piezas circulares impregnadas hacia el centro, etc. En todo caso, suelen utilizarse dos concentraciones de las sustancias antibacterianas, una concentración "alta" y una "baja". Por ejemplo, las concentraciones de penicilina son de 10 y 15 unidades, las de tetraciclina de 25 y 4 unidades, las de eritromicina de 10 y 1 unidades, las de estreptomina de 100 y 10 mg. Se intenta que la concentración "alta" se aproxime a las concentraciones sanguíneas máximas que pueden alcanzarse de la sustancia, aunque eso no siempre resulta cierto. Por ejemplo, por

motivos técnicos, la sensibilidad a la estreptomycin en terapéutica se comprueba mejor por las concentraciones indicadas, aunque en este caso la concentración sanguínea alcanzada se encuentre más cerca de 10  $\mu\text{g}$  que de 100  $\mu\text{g}$  por la toxicidad que representa para el huésped.

Después de la incubación, la prueba se lee según el diámetro en mm de las zonas de crecimiento inhibido, pero hay que utilizar buen juicio, pues las zonas de inhibición, también son función del ritmo de difusión del producto activo en el medio de cultivo. Por ejemplo, un alto grado de sensibilidad queda indicado por una zona máxima de inhibición alrededor de la concentración "baja", aunque alrededor de la concentración "alta" quizá la zona inhibida no sea mayor como consecuencia del factor de difusión. Este método de valoración de la sensibilidad bacteriana se emplea mucho y da resultados muy uniformes a pesar de su índole semicuantitativa.

#### Infecciones secundarias

La flora microbiana del hombre y de otros animales es diversa. Cuando se administra un antimicrobiano con fines terapéuticos hay inevitablemente un efecto secundario sobre la flora normal a consecuencia de la toxicidad selectiva del producto. La flora normal del hombre varía, hasta cierto punto, según los individuos, pero algunas especies de bacterias casi siempre pueden descubrirse en número mayor o menor en diversas partes del cuerpo. Por ejemplo, los anaerobios que no producen esporas dominan la flora del intestino grueso y las bacterias coliformes casi siempre se descubren en pequeñas cantidades en el mismo medio. Los estafilococos casi siempre se hallan en la superficie de la piel. Diversos factores competitivos actúan para excluir especies "anormales" y conservar las

relaciones cuantitativas entre las especies en una parte determinada del cuerpo. La introducción de agentes quimioterápicos activos puede romper el sistema ecológico normal. Las relaciones cuantitativas entre las especies pueden perturbarse y especies excluidas naturalmente pueden establecerse como resultado de la pérdida de competencia biológica normal. Insistamos en que ciertas partes del cuerpo están totalmente abiertas al medio externo y algunos de estos habitats corporales normalmente contienen gran número de bacterias, por ejemplo, la cavidad bucal e intestino grueso y la piel.

Por lo tanto, la quimioterapia puede seleccionar infecciones secundarias que no guardan relación con la enfermedad para la cual se inició la terapéutica. Hay tres tipos de consecuencias que se presentan con mayor frecuencia. En primer lugar, moniliasis o candidiasis puede desarrollarse por proliferación del hongo *C. albicans* con consecuencias que van desde la irritación local a nivel del intestino, ano o vagina hasta una infección generalizada, a veces mortal especialmente en niños pequeños. En segundo lugar, con inhibición selectiva de otros componentes de la flora intestinal pueden predominar los estafilococos, muchas veces en formas resistentes produciendo enfermedad diarréica, incluso toxemia estafilococcica mortal. En tercer lugar, cuando está netamente disminuido el crecimiento de la flora intestinal normal pueden crecer libremente formas como *proteus* y *pseudomonas* e invadir los tejidos produciendo infecciones de riñones o vejiga urinaria. Otros efectos pueden depender de una terapéutica antibiótica intensiva. Por ejemplo, la flora bacteriana de boca y garganta muchas veces se vuelve predominantemente de carácter coliforme y no es raro observar en el laboratorio cultivos coliformes de garganta. Algunos autores creen que ciertas cepas de bacilos coliformes, especialmente formas hemolíticas, pueden producir cambios inflamatorios en la garganta.

El efecto global del empleo general de quimioterápicos se indica en los datos reunidos por el Boston City Hospital de 1935 a 1957. Las infecciones estafilocócicas de sangre y meninges aumentaron mucho y ha habido un enorme aumento coincidente de bacterias y meningitis causadas por bacilos gram negativos como proteus kleib - sella (coliforme) y pseudomonas. La mortalidad por bacteremia disminuyó de 1935 a 1947, pero después aumentó rápidamente hasta que en 1957 fue 50% mayor que en 1935.

#### Terapéutica combinada

Dada la acción selectiva de sustancias antimicrobianas, su administración combinada resultaba inevitable. Teóricamente, las combinaciones podían ampliar la actividad antimicrobiana de la terapéutica en ausencia de un diagnóstico preciso del agente etiológico para tratar infecciones mixtas, reducir al mínimo infecciones secundarias que se producen durante una terapéutica intensiva y disminuir las probabilidades del desarrollo de resistencia por el microorganismo.

A pesar de las posibilidades teóricas, la terapéutica combinada ha tenido empleo práctico en muy pocas situaciones clínicas especiales. Esto, probablemente, depende de lo siguiente: el desarrollo de antibióticos de amplio espectro que pueden utilizarse cuando resulta difícil el diagnóstico preciso, la mejoría de las técnicas diagnósticas, la interferencia y el antagonismo de drogas y la complejidad y las irregularidades del desarrollo de resistencia a los quimioterápicos en las bacterias. Cuando se introdujeron en la terapéutica los antibióticos, se creyó que el desarrollo de resistencia sería una simple expresión de frecuencias de mutación natural. Así, si hay una frecuencia de mutación de  $1 \times 10^{-7}$  para

resistencia de una droga A y una frecuencia de mutación similar para una droga B, entonces, la posibilidad de desarrollo de resistencia simultánea para ambas drogas es de  $1 \times 10^{-14}$ .

La terapéutica combinada parece que tenía que poder eliminar el desarrollo de resistencia. Sin embargo, en muchos casos, el desarrollo de resistencia es una selección de cepas resistentes que existen en poblaciones naturales, no una selección de mutantes de una población sensible. En las bacterias entéricas existen factores de resistencia o factores R. Estos contienen la información genética para la expresión de resistencia ante diversos antibióticos netamente diferentes. El efecto práctico del empleo indiscriminado de terapéutica combinada, en el caso de las bacterias entéricas, puede ser la selección de cepas resistentes a diversos antibióticos. En el otro extremo de la escala hay algunas bacterias, como neumococos y estreptococos, para los cuales la resistencia a un sólo antibiótico, la penicilina, nunca ha tenido importancia de problema práctico.

Se han preparado combinaciones diversas, a veces mezclas, a veces compuestos. Entre las mezclas, la combinación de estreptomizina o isoniazida con ácido p-aminosalicílico se emplea casi sistemáticamente en el tratamiento de la tuberculosis. Esta, a veces, es una situación muy peculiar por cuanto la enfermedad requiere terapéutica prolongada que favorece el desarrollo de resistencia bacteriana y por la facilidad con la que los bacilos se vuelven resistentes a la estreptomizina y, en menor grado, a la isoniazida. Otras combinaciones incluyen la adición de sustancias antimicóticas a los antibióticos de amplio espectro, especialmente las tetraciclinas para reducir al mínimo el crecimiento excesivo de los hongos durante la terapéutica.

Son compuestos de sustancias antibacterianas los siguientes: sulfato de estreptomiziclidenoisonocotil hidrazida (streptohi-

drazida); Estreptobiono, una sal estable que contiene 48% de dehidroestreptomina, 34 % de isoniazida y 18% de ácido pirúvico; un compuesto de isoniazida y ácido p-aminosalicílico (Dipasic, etc.)

El valor de tales preparados no está comprobado.

### Sinergia y antagonismo

Contrariamente a lo que cabía suponerse, el efecto de combinación de dos sustancias demostrable con una sola especie de microorganismos susceptibles a las dos, no es necesariamente aditivo. Este fenómeno ha sido estudiado por diversos investigadores, especialmente Jewetz y colaboradores y Klein y colaboradores. Klein ha resumido el tipo de efecto producido por las combinaciones de drogas, tanto in vitro, como in vivo en la siguiente forma:

- 1) un efecto sinérgico puede definirse como aquel en el cual la actividad de las drogas combinadas es mayor que la obtenida duplicando la concentración de una de ellas aislada - mente.
- 2) un efecto aditivo es aquel en el cual la actividad antibacteriana de la combinación es mayor que la de cada producto aisladamente, pero menor de la obtenida duplicando la concentración de cualquiera de ellos.
- 3) el efecto es de interferencia cuando la actividad bacteriana de las drogas combinadas no es mayor que la de cualquiera de los componentes aisladamente.
- 4) se dice que dos drogas son antagonistas cuando la actividad bacteriana de la combinación es menor que la obtenida con cualquiera de los componentes aisladamente.

Se han observado efectos que pueden incluirse en una y otra de las categorías antes señaladas, mediante mezclas de sulfamídicos con antibióticos, pero a veces los fenómenos resultan difíciles de

interpretar. Por ejemplo, una de las combinaciones más ampliamente estudiadas es la de estreptomycin con el ácido p-aminosalicílico para el tratamiento de la tuberculosis, esta combinación parece ser invariablemente sinérgica.

Pero la combinación de penicilina y sulfamídicos es inicialmente antagonista, sin embargo, este fenómeno es transitorio y el efecto acaba siendo sinérgico.

Las consecuencias de la combinación de drogas dependen de éstas, de la cepa del microorganismo y de las condiciones en las cuales el organismo se somete a la acción de las drogas. Basándose en los datos actuales, la actividad de combinaciones de drogas es más o menos imprevisible y eso corresponde a las observaciones de muchos investigadores. La gran incertidumbre en cuanto a indicación de terapéutica combinada puede resolverse considerando que el microorganismo muestra un aumento neto de resistencia al quimioterápico rápidamente en una enfermedad aguda o, finalmente, en infecciones crónicas. Claro está que cada una de las drogas combinadas ha de tener cierta actividad contra el microorganismo y han de diferir uno de otro en sus modos de acción de manera que no se desarrolle una resistencia cruzada. El empleo ciego de terapéutica combinada sin señales de ventaja clínica sobre terapéutica con un sólo medicamento tiene el posible inconveniente de aumentar involuntariamente la frecuencia de formas resistentes de patógenos en el ambiente, simplemente aumentando el empleo innecesario de drogas. Además aumentan las posibilidades de respuestas alérgicas a las drogas, sin ventajas terapéuticas compensadoras.

#### Otras aplicaciones

Diversos antimicrobianos han sido empleados últimamente fuera del tratamiento de enfermedades infecciosas. El más importante de

estos empleos es el de antibióticos como complementos alimenticios y para conservación de alimentos.

En el primer caso, se ha comprobado que la inclusión de pequeñas cantidades (2 a 5 ppm) de antibióticos en los alimentos de los animales, logra el crecimiento más rápido de los animales domésticos que proporcionan carne, aumenta el número de huevos fértiles y presentan otras indicaciones de mejor nutrición, de manera que tales alimentos con suplementos son muy utilizados. La índole de este efecto no está aclarada. Algunos autores creen que ello resulta de un aumento de síntesis vitamínica por la flora intestinal. Los indicios de antibióticos que persisten en alimentos de origen animal de este tipo no parecen tener importancia, aunque pueden presentar actividad suficiente en huevos para evitar el crecimiento de bacterias con fines experimentales cuando se emplea huevo embrionado de gallina.

El tratamiento de carnes recién preparadas como pescado y aves con soluciones diluídas de antibióticos de amplio espectro, tienen valor como conservador, de manera que se conservan frescos por un tiempo netamente mayor y estas sustancias pueden tener aplicación en la conservación de alimentos. Se ha aprobado oficialmente la clorotetraciclina con este fin en concentración de 7 ppm. Esta es destruída cuando el alimento se somete a cocción.

## Capítulo II

### MECANISMO DE ACCION DE LAS DROGAS

#### Consideraciones generales

La farmacocinética se ocupa de la absorción, distribución, biotransformación y excreción de las drogas. Estos factores, junto con la dosificación, determinan la concentración de una droga en sus sitios de acción y por ende, la intensidad de sus efectos en función del tiempo. Muchos de los principios básicos de la bioquímica y la enzimología, y los principios físicos y químicos que rigen la transferencia activa y pasiva y la distribución de las sustancias a través de las membranas biológicas, se aplican fácilmente a la comprensión de este importante aspecto de la farmacología.

El estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de las drogas y sus mecanismos de acción se denomina farmacodinamia, esta utiliza aspectos y técnicas experimentales de fisiología, bioquímica, biología celular y molecular, microbiología, inmunología genética y patología, y tiene la particularidad de que concentra su atención en las características de las drogas.

Otro aspecto de la farmacodinamia es la correlación entre las acciones y los efectos de las drogas y su estructura química. Estas relaciones estructura-actividad son parte integrante del análisis de la acción de las drogas y el aprovechamiento de estas relaciones entre agentes terapéuticos establecidos ha permitido a menudo el desarrollo de mejores drogas.

La farmacología clínica se justifica, pues los efectos de las drogas se caracterizan, frecuentemente, por presentar significativas variaciones entre diferentes especies, así como en diferentes estados patológicos. Por lo consiguiente, el conocimiento de la

farmacología animal y la farmacología comparada, ayuda a decidir en qué medida las cualidades de una droga estudiada en animales pueden aplicarse razonablemente en el hombre.

La farmacoterapia se dedica al uso de las drogas en la prevención y el tratamiento de la enfermedad.

Los agentes quimioterápicos son útiles en el tratamiento porque sólo tienen efectos mínimos sobre el hombre, pero pueden destruir o eliminar células o microorganismos patógenos.

La toxicología es el aspecto de la farmacología que estudia los efectos adversos de las drogas. Se ocupa no solamente de las drogas usadas en la terapéutica, sino también de los otros muchos productos químicos que pueden ser responsables de intoxicaciones domésticas ambientales o industriales.

Para producir sus efectos característicos, una droga debe estar presente en concentraciones apropiadas en sus sitios de acción. Aunque sin duda, las concentraciones alcanzadas dependen de la cantidad de droga administrada, el grado y la velocidad de su absorción, distribución, unión o depósito en los tejidos, biotransformación y excreción, modifican dichas concentraciones.

La absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción de una droga involucran a su paso a través de membranas celulares. Por ello, es indispensable considerar los mecanismos por los cuales las drogas atraviesan las membranas y las propiedades fisicoquímicas de las moléculas y membranas que influyen en esta transferencia. El tamaño y la forma moleculares, la solubilidad en el sitio de absorción, el grado de ionización y la liposolubilidad relativa de sus formas ionizadas y no ionizadas son características importantes de una droga.

Quando una droga penetra en una célula, debe, evidentemente, atravesar la membrana plasmática celular. Otras barreras que pueden oponerse al movimiento de la droga son, una capa de células (como el epitelio intestinal) o varias capas de células (como la piel). La difusión y el transporte de drogas a través de las diversas barreras tienen muchas características en común, pues las dro-

gas en general pasan a través de las células y no entre ellas. Por lo tanto, la membrana plasmática representa la barrera común.

#### Las membranas celulares

El modelo más reciente que se ha diseñado considera que los lípidos y las proteínas intrínsecas y extrínsecas se organizan formando una estructura en mosaico, las proteínas intrínsecas están enclavadas o intercaladas, ordenada o arbitrariamente, en una capa doble discontinua de lípidos que forma la matriz del mosaico. Las proteínas intrínsecas son proteínas globulares, cuyos grupos iónicos altamente polares están localizados, en gran parte, sobre la superficie de la membrana en contacto con los medios acuosos extra e intracelulares y cuyos residuos hidrófobos, no polares, se encuentran secuestrados del contacto con el agua, en el interior de la membrana. Las proteínas extrínsecas están unidas a las superficies intrínsecas por interacciones electrostáticas o hidrófobas, pero no participan en las interacciones lípido-proteína, que son fundamentales para la estructura y las funciones de la membrana. Las membranas celulares tienen aproximadamente 80 angstroms de grosor.

#### Procesos pasivos

Las drogas cruzan las membranas mediante procesos pasivos o por mecanismos que incluyen la participación activa de los componentes de la membrana. En el primer caso, las moléculas de la droga penetran por difusión pasiva, debido a un gradiente de concentración a través de canales acuosos de la membrana o disolviéndose

en ella. Este transporte es directamente proporcional a la magnitud del gradiente de concentración a través de la membrana y al coeficiente de partición lípido/agua de la droga. Cuanto mayor es la concentración de droga en la membrana, es más rápida su difusión. Después de alcanzar el estado de equilibrio, la droga no es un electrolito, la concentración de la droga libre es la misma a ambos lados de la membrana. Para los compuestos iónicos el equilibrio entre las concentraciones depende de la diferencia de  $P_n$  entre ambos lados de la membrana que pueden influir en el grado de ionización de la molécula a cada lado de la membrana y del gradiente electroquímico para el ion. El paso por los canales se denomina filtración, proceso que involucra la circulación de gran cantidad de agua como resultado de una diferencia hidrostática u osmótica a través de la membrana. El agua circulante transporta consigo cualquier molécula hidrosoluble suficientemente pequeña como para pasar a través de los canales. La filtración es un mecanismo de transferencia común a muchas sustancias pequeñas hidrosolubles polares y no polares.

Casi todos los iones inorgánicos son lo suficientemente pequeños para penetrar en los canales de las membranas, pero su gradiente de concentración a través de la membrana celular está generalmente determinado por el potencial de tranmembrana (ejem. Cloruro) o transporte activo (ejem. iones Sodio y Potasio).

#### Electrolitos débiles e influencia del $P_n$

Casi todas las drogas son ácidos o bases débiles y están presentes en solución en forma no ionizada e ionizada. Como por lo general, las drogas son demasiado grandes para atravesar los canales de la membrana, deben cruzar las barreras por difusión a través de los componentes lipídicos de las membranas. Las moléculas no ioni-

zadas son generalmente liposolubles y pueden difundirse a través de la membrana celular. En cambio, la fracción ionizada es habitualmente incapaz de penetrar en la membrana lípida, debido a su baja liposolubilidad.

El flujo masivo a través de los poros intercelulares, es principal mecanismo de pasaje de drogas a través de casi todas las membranas endoteliales capilares, con la importante excepción del sistema nervioso central. Estas brechas intercelulares son lo bastante grandes para que la difusión a través de la mayor parte de los capilares esté limitada por la circulación sanguínea y no por la liposolubilidad de las drogas o por los gradientes de Ph. Este es un factor importante en la absorción de las drogas, después de la administración parenteral y en la filtración a través de las membranas glomerulares en el riñón. Las uniones ajustadas son características de los capilares del sistema nervioso central y de diversos epitelios. La difusión intercelular es por ello limitada. La pinocitosis, o sea la formación y el movimiento de vesículas a través de las membranas celulares participaría en la absorción de drogas, pero su significación cuantitativa es difícil de estimar y da lugar a controversias.

#### Absorción de drogas

La forma en que se absorben las drogas tiene gran importancia. La velocidad de absorción afecta la duración y la intensidad de acción de la droga. Los cambios de velocidad pueden, entonces, determinar el reajuste de la dosis de una droga o del intervalo entre dosis a fin de mantener el nivel de droga necesario para obtener el efecto deseado. La elección de la vía de administración de la droga debe basarse en el conocimiento de los factores que influyen en la

absorción.

La absorción en cualquier sitio depende de la solubilidad de la droga. Las drogas administradas en solución acuosa se absorben más rápidamente que en solución oleosa, suspensión o forma sólida, porque se mezclan más fácilmente con la fase acuosa en el sitio de absorción. Para las que quedan en forma sólida, la velocidad de disolución puede ser el factor limitante en su absorción.

La concentración de una droga influye en su velocidad de absorción. Las drogas ingeridas o inyectadas en solución de gran concentración se absorben más rápidamente que las drogas en soluciones de baja concentración. La circulación en el sitio de absorción también afecta la absorción de la droga, el mayor flujo sanguíneo debido a masaje o aplicación local de calor aumenta la absorción de una droga; el menor flujo sanguíneo producido por agentes vasoconstrictores, shock u otros factores patológicos puede disminuir la absorción. El área de la superficie absorbente a la que se expone una droga es uno de los determinantes de la velocidad de absorción de la misma.

#### Vías de administración

La ingestión oral es el método más común de administración de drogas, también es el más seguro, cómodo y económico. Las desventajas de la vía oral incluyen la emesis debida a la irritación de la mucosa gastrointestinal, la destrucción de algunas drogas por la acción de enzimas digestivas o por el bajo Ph gástrico. Las irregularidades de absorción o propulsión intestinal en presencia de alimentos u otras drogas y la necesidad de cooperación del paciente. Además, en el tracto gastrointestinal las drogas pueden ser me-

tabolizadas por las enzimas de la mucosa, la flora intestinal o el hígado antes de llegar a la circulación general.

### Inyección parenteral

Las principales vías de administración parenteral son: la intravenosa, la subcutánea y la intramuscular. La absorción en los sitios de inyección subcutáneos e intramusculares se realiza por simple difusión de acuerdo con el gradiente de concentración entre el sitio de depósito y el plasma. La velocidad está limitada por la superficie de las membranas capilares absorbentes y por la solubilidad de la sustancia en el líquido intersticial. Los canales acuosos relativamente grandes de la membrana endotelial explican la difusión indiscriminada de las moléculas que se realiza sin tener en cuenta su liposolubilidad. Las moléculas más grandes, como las proteínas, llegan lentamente a la circulación por medio de canales linfáticos.

### Intravenosa

La inyección intravenosa de una droga en solución acuosa evita los factores que participan en la absorción, obteniéndose la concentración deseada de la droga en la sangre con exactitud y rapidez, imposibles de conseguir con cualquier otro procedimiento. El uso de esta vía también presenta inconvenientes, puesto que rápidamente, la droga puede alcanzar grandes concentraciones en plasma y tejidos produciendo reacciones desfavorables, porque una vez que se ha inyectado la droga, no hay forma de detenerla. Las drogas administradas en solución oleosa o las que precipitan los componentes sanguíneos o hemolizan eritrocitos no deben administrarse por esta vía. La inyección endovenosa debe realizarse lentamente y con supervisión constante de las respuestas del paciente.

#### Subcutánea

La inyección subcutánea se utiliza con frecuencia para administración de drogas. Puede usarse únicamente para administración de drogas que no irriten los tejidos, de lo contrario puede producirse gran dolor, necrosis y esfacelo.

#### Intramuscular

Las drogas en solución acuosa se absorben rápidamente después de su inyección intramuscular. La absorción constante, muy lenta en el sitio de inyección se produce si la droga se encuentra en solución de aceite o suspendida en otros varios vehículos de depósito.

#### Intraarterial

Ocasionalmente una droga se inyecta directamente en una arteria para dirigir su efecto a un determinado tejido u órgano en general. El valor de esta práctica es dudoso. Este tipo de inyección requiere de gran cuidado y debe reservarse a los expertos.

#### Intratecal

Cuando se buscan efectos locales rápidos de las drogas sobre las meninges o el eje cerebro-espinal, como por ejemplo, la anestesia espinal o en las infecciones agudas del sistema nervioso central, las drogas se inyectan directamente en el espacio subaracnoideo espinal.

#### Intraperitoneal

La inyección intraperitoneal es un procedimiento común en el laboratorio, pero rara vez se usa en la clínica. Los peligros de infección y de adherencias son demasiado grandes para justificar el uso rutinario en el hombre. También existe la aplicación tópica en conjuntiva, nasofaringe, la orofaringe, vagina-colon, uretra y vegi-

ga urinaria. Ocasionalmente en la mucosa nasal. El objetivo es la absorción sistémica. La absorción a través de las membranas mucosas se produce fácilmente; los anestésicos locales, por ejemplo, pueden absorberse tan rápidamente en algunas ocasiones, que producen toxicidad sistémica.

### Biodisponibilidad

Las formas farmacéuticas de una droga reciben el nombre de equivalentes químicos, se satisfagan las normas químicas y físicas establecidas por organismos reguladores gubernamentales o no. Se dice que son biológicamente equivalentes si se obtienen concentraciones de droga similares en sangre y tejidos; terapéuticamente equivalentes si producen iguales beneficios terapéuticos en los ensayos clínicos. Las preparaciones farmacéuticas que son químicamente equivalentes, pero no biológica o terapéuticamente equivalentes, difieren su biodisponibilidad. Estas diferencias se comprueban principalmente entre formas de dosificación oral de drogas poco solubles que se absorben lentamente. Resultan diferencias en la forma cristalina, en el tamaño de las partículas o en otras características físicas de la droga que no se controlan rígidamente en la formulación y fabricación de las preparaciones. Estos factores afectan la desintegración de la forma farmacéutica, la disolución de la droga y, por consiguiente, la velocidad y el alcance de la absorción de la droga.

### Distribución de drogas

Después de que una droga se absorbe o se inyecta en el torrente circulatorio, se distribuye en los líquidos intersticial y celular. Las formas de distribución de las drogas dependen de factores fi -

siológicos y de ciertas propiedades fisicoquímicas de aquellas. Así, puede distinguirse una fase inicial de distribución determinada por el gasto cardíaco y la circulación sanguínea regional. El corazón, el hígado, el riñón el encéfalo y otros órganos muy irrigados reciben casi toda la droga durante los primeros minutos siguientes a la absorción. La llegada de droga al músculo, la mayoría de las vísceras, la piel y la grasa, por el contrario, es más lenta y estos tejidos pueden requerir desde minutos hasta varias horas para alcanzar el equilibrio. La segunda fase de distribución de una droga también está limitada por el flujo sanguíneo e involucra una fracción de la masa corporal mucho más grande que la primera fase. Junto con estas formas de distribución de la circulación sanguínea actúan otros factores que determinan la velocidad de difusión de las drogas en los tejidos. La difusión en el compartimento intersticial se produce rápidamente debido a la gran permeabilidad de las membranas endoteliales capilares (excepto en el encéfalo). Las drogas liposolubles que atraviesan poco las membranas, tienen una redistribución restringida y, por lo tanto, también son restringidos sus sitios potenciales de acción. La distribución puede estar limitada también a causa de la unión de la droga a las proteínas del plasma, especialmente la albúmina. Una droga que se liga totalmente y con firmeza, no tiene acceso a los sitios celulares de acción ni puede metabolizarse ni eliminarse. Las drogas pueden acumularse en los tejidos en concentraciones mayores a las esperadas de acuerdo con el equilibrio de difusión, como resultado de gradientes de  $P_H$  uniones constituyentes intracelulares o disolución en la grasa.

La droga que se ha acumulado en un tejido determinado puede servir como reservorio prolongando la acción de la droga en ese mismo tejido o en un lugar distante al que llega por la circulación.

## Sistema nervioso central y líquido cefaloraquídeo

La distribución de drogas en el sistema nervioso central desde el torrente circulatorio es peculiar, principalmente porque la entrada de droga al espacio extracelular del sistema nervioso central y al líquido cefaloraquídeo es restringida. La restricción es similar a la del epitelio gastrointestinal. Las células endoteliales de los capilares encefálicos difieren de sus equivalentes en la mayoría de los tejidos por la ausencia de poros intercelulares y de vesículas pinocíticas. Predominan las uniones estrechas y en consecuencia, el flujo acuoso resulta muy restringido. Esto no es exclusivo de los capilares del sistema nervioso central (hay uniones ajustadas en muchos capilares musculares). Es posible que la disposición única de las células gliales pericapilares contribuya también a la lenta difusión de ácidos y bases orgánicas en el sistema nervioso central. Las moléculas de la droga deben atravesar probablemente, no sólo las membranas celulares endoteliales, sino también perivasculares, antes de llegar a las neuronas u otras células efectoras del sistema nervioso central. El aflujo sanguíneo cerebral constituye la única limitación de la permeabilidad del sistema nervioso central para las drogas muy liposolubles. Al aumentar la polaridad, la velocidad de difusión de las drogas en el sistema nervioso central resulta proporcional a la liposolubilidad de las formas no ionizadas. Los agentes muy ionizados, como las aminas cuaternarias o las penicilinas, son normalmente incapaces de penetrar en el sistema nervioso central desde la circulación.

La barrera hematoencefálica se halla adaptada para la exclusión de drogas y agentes extraños como penicilina o la d-tubocurarina, protegiendo así al sistema nervioso central contra efectos severamente tóxicos. Sin embargo, la barrera no es absoluta ni invaria-

ble: dosis muy grandes de penicilina pueden producir crisis epilépticas, la inflamación meníngea o encefálica aumenta la permeabilidad local.

#### Reservorios de drogas

Los compartimentos corporales en los que se acumula una droga constituyen reservorios potenciales de ésta. Si la droga almacenada se halla en equilibrio con la del plasma y se libera cuando la concentración plasmática declina, la concentración de la droga en el plasma y en su lugar de acción resulta sostenida y se prolongan sus efectos farmacológicos. Sin embargo, si el reservorio de la droga se llena rápidamente, se altera tanto la distribución de la droga que, inicialmente se requiere de mayor cantidad para alcanzar una concentración terapéuticamente efectiva en el órgano efector.

#### Proteínas plasmáticas

Muchas drogas se ligan a las proteínas del plasma principalmente a la albúmina plasmática. La unión con otras proteínas plasmáticas es habitualmente mucho menor. La ligadura por lo general es reversible, ocasionalmente se produce la unión covalente de drogas reactivas como los agentes alquilantes. La atracción inicial que origina la unión es electrostática, pero se refuerza por medio de interacciones más débiles, incluso uniones hidrofóbicas.

El grado de unión depende de la droga. Algunos ácidos orgánicos liposolubles, como las penicilinas penicilinasa-resistente y

el agente warfarina se ligan en más del 90% a las regiones hidrófobas de la proteína. Las bases orgánicas liposolubles pueden ligarse mucho a la albúmina, pero en sitios diferentes. La unión de una droga a la proteína plasmática limita su concentración en los tejidos y en su lugar de acción, puesto que únicamente la droga no ligada está en equilibrio a través de las membranas. La unión también limita la filtración glomerular de la droga, pues este proceso no modifica inmediatamente la concentración plasmática de droga libre (también se filtra agua). Sin embargo, la unión con proteínas del plasma no limita generalmente la secreción tubular renal ni su biotransformación, pues estos procesos disminuyen la concentración de la droga libre, produciéndose rápidamente la disociación del complejo droga-proteína. Si una droga se transporta o metaboliza ávidamente y su depuración metabólica calculada sobre la base de droga no ligada excede el aflujo plasmático del órgano, la unión de la droga a la proteína plasmática puede considerarse como un mecanismo de transporte que favorece la eliminación de dicha droga, llevándola a los sitios de eliminación.

Como la unión de drogas a la albúmina plasmática es poco específica, muchas drogas de características fisicoquímicas semejantes compiten entre sí y con sustancias endógenas por estos sitios de unión.

Estas interacciones son a menudo más complejas de lo que se cree. Como la droga desplazada de la proteína plasmática se redistribuye por completo en su volumen potencial de distribución, la concentración de droga libre en plasma y tejidos después de la redistribución puede aumentar sólo ligeramente. La interacción puede incluir también eliminación alterada de la droga. El riesgo de aparición de un efecto adverso es máximo si la droga desplazada tiene un volumen limitado de distribución si la competencia se ex-

tiende a la droga ligada en los tejidos, si la eliminación de la droga también se reduce o si la droga desplazante se administra en dosis altas mediante rápida inyección intravenosa. La competencia de drogas por los sitios de unión de las proteínas plasmáticas puede causar mala interpretación de las concentraciones séricas de las drogas.

#### Reservorios celulares

Muchas drogas se acumulan en el músculo y otros tejidos en concentraciones mayores que en los líquidos extracelulares. Si la concentración intracelular es alta y si la unión es reversible, el tejido involucrado puede constituir un importante reservorio de droga, particularmente si el tejido representa una gran fracción de la masa corporal.

La acumulación en las células puede ser el resultado del transporte activo o más comúnmente, de la conjugación. La unión tisular de las drogas se produce por lo general con proteínas, fosfolípidos o nucleoproteínas y, habitualmente, es reversible.

Muchas drogas liposolubles se almacenan por solución física en la grasa neutra. En las personas obesas el contenido graso del cuerpo puede ser de hasta el 50% y aun en estado de inanición constituye el 10% del peso corporal. De allí que la grasa puede servir como importante reservorio para las drogas liposolubles.

#### Hueso

Los antibióticos tetraciclínicos y otros agentes quelantes de iones metálicos bivalentes y los metales pesados pueden acumularse en el hueso por adsorción a la superficie ósea cristalina e incorporación a la estructura cristalina. El hueso puede convertirse en reservorio de liberación lenta de agentes tóxicos como plomo o radium. Así, sus efectos pueden persistir mucho tiempo

8

después de cesar la exposición. La destrucción local de la médula ósea puede también disminuir la circulación sanguínea y prolongar el efecto en el reservorio, pues el agente tóxico queda separado de la circulación. Esto puede aumentar aun más el daño local directo del hueso. Se produce un círculo vicioso en el cual, cuanto mayor es la exposición al agente tóxico, menor es su velocidad de eliminación.

Las drogas atraviesan también las células epiteliales y pueden acumularse en los líquidos trascelulares. El principal reservorio trascelular es el tracto gastrointestinal. Algunas drogas se secretan en la bilis activamente en forma conjugada y pueden hidrolizarse en el intestino.

Otros líquidos trascelulares, como el líquido cefalorraquídeo, el humor acuoso, la endolinfa y los líquidos articulares, generalmente no acumulan cantidades significativas de drogas.

La terminación del efecto de una droga, generalmente se produce a causa de su biotransformación y de su excreción, pero también puede deberse a la redistribución de la droga desde su sitio de acción hacia otros tejidos o sitios. La redistribución constituye un factor importante en la terminación del efecto de la droga, principalmente cuando esta es muy liposoluble, que actúa sobre el encéfalo o el sistema cardiovascular. Se administra rápidamente por inyección intravenosa o por inhalación.

Las drogas cruzan la placenta principalmente por difusión simple. Las drogas liposolubles no ionizadas entran fácilmente en la sangre fetal desde la circulación materna. En cambio, la penetración es mínima en las drogas con alto grado de disociación o baja liposolubilidad.

Para excretarse más rápidamente, deben transformarse en compuestos más polares. Los metabolitos de las drogas son, por lo general, más polares y menos liposolubles que la molécula madre, lo

que aumenta la excreción y disminuye su volumen de distribución. La biotransformación no sólo favorece la eliminación de las drogas, sino que también produce a menudo inactivación del compuesto. No obstante, muchos metabolitos tienen actividad farmacológica. Pueden ejercer efectos semejantes o diferentes de los de la molécula madre y pueden ser responsables de importantes efectos tóxicos consecutivos a la administración de drogas.

Las reacciones químicas que participan en la biotransformación de las drogas se clasifican en sintéticas y no sintéticas. Las reacciones no sintéticas son: oxidación, reducción e hidrólisis. Pueden producir activación, cambio de actividad o inactivación de la droga madre. Las reacciones sintéticas, llamadas también reacciones de conjugación, incluyen acoplamiento entre la droga o su metabolito y un sustrato endógeno, generalmente un hidrato de carbono, un aminoácido o un derivado de estos, ácido acético o sulfato inorgánico.

Los sistemas hepáticos de enzimas microsomales son responsables de la biotransformación de la mayoría de las drogas. Otros tejidos como plasma, riñón, pulmón y aparato digestivo también contribuyen a la biotransformación de drogas.

Las diferencias individuales normales en la actividad enzimática microsomal y la susceptibilidad a la inducción están genéticamente determinadas. La diferencia en la velocidad de biotransformación de una droga entre individuos puede ser de seis veces o más.

El desarrollo evolutivo de los sistemas metabolizadores de drogas probablemente tiene relación con la exposición de vertebrados e invertebrados a alcaloides tóxicos de las plantas de las cuales se han alimentado. De este modo, el metabolismo de las drogas se ha desarrollado como una forma de protección contra las toxinas ambientales.

## Oxidación

El retículo endoplasmático hepático contiene un grupo importante de enzimas oxidativas llamadas oxidases de función mixta o monooxigenasas que requieren fosfato reducido de dinucleótido de nicotidamida y adenina (NADPH) y oxígeno molecular.

Estas enzimas intervienen en la biotransformación de muchas drogas. Los intermediarios epóxidos en estas reacciones son capaces de constituir uniones covalentes con macromoléculas y pueden ser responsables de necrosis tisular, carcinogénesis y otros efectos tóxicos de las drogas.

Las reacciones catalizadas por las oxidases microsomales de función mixta incluyen N- y O-desalquilación, hidroxilación de un anillo aromático y una cadena lateral, N-oxidación N-hidroxilación, formación de sulfóxido, desaminación de aminas primarias y secundarias y reemplazo de un átomo de azufre por otro de oxígeno (desulfuración).

## Síntesis de glucorónidos

Los glucorónidos constituyen una parte importante de los metabolitos de muchos fenoles, alcoholes y ácidos carboxílicos. Los glucorónidos son generalmente inactivos y se secretan rápidamente en la orina y la bilis por los mecanismos de transporte de aniones. Sin embargo los glucorónidos eliminados en la bilis pueden ser, luego, hidrolizados por la beta-glucoronidasa intestinal o bacteriana con reabsorción de la droga liberada. Este ciclo entero-hepático puede prolongar la acción de la droga.

### Inhibición del metabolismo microsomal de drogas

La inhibición competitiva entre los sustratos de las enzimas microsomales se demuestra fácilmente in-vitro. Estas interacciones no tienen, generalmente, significación práctica in-vivo. Esto es comprensible porque la inactivación de casi todas las drogas in-vivo muestra una cinética exponencial (primer orden) y no lineal (orden cero), es decir, la actividad de las enzimas que metabolizan drogas no es generalmente limitante de la velocidad. Las concentraciones de las drogas comúnmente están muy por debajo de las necesarias para saturar a las enzimas metabolizantes y la competencia entre sustratos se minimiza en estas condiciones. Sin embargo, un corolario importante es que debe esperarse una inhibición mutua significativa de sus metabolismos para aquellas drogas que normalmente muestran una cinética de activación cero-orden.

### Inducción de actividad de enzimas microsomales

La actividad de las enzimas microsomales puede aumentar con la administración de ciertas drogas y con la exposición a diversas sustancias químicas del ambiente. Estos inductores no necesitan ser sustratos de las enzimas afectadas. La capacidad de los compuestos extraños para inducir el metabolismo microsomal de drogas es importante para la farmacoterapia y para la transformación de sustancias ambientales en agentes sumamente tóxicos. El hecho de que una droga puede aumentar su propio metabolismo y el de otros sustratos tiene amplias consecuencias en animales y en el hombre; la terapéutica prolongada con drogas únicas o múltiples y el desarrollo de tolerancia a las drogas.

### Biotransformación no microsomal de drogas

Todas las conjugaciones de las drogas aparte de la formación de glucorónidos y alguna oxidación, reducción e hidrólisis, están catalizadas por enzimas no microsomales. Estas reacciones contribuyen a la biotransformación de muchas drogas comunes, como la aspirina y las sulfonamidas. Además, las drogas de metabolismo lento pueden competir eficazmente con sustratos endógenos.

La biotransformación no microsomal de las drogas se produce principalmente en el hígado, pero también en plasma y otros tejidos. Aunque el metabolismo de drogas en el tracto gastrointestinal y la flora intestinal es generalmente menor en relación con la eliminación total de drogas, la biotransformación en el tracto gastrointestinal contribuye, a veces, a lo que se interpreta superficialmente como una mala absorción oral de una droga. Los metabolitos menores del metabolismo intestinal de una droga pueden aumentar su toxicidad. La hidrólisis intestinal de glucorónidos secretados en la bilis es parte integrante del ciclo enterohepático de las drogas.

### Conjugaciones

La inactivación de aminas primarias aromáticas e hidracinas por conjugación con ácido acético, con acetil coenzima A como donador de acetilo, involucra a varias N-transferasas. Estas enzimas parecen representar los productos de múltiples genes, pues el polimorfismo genético (acetilación lenta o rápida en diferentes individuos) aparece sólo con algunos sustratos como isoniazida hidralacina y muchas sulfonamidas. Esta reacción puede mostrar cinética de orden cero cuando las concentraciones de droga son al-

tas, y cinética de primer orden cuando son menores. La cinética de eliminación de las drogas metabolizadas por conjugación con glicina resulta entonces muy variable y el ajuste de las dosis puede ser muy difícil.

La conjugación con glutatión y la posterior formación de un derivado de mercapturato no es una vía de biotransformación cuantitativamente importante, pero contribuye a la inactivación de intermediarios epóxicos tóxicos producidos por reacciones de hidroxilación.

Otras conjugaciones no microsomaes incluyen la conjugación con sulfato de compuestos fenólicos, incluso esteroides, la O-, S-, N-metilación de aminas y fenoles incluyendo epinefrina y norepinefrina y la formación de ribonucleósidos y ribonucleótidos, generalmente análogos de purinas y pirimidinas para la formación de antimetabolitos activos.

#### Hidrólisis

Los ésteres como la procaína son hidrolizados por diversas esterases no específicas en hígado, plasma, tracto gastrointestinal y otros tejidos. La hidrólisis de amidas como la de la lidocaína tiene lugar, principalmente, en el hígado. Las peptidasas plasmáticas de los eritrocitos y de muchos otros tejidos participan en la biotransformación de polipéptidos biológicamente activos.

#### Oxidación

Algunas drogas son oxidadas por diferentes enzimas flavopro -

taicas en las mitocondrias y en el citosol del hígado y otros tejidos. Los ejemplos incluyen la oxidación de alcoholes y aldehidos por alcohol y aldehidos deshidrogenasas del antimetabolito purínico 6-mercaptapurina por la xantina oxidasa y de drogas relacionadas con las catecolaminas por la tirosina hidroxilasa y monoamino-oxidasa.

### Reducción

Las enzimas microsomales y las no microsomales del hígado y otros tejidos pueden catalizar la reducción de grupos nitro y el clivaje y la reducción de la unión azo. Los ejemplos incluyen la nitroreducción del cloramfenicol y la azo reducción del prontosil. Sin embargo, la reducción de nitroazor compuestos in-vivo está probablemente catalizada principalmente por la flora intestinal en el medio anaerobio del intestino.

### Excreción de las drogas

Las drogas se eliminan del organismo sin modificarse, o bien, como metabolitos. Los órganos excretores, excepto el pulmón, eliminan con mayor eficiencia compuestos polares que sustancias de gran solubilidad en grasas. Por esto es que las drogas liposolubles no se eliminan fácilmente hasta que se metabolizan a compuestos más polares.

El riñón es el órgano más importante en la eliminación de las drogas y sus metabolitos. Las sustancias excretadas en las heces son principalmente drogas ingeridas no absorbidas o metabolitos

excretados en la bilis y no reabsorbidos en el tracto intestinal. La excreción de drogas por la leche es importante, no por las cantidades eliminadas, sino porque las drogas excretadas son fuentes potenciales de efectos farmacológicos indeseables para el lactante. La excreción pulmonar es importante, principalmente por la eliminación de gases y vapores anestésicos ocasionalmente, pequeñas cantidades de otras drogas o metabolitos se secretan por esta vía.

### Excreción renal

La excreción de drogas y metabolitos en la orina implica tres procesos: filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción tubular pasiva.

La cantidad de droga que penetra a la luz tubular por filtración depende de su unión fraccional a las proteínas del plasma y de su tasa de filtración glomerular. En el túbulo renal proximal, ciertos aniones y cationes orgánicos se añaden al filtrado glomerular por secreción tubular activa mediada por transportadores. Muchos ácidos orgánicos como la penicilina y metabolitos como los glucorónidos son transportados por un sistema que secreta sustancias de producción natural, como el ácido úrico, bases orgánicas como el tetraetilamonio son transportadas por un sistema separado que secreta: colina, histamina y otras bases endógenas.

Ambos sistemas de transporte son relativamente no selectivos y los iones orgánicos de carga similar pueden competir por el transporte. Pueden también ser bidireccionales: algunas drogas se secretan y se reabsorben activamente. Sin embargo, el transporte de casi todos exógenos es fundamentalmente secretorio. El principal ejemplo de transporte tubular bidireccional de un ácido orgánico endógeno lo constituye el ácido úrico.

En los túbulos proximal y distal las formas no ionizadas de ácidos y bases débiles sufren reabsorción pasiva neta. El gradiente de concentración para la difusión retrógrada se crea por la reabsorción de agua con sodio y otros iones inorgánicos. Como las células tubulares son menos permeables a las formas ionizadas de electrolitos débiles, la reabsorción pasiva de estas sustancias depende del Ph. Cuando la orina tubular es alcalina los ácidos débiles se excretan más rápido, principalmente porque están más ionizados y la reabsorción pasiva es menor.

Cuando la orina tubular se vuelve más ácida, la excreción de ácidos débiles se reduce. La alcalinización y acidificación de la orina tiene efectos opuestos sobre la excreción de bases débiles. En el tratamiento del envenenamiento con drogas su excreción puede acelerarse mediante la apropiada alcalinización o acidificación de la orina, que la alteración del pH urinario provoque o no cambios significativos en la eliminación de una droga depende del grado y la persistencia del cambio de pH y de la participación de la reabsorción pasiva dependiente del pH en la eliminación total de la droga. El efecto <sup>de</sup> máximo para los ácidos y bases débiles con valores  $PK_a$  dentro del pH urinario (5 a 8). Sin embargo, la alcalinización de la orina puede producir un aumento cuádruple o séxtuple en la excreción de un ácido relativamente fuerte, como el salicilato, cuando el pH urinario cambia de 6.4 a 8, la fracción de droga no ionizada disminuiría de 1 a 0.04%.

#### Excreción biliar y fecal

Muchos metabolitos de drogas formados en el hígado se excretan en el tracto intestinal con la bilis. Estos metabolitos pueden ex-

cretarse en heces, pero es más común que se reabsorban y se excreten eventualmente en la orina. Tanto los aniones orgánicos, incluyendo glucorónidos, como los cationes orgánicos son transportados activamente a la bilis por sistemas similares a los que transportan estas sustancias a través del túbulo renal. Ambos sistemas no son selectivos y los aniones de carga semejante pueden competir por el transporte.

Los esteroides y sustancias afines son transportadas a la bilis por un tercer sistema transportador. La efectividad del hígado como órgano excretorio para glucorónidos conjugados está limitada por la hidrólisis enzimática después de que la bilis se mezcla con el contenido del intestino delgado.

La excreción por otras vías, como el sudor, la saliva y las lágrimas es cuantitativamente poco importante.

La eliminación por estas vías depende principalmente de la difusión de la forma liposoluble no ionizada de drogas a través de las células epiteliales de las glándulas y también del pH. La reabsorción de la droga no ionizada de la secreción primaria se produce también probablemente a través de los conductos de las glándulas; asimismo puede haber secreción activa de drogas a través de los conductos de la glándula. Las drogas excretadas en la saliva llegan a la boca, donde generalmente, se tragan; su destino posterior es el mismo que el de las drogas ingeridas por boca. La concentración de algunas drogas en la saliva es paralela a la del plasma. Por eso es que la saliva puede ser un líquido biológico útil para determinar las concentraciones de drogas cuando es difícil o incómodo obtener sangre. Los mismos principios se aplican a la excreción de drogas por la leche.

Aunque la excreción a través del pelo y de la piel carece de importancia cuantitativa, los métodos sensibles de detección de

metales tóxicos en estos tejidos tienen valor forense.

### Cronología del efecto de las drogas, principios farmacocinéticos

Los principios farmacocinéticos se relacionan específicamente con la variación que se produce con el tiempo en la concentración de una droga, particularmente en sangre, suero o plasma, como resultado de la absorción, la distribución y la eliminación. Por extrapolación pueden interpretarse, en términos de efecto de la droga. Aplicados los principios farmacocinéticos ayudan en la selección y adaptación de los regímenes de dosis y facilitan la interpretación de las concentraciones séricas de las drogas. No sustituyen, sino que complementan la supervisión y el criterio clínico.

Los principios fundamentales suponen que los factores que controlan la eliminación de las drogas en un paciente individual permanecen constantes a través del tiempo. Sin embargo, la eliminación de las drogas puede cambiar por interacción con otras drogas o después de alteraciones en la función cardiovascular, renal o hepática. Del mismo modo, los principios farmacocinéticos se aplican más fácilmente en términos de efectos farmacológicos cuando dicho efecto se relaciona estrechamente en el tiempo con la concentración de la droga. No obstante, en algunas drogas las relaciones concentración-efecto muestran una significativa latencia. Estas y otras variaciones de la simple interpretación de las formas cinéticas son datos que es necesario conocer y las modificaciones de los principios fundamentales deben adaptarse a cada droga específica y en cada paciente individualmente.

Los principios farmacocinéticos fundamentales se basan en el

modelo cinético más elemental. El cuerpo se considera como un sólo compartimento. Se supone que la distribución de una droga dentro del compartimento es relativamente uniforme o, si no es uniforme, sin mayores consecuencias prácticas y que se produce rápidamente en relación con la absorción y la eliminación. Para este modelo, el volumen de distribución de una droga es aquel en el cual parecería distribuirse durante el estado de equilibrio, si estuviera en ese volumen la misma concentración que en el plasma. Si una droga está muy concentrada en los tejidos, su volumen aparente de distribución (Vd) puede ser muchas veces mayor que el total de agua corporal:

$$Vd = \frac{\text{cantidad total de drogas en el cuerpo}}{\text{concentración de drogas en el plasma}}$$

La absorción y eliminación de la droga, responden, supuesta - mente, a una cinética exponencial (de primer orden), es decir, que una fracción constante de la droga presente se elimina en la unidad de tiempo. La eliminación de casi todas las drogas es exponencial, pues las concentraciones no se acercan generalmente a las necesarias para la saturación del proceso de eliminación. En ciertos casos excepcionales, los procesos de eliminación de drogas pueden saturarse con la consiguiente cinética de orden cero, es decir, que una cantidad constante de la droga presente se elimina en la unidad de tiempo.

La velocidad de un proceso exponencial puede expresarse por su constante de velocidad K, que expresa el cambio fraccional por unidad de tiempo, o por su tiempo medio T 1/2 que es el tiempo requerido para alcanzar el 50% del proceso.

La depuración metabólica corporal total es el producto del vo-

lumen de distribución por la constante de velocidad de eliminación  $9 (V_a K_e)$  y expresa el volumen de Vd depurado por la unidad de tiempo.

Un modelo de dos compartimentos de cinética de las drogas es más útil porque tiene en cuenta la fase de concentración decreciente de la droga, reflejo de la distribución de una droga del plasma a los tejidos.

El efecto de una sola dosis de droga puede caracterizarse por su latencia, tiempo de efecto máximo, magnitud del efecto máximo y duración.

Las diferencias en la velocidad de absorción, particularmente las grandes diferencias que resultan de la administración de una droga por diferentes vías o en diferentes dosis, tienen una significativa influencia sobre la cronología de la concentración y efecto de las drogas. Cuando la absorción es rápida con respecto a la eliminación, las diferencias de absorción son menos importantes; el efecto máximo se aproxima al obtenido después de la administración intravenosa y la latencia y tiempo de efecto máximo están determinados, primordialmente, por la velocidad de absorción.

Al aumentar la dosis, el período de latencia se reduce y el efecto máximo aumenta sin cambios en el tiempo de este último. La duración del efecto aumenta proporcionalmente menos que el efecto máximo. La menor eliminación da la prolongación esperada del efecto de la droga. Si la droga se absorbe rápidamente, las diferencias en la velocidad de eliminación tienen una influencia relativamente menor en el efecto máximo.

La reserva media total de droga del organismo en el nivel de meseta es aproximadamente igual a 1.5 veces (en realidad 1.44 veces) la cantidad administrada por el tiempo medio de eliminación.

### Elección del intervalo de dosificación

El intervalo de dosificación debe elegirse principalmente considerando las fluctuaciones de la concentración de la droga que pueden tolerarse sin excesiva toxicidad o pérdida de eficacia. Sobre esta base, para la mayor parte de las drogas se recomienda un intervalo de dosificación igual o menor al tiempo medio de eliminación. Sin embargo, si pueden tolerarse fluctuaciones mayores o si la droga se absorbe lentamente, son satisfactorios también los intervalos más largos. Además, la elección del intervalo entre dosis debe, algunas veces, tener en cuenta la comodidad y el cumplimiento por parte del paciente. Por ejemplo, las penicilinas en solución acuosa se administran a menudo a intervalos mucho mayores que sus tiempos medios, ya que puede lograrse un efecto satisfactorio sin toxicidad, pese a las amplias fluctuaciones y porque el horario resulta cómodo para el paciente.

### Dosis inicial de carga

Quando una droga se administra en dosis supuestamente satisfactorias para la terapia de mantenimiento, el efecto parcial puede ocurrir rápidamente, empero, la totalidad de los efectos terapéuticos y tóxicos de la medicación se demora durante los inevitables cuatro tiempos medios de eliminación, y este tiempo puede ser muy largo.

Si la situación terapéutica no es crítica, este régimen de dosis puede ser el preferido, pues minimiza el riesgo de un efecto inicial excesivo y permite un buen ajuste de la dosis para el paciente individual durante el período de acumulación de la droga.

Si el efecto completo deseado debe lograrse con rapidez, es necesario emplear una dosis inicial denominada de carga, mayor que la dosis de mantenimiento. Tengamos en cuenta, sin embargo, que si se continúa administrando una dosis mayor que la de mantenimiento, la acumulación y la toxicidad son inevitables. Si la dosis dada es sólo moderadamente mayor que la requerida y si el tiempo medio de eliminación es largo, esta toxicidad puede no hacerse evidente durante mucho tiempo.

#### Ajuste de la dosis por deterioro de eliminación

Para citar la excesiva acumulación de una droga cuando su eliminación se halla reducida en un paciente con deterioro de la función renal, hepática o cardiovascular, las dosis de mantenimiento (dosis/intervalos entre dosis) deben reducirse en proporción al aumento del tiempo de eliminación.

Como la concentración terapéutica deseada nada tiene que ver con la velocidad de eliminación, la dosis inicial de carga no necesita reducirse a causa de la eliminación alterada si la droga se absorbe rápidamente, pero la dosis de carga debe ajustarse al volumen alterado de distribución. La concentración de proteínas plasmáticas, la unión de las mismas y otros determinantes de volumen de distribución pueden alterarse en la enfermedad renal, hepática y cardiovascular. En pacientes con función renal reducida es necesario considerar no sólo las drogas que se excretan sin alteración en la orina, sino también la eliminación renal de los metabolitos de drogas.

### Capítulo III

#### Mecanismo de acción de las drogas y relación entre concentración y efecto de las mismas - Farmacodinamia

La farmacodinamia puede definirse como el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de las drogas y de sus mecanismos de acción.

#### Mecanismos de acción de las drogas

Aunque existen excepciones, los efectos de la mayor parte de las drogas resultan de su interacción con componentes macromoleculares funcionales del organismo. Esta interacción altera la función del componente celular involucrado y así se inicia una serie de cambios bioquímicos y fisiológicos que son característicos de la respuesta a las drogas. Este concepto, -ahora casi axiomático- tuvo su origen en el trabajo experimental de Ehrlich y Langley a fines del siglo pasado y principios del actual.

Ehrlich quedó impresionado por el alto grado de especificidad química de los efectos antiparasitaria y tóxicos de diversos agentes orgánicos sintéticos. Langley observó la capacidad que poseía el veneno usado en las flechas de los indios en América del Sur, el curare, para inhibir la contracción inducida químicamente (nicotina) del músculo esquelético y que sin embargo, el tejido siguiera respondiendo a la estimulación eléctrica directa. Los términos sustancia receptiva y, más simplemente receptor, se crearon para indicar el componente del organismo con el cual se suponía que interactuaba el agente químico.

Uno de ellos es que una droga es potencialmente capaz de alterar la velocidad de realización de cualquier función corporal; el segundo es que en virtud de interacciones con esos receptores, las drogas no crean efectos, sino que simplemente modulan las velocidades de la función en curso. Un principio farmacológico expresa que una droga no puede impartir una nueva función a la célula.

Aunque una droga no tenga acción directa, puede causar cambios funcionales compitiendo por un sitio de ligadura con otra sustancia reguladora activa del receptor. Las drogas se denominan agonistas cuando causan efectos como resultado de la alteración directa de las propiedades funcionales del receptor con el que interactúan. Los compuestos desprovistos por sí mismos de actividad farmacológica intrínseca, pero que causan efectos por inhibición de la acción de un agonista específico se llaman antagonistas.

#### Propiedades químicas

Al menos desde el punto de vista numérico, las proteínas de la célula constituyen la clase más importante de receptores para drogas. Son ejemplos evidentes las enzimas de las vías metabólicas o reguladoras fundamentales (dehidrofolato reductasa, acetilcolinesterasa), pero tienen el mismo interés las proteínas que intervienen en los procesos de transporte ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPasa) o las que desempeñan funciones estructurales (tubulina). También resultan útiles las propiedades específicas de unión de otros componentes celulares. Los ácidos nucleicos son importantes receptores de drogas, particularmente en la quimioterapia del control de procesos malignos; las lecitinas vegetales muestran notable especificidad en el reconocimiento de residuos de hidratos de carbono de polisacáridos y glucoproteínas, aunque esto no se ha aprovechado tera -

péuticamente. Drogas como los anestésicos interactúan con los lípidos de las membranas celulares alterando su estructura y su función. Además, existen grupos de proteínas celulares cuya función normal consiste en actuar como receptores de ligandos reguladores endógenos, particularmente hormonas, neurotransmisores y autacoides. El conocimiento de estos sistemas ha puesto en evidencia proteínas cuyas funciones colectivas son innumerables y están reguladas por la unión reversible de ligandos específicos.

Lamentablemente, estas interesantes moléculas son difíciles de aislar y caracterizar porque generalmente están presentes en pequeñas cantidades (miles por célula) y muchas de ellas son componentes integrales de las membranas plasmáticas. Esta ubicación es esencial para el papel que desempeñan estos receptores, percibir señales regulatorias extracelulares y traducirlas a fenómenos fisiológicos intracelulares o metabólicos. Aunque el conocimiento detallado de estos receptores sigue siendo bastante limitado.

El receptor "per se" parece resultar de la asociación de varias (tres o más) subunidades de peso molecular 40 000 que tienen sitios de unión para agonistas y antagonistas colinérgicos. Al parecer existe un lugar común (o superpuesto) para estas dos clases de agentes, lo que explica la relación competitiva entre la acción de compuestos tales como el agonista acetilcolina y el antagonista d-tubocurarina. La interacción de los agonistas con el receptor produce cambios en el flujo catatónico ( $Na^+$ ) a través de la membrana como resultado de un cambio de estado de un ionóforo específico o de un modulador de conductancia iónica. La evidencia sugiere que este ionóforo es una proteína diferente del receptor, quizá de peso molecular 43 000 y que el receptor y el ionóforo se asocian fuertemente en la membrana.

Los receptores para muchas hormonas y autocoides son regulados

por la concentración del segundo mensajero intracelular, el monofosfato cíclico de adenosina 3', 5' (AMP cíclico). Esto se logra mediante la estimulación o la inhibición de la actividad de la enzima adenilatociclase unida a la membrana.

### Interacciones droga-receptor

Va en 1878, aún antes de crear el término sustancia receptiva, Langley sugirió que las combinaciones droga-célula, y por consiguiente las acciones y los efectos de las drogas, estaban regidas probablemente por la ley de la acción de masas, lo cual sigue siendo la piedra fundamental de casi todas las teorías de acción de las drogas. De este modo, la teoría intenta explicar las reacciones de unión de ligandos y la acción enzimática, y hay una evidente coalescencia cuando el efecto de la droga resulta de una interacción directa con una enzima.

Si intentamos ampliar el análisis de las interacciones droga-receptor más allá de la reacción (la unión de droga a receptor), surgen importantes preguntas acerca de la relación entre la concentración del complejo droga receptor y la magnitud del efecto observado. En la teoría clásica de receptores de Clark, se supone que el efecto de la droga es proporcional a la fracción de receptores ocupada por droga y que el efecto máximo se produce cuando todos los receptores están ocupados. Aunque estas suposiciones son probablemente ciertas en algunos casos, son comunes las excepciones, particularmente cuando la vía que lleva el receptor a efecto es compleja. Por ejemplo, interacción droga receptor, alteración de contractilidad cardíaca. Sin embargo, la suposición simplificadora es un buen punto de partida.

Ciertas drogas llamadas antagonistas interactúan con el receptor o con otros componentes del mecanismo efector inhibiendo la acción de una agonista sin iniciar por sí mismas ningún efecto. Si la inhibición puede vencerse aumentando la concentración del agonista logrando, eventualmente, el mismo efecto máximo, se dice que el antagonista es superable o competitivo. Este tipo de inhibición se observa comunmente en antagonistas que actúan reversiblemente en el sitio receptor.

Un antagonista no competitivo previene la producción de cualquier efecto del agonista en un receptor dado. Esto podría deberse a una interacción irreversible del antagonista en cualquier sitio para evitar la unión del agonista.

También puede deberse a la interacción reversible o irreversible con cualquier componente del sistema, impidiendo la iniciación exitosa del efecto después de la unión del agonista. Estos resultados pueden conceptualizarse como remoción del receptor o potencial de respuesta del sistema. El efecto máximo posible se reduce, pero el agonista puede actuar normalmente en las unidades receptor-efector que no se hallen bajo esta influencia. La afinidad del agonista por el receptor y su potencia no se alteran.

Los antagonistas pueden clasificarse según su acción de acuerdo a si ésta es reversible o irreversible. Si el antagonista se une al sitio activo para el agonista en forma reversible, el antagonista resulta competitivo, y si lo hace en forma irreversible resulta no competitivo. Si la unión se produce en otra parte estas simples reglas no se aplican, y cualquier combinación es posible.

Si un compuesto diferente pero quizá estructuralmente análogo se une al mismo sitio de R, pero con afinidad algo mayor por  $R_0$  que por  $R_c$ , la magnitud del efecto observado puede ser menor

pese a la presencia de concentraciones máximas efectivas del agente. Una droga que posee esta efectividad intermedia se denomina agonista parcial.

#### Relación estructura actividad

La afinidad de una droga por un componente macromolecular específico de la célula y su actividad intrínseca están íntimamente relacionadas con su estructura química. Frecuentemente la relación es muy estrecha y modificaciones relativamente leves de la molécula de droga, tan sutiles como cambios en su estereoisomería, pueden producir grandes variaciones en las propiedades farmacológicas. El aprovechamiento de la relación estructura-actividad produjo en muchas ocasiones la síntesis de valiosos agentes terapéuticos. Como los cambios de configuración molecular no alteran necesariamente en igual medida todas las acciones y efectos de una droga, a veces es posible desarrollar un congénere con una proporción más favorable de efecto terapéutico sobre el tóxico o lograr características secundarias más aceptables que las de la droga madre. Además, se han creado efectivos agentes terapéuticos desarrollando antagonistas competitivos estructuralmente afines a otras drogas o a sustancias endógenas de importancia conocida en las funciones bioquímica o fisiológica.

#### Clasificación de receptores y efectos de drogas

Los receptores para drogas se han identificado y clasificado sobre la base de la presencia o la ausencia de efecto de antago-

nistas representativos de la relación estructura-actividad. Por ejemplo, los efectos de la acetilcolina imitados por el alcaloide muscarina y selectivamente antagonizados por atropina, se llaman efectos muscarínicos. Otros efectos de la acetilcolina imitados por la nicotina y no tan fácilmente antagonizados por la atropina, pero selectivamente bloqueados por otros agentes (por ejemplo D-tubocurarina), se llaman efectos nicotínicos.

Por extensión se dice que estos dos tipos de efectos colinérgicos están mediados por receptores muscarínicos o nicotínicos, respectivamente. Esta clasificación de los receptores ofrece un esquema sólido que respalda la opinión de que hay participación de dos tipos de receptores. Esta clasificación, aunque contribuye poco a la determinación del mecanismo de acción de las drogas, constituye una base útil para resumir los efectos farmacológicos en los diferentes tejidos, es decir, que una droga activa un tipo específico de receptor, equivale a resumir su espectro de efectos y los agentes que la antagonizan. Del mismo modo, decir que una droga bloquea cierto tipo de receptor, especifica los agentes que obrarán como antagonistas y en qué sitios.

#### Significación de los subtipos de receptores

El avance de la investigación ha permitido reconocer diversos receptores para diferentes reguladores endógenos y sabemos que, por lo menos para varias de estas moléculas, existen múltiples subtipos de receptores. En el caso de la acetilcolina, sabemos que existen dos tipos principales de receptores que son llamados nicotínico y muscarínico. También hay diferencias reales entre las propiedades de unión de los receptores nicotínicos que se encuentran en los ganglios del sistema nervioso autónomo y los de la unión neuromuscular del sistema nervioso somático. La diferen-

cia se aprovecha con fines terapéuticos.

Así que los antagonistas actúan con preferencia en los receptores nicotínicos de los ganglios. Pueden utilizarse para controlar la presión sanguínea y ellos no paralizarán el sistema músculo esquelético. Ejemplo: la d-tubocurarina y los agentes afines actúan de la forma inversa y su capacidad de antagonizar la acción de la acetilcolina está limitada a los sitios receptores de la unión neuromuscular.

#### Sitios celulares de acción de las drogas

Los determinantes generales principales del sitio primario de acción de una droga deben ser la localización de los receptores específicos con los que interactúa la droga y la de todo el sistema receptor-efector y la concentración de droga a la que se expone el receptor. La localización de acción de droga no depende necesariamente de la distribución selectiva de ésta, pero aunque la acción de la droga sea local, sus efectos pueden ser amplios y diseminarse por obra de diversas fuerzas secundarias químicas y físicas.

Si una droga obra por interacción con un receptor relativamente no especializado, es decir, un receptor que cumple funciones comunes a la mayoría de las células, sus efectos serán amplios. Si el efecto involucra una función vital, el uso de la droga será particularmente peligroso. Sin embargo, la droga puede ser clínicamente importante.

Se ha intentado restringir o dirigir la distribución de drogas mediante su unión a portadores solubles o insolubles, o por su encapsulación en liposomas. Otra alternativa es el uso de pro-

drogas que pueden convertirse a sus formas activas solamente en ciertos tipos de células.

Si una droga interactúa con receptores especializados de ciertos tipos de células diferenciadas, sus efectos son más específicos. La droga hipotética ideal ejercería su efecto terapéutico en virtud de estos tipos de acción. Los efectos secundarios serían mínimos, pero la toxicidad quizá no lo fuera. Si la función diferenciada es vital, este tipo de droga puede ser también muy peligrosa. Algunos de los agentes químicos más letales que se conocen (ejem.: toxina botulínica), muestran esta especificidad y toxicidad.

#### Acciones de las drogas no mediadas por receptores

Se debe destacar que algunas drogas no actúan por combinación con componentes funcionales celulares o receptores. Ciertas drogas pueden interactuar específicamente con pequeñas moléculas o iones que se encuentran normal o anormalmente en el cuerpo. Los agentes quelantes, capaces de formar fuertes uniones con diferentes cationes metabólicos son un buen ejemplo. Algunos de ellos muestran un notable grado de preferencia por especies dadas de iones, incluso entre los cationes bivalentes.

Algunas drogas, que son análogos estructurales de constituyentes biológicos normales, pueden incorporarse a componentes celulares y así, alterar su función. Esto se ha llamado "mecanismo de falsa incorporación" y se ha estudiado especialmente con análogos de pirimidinas y purinas que pueden incorporarse a los ácidos nucleicos y que poseen utilidad clínica en la quimioterapia del cáncer.

Existe también un grupo de agentes que actúa por mecanismos más fisicoquímicos, algunos de ellos poco conocidos. Una sugerencia de este tipo de mecanismo consiste en la falta de requerimiento de una estructura química altamente específica. Los estereoisómeros de estas drogas no difieren en su potencia o eficacia. Ejem.: ciertos compuestos relativamente benignos como el manitol, pueden administrarse en grandes cantidades suficientes para aumentar la osmolaridad de diversos líquidos corporales. Esto produce modificaciones en la distribución del agua y de acuerdo con el agente y la vía de administración elegidos, este efecto puede aprovecharse para promover diuresis, catarsis, expansión del volumen circulante en el compartimento vascular o reducción del edema cerebral.

#### Relación entre dosis de droga y respuesta del paciente

Quando las drogas se administran in-vivo no hay ninguna relación característica entre la intensidad del efecto de la droga y la dosis de ésta.

La relación entre interacción droga receptor y curva dosis-efecto generalmente no es simple, y se complica más aun por el cuarto factor: la variación o variancia. Sin embargo, la aparición de la forma general de la curva dosis-efecto de agentes terapéuticos específicos tiene considerable significación pragmática.

#### Potencia

La localización de la curva dosis-efecto a lo largo del eje de

la dosis es una expresión de la potencia de una droga; ésta se encuentra influenciada por su absorción, su distribución, su biotransformación y su excreción y está determinada por su capacidad inherente para combinarse con sus receptores y por la relación funcional entre el receptor y el sistema efector.

La baja potencia constituye una desventaja solo cuando la dosis efectiva es tan grande que resulta incómodo administrarla. Las drogas extremadamente potentes, particularmente si son volátiles o se absorben por la piel, pueden ser riesgosas y requieren de un manejo especial.

Para aplicaciones terapéuticas, la potencia de una droga se expresa necesariamente en unidades absolutas de dosificación (25 microgramos, 10 mg/kg, etc.) para la comparación entre drogas es más conveniente expresar la potencia relativa, proporción de dosis con efectos equivalentes.

#### Eficacia máxima

El efecto máximo producido por una droga se denomina eficacia máxima o simplemente, eficacia. La eficacia máxima de una droga puede determinarse por sus propiedades inherentes a las del sistema receptor-efector y reflejarse como una meseta en la curva dosis-efecto, pero también puede estar determinada por otros factores. Si los efectos indeseables de una droga limitan su dosificación, su eficacia se limita proporcionalmente, aunque tenga capacidad inherente para producir un efecto mayor. La eficacia máxima de una droga es sin duda una de las principales características.

La eficacia y la potencia de una droga no tienen necesariamente correlación y estas dos características no deben confundirse.

## Variación biológica

La variación o variancia puede definirse como la aparición de diferencias de magnitud en la respuesta a la misma dosis de droga entre individuos de la misma población. Pero aunque se controlen y tengan en cuenta todas las causas conocidas de variación, los efectos de las drogas nunca son idénticos en todos los pacientes, ni siquiera en el mismo paciente en diferentes ocasiones. Una curva dosis-efecto se aplica únicamente a un individuo una sola vez o al individuo promedio.

La dosis de droga requerida para producir un efecto específico en un individuo se denomina dosis efectiva individual, que se define como una respuesta cuántica (todo o nada) más que graduada, puesto que el efecto especificado está presente o ausente. Las dosis efectivas individuales de la mayoría de las drogas se distribuyen logarítmicamente, lo que significa que la curva normal habitual de variación se obtiene de los logaritmos de las dosis efectivas individuales para un grupo de pacientes, y se expresan como una distribución de frecuencia. La distribución acumulativa de frecuencia de dosis efectivas, es decir, el porcentaje de individuos que muestran el efecto graficado como función del logaritmo de la dosis, se llama curva dosis-porcentaje o curva dosis-efecto cuántica.

La curva dosis-porcentaje es una expresión de variabilidad individual para un solo efecto y tiene un significado ligeramente diferente de la curva dosis-efecto graduada, anteriormente mencionada. No obstante, la curva dosis-efecto graduada puede considerarse análogamente como una suma de gran número de respuestas cuánticas o moleculares.

La dosis de droga requerida para producir un efecto con una

intensidad especificada en el 50% de los individuos se denomina dosis efectiva media y se abrevia DE 50 (no DE <sub>50</sub>). Si la muerte es el punto terminal del efecto, la dosis efectiva media se denomina dosis letal media (DL 50). Las dosis necesarias para producir el efecto expresado en otros porcentajes de la población se designan análogamente (DE 20, DL 90, etc.). A menudo se utilizan notaciones similares para referirse a la dosis de droga requerida para producir una fracción dada del efecto máximo o una intensidad dada de efecto.

Para referirse a individuos que son excepcionalmente sensibles o resistentes a una droga y para describir a aquellos en quienes una droga produce un efecto insólito se utilizan términos específicos.

Si una droga produce su efecto habitual con dosis inesperadamente bajas, se dice que el individuo es hiperreactivo o hipersensible. Este último término puede confundirse con el que designa el cuadro de efectos asociados a la alergia de las drogas. La hiperreactividad a una droga se llama supersensibilidad solo cuando esta mayor sensibilidad es el resultado de la denervación.

Si una droga produce su efecto habitual solo con dosis insólitamente grandes, se dice que el individuo es hiporreactivo. La menor sensibilidad se denomina también tolerancia, pero este término implica una hiposensibilidad adquirida como consecuencia de exposición anterior a la droga. La tolerancia que se desarrolla rápidamente después de la administración de pocas dosis de una droga se llama Taquifilaxia. La menor sensibilidad debe considerarse inmunidad solo si la tolerancia adquirida es el resultado de la formación de anticuerpos.

La aparición de un efecto raro de una droga, de cualquier intensidad y con cualquier dosis, que se produce solo en un pequeño porcentaje de individuos se llama por lo general idiosincrasia,

pero a menudo, este término se considera sinónimo de alergia a la droga y tiene tantos otros significados, que, quizá convendría abandonarlo. Los efectos no habituales de las drogas deben describirse simplemente como tales, o, en lo posible, con términos que se refieran al mecanismo subyacente; a menudo son tipos de alergia a una droga o consecuencia de diferencias genéticas.

### Selectividad

Una droga se describe generalmente según su efecto predominante o según la acción considerada como base de ese efecto, pero estas descripciones no deben ocultar el hecho de que ninguna droga produce un solo efecto.

Una droga se caracteriza debidamente solo en términos de todo su espectro de efectos. La relación entre las dosis requeridas de una droga para producir efectos deseables e indeseables se denomina índice terapéutico, margen de seguridad o selectividad. Raramente una droga es lo suficientemente selectiva como para merecer realmente el término específica. Para las aplicaciones terapéuticas, la selectividad de una droga es, sin duda, una de sus características más importantes.

Una droga no tiene un solo índice terapéutico, sino muchos. Del mismo modo, para cada efecto deseado, pueden calcularse varios índices terapéuticos.

Puede decirse, con acierto, que una droga posee un margen adecuado de seguridad en la mayoría de los pacientes, pero esta descripción no tiene sentido para el enfermo que muestra una respuesta no común a la droga. La penicilina es esencialmente no tóxica en la gran mayoría de los pacientes, pero puede causar la muerte de los que se han vuelto alérgicos a ella.

### Variación de las transformaciones de una droga

Después de elegir la droga, el paso siguiente es elegir el régimen inicial de dosificación. Se debe decidir la magnitud de la primera dosis de mantenimiento y el intervalo entre dosis cuando es necesaria más de una. Para ello se deben tener en cuenta las variaciones que pueden realizarse en el metabolismo de una droga en distintos pacientes y en un mismo paciente. Las propiedades farmacocinéticas de una droga (absorción, distribución, metabolismo, excreción y unión a proteínas plasmáticas) pueden variar mucho en distintos individuos. Esta variabilidad puede explicar la mitad o más de las variaciones registradas en la respuesta de algunas drogas. La importancia de los factores que contribuyen a estas diferencias dependen en parte, de la misma droga y de su habitual vía de eliminación. Las drogas que se excretan principalmente sin cambios por el riñón, metabolismo o mostrar menores diferencias de posición que las drogas inactivadas por el metabolismo. Entre las drogas muy metabolizadas, las de menor velocidad de depuración son las que muestran mejores variaciones entre los individuos. Estudios en mellizos idénticos y no idénticos han revelado que el genotipo es un determinante muy importante de las diferencias en las velocidades de metabolización. Para muchas drogas las variaciones fisiológicas y patológicas de la función orgánica son de los determinantes principales de su índice de transformaciones. Por ejemplo, la depuración de digoxina y gentamicina se relaciona con la tasa de filtración glomerular y la de lidocaína y propranolol depende principalmente de la velocidad de circulación sanguínea hepática. Los estados patológicos, principalmente los que afectan a los riñones o al hígado, alteran la eliminación aumentando la variabilidad en la disposición de las drogas. La enfermedad tam -

bién puede afectar la respuesta de los tejidos. En este contexto, la medición de las concentraciones de drogas en los líquidos biológicos puede ayudar a la individualización de la farmacoterapia.

La determinación de la concentración de la droga, por ejemplo en el plasma, resulta particularmente útil cuando se cumplen algunos criterios bien definidos:

1) cuando existe marcada variabilidad interpaciente en la disposición de la droga (y pequeña variación intrapaciente), de otro modo, las concentraciones plasmáticas de droga pueden preverse con una sola dosis.

2) cuando resulta difícil supervisar los efectos deseables o indeseables de la droga. Si los efectos clínicos o la toxicidad pueden medirse fácilmente, se prefiere tomar en cuenta estos efectos al decidir ajustes necesarios de la dosis de droga, sin embargo, en ciertos casos no resulta fácil supervisar los efectos de algunas drogas, por ejemplo, los cambios hemodinámicos causados por los glucósidos digitálicos pueden demorarse o ser difíciles de medir. Muchas drogas se usan en la profilaxis de un fenómeno insólito y peligroso. Algunas drogas, (ejem.: agentes antiarrítmicos) pueden también producir efectos tóxicos que son semejantes a los signos o síntomas de la enfermedad tratada. En estos casos, la medición de las concentraciones sanguíneas de la droga puede ayudar a la titulación de la dosis.

3) cuando el índice terapéutico de la droga es bajo y sus efectos tóxicos son potencialmente capaces de aumentar la morbilidad. Si esto no ocurre, los pacientes pueden recibir simplemente la mayor dosis conocida necesaria para tratar una alteración como se hace comúnmente con la penicila. Sin embargo, si hay superposición en la relación concentración-respuesta de los efectos deseables a indeseables de la droga, como ocurre con la teofilina, las determinaciones de concentración plasmática de droga pueden

permitir el ajuste de la dosis. Para que la medición de concentraciones de droga tenga valor significativo en el ajuste de las dosis, deben cumplirse los tres criterios citados. El conocimiento de las concentraciones de drogas en plasma u orina también es particularmente útil para detectar fracasos terapéuticos debidos a falta de cumplimiento del paciente en un régimen médico o para identificar pacientes con extremos de velocidad inesperados en la disposición de drogas.

La aplicación de estas mediciones para ayudar al médico a lograr la concentración deseada de droga, sangre o plasma, constituye un ejemplo del uso de un punto terminal intermedio de terapéutica. El concepto de puntos terminales intermedios, como guía para la individualización de la terapéutica puede aplicarse también en otras formas, una de ellas es la indicación de un cambio en la elección de la farmacoterapia. La medición de la concentración plasmática de drogas o, preferiblemente, la medición de uno o más efectos farmacológicos de la droga, puede sugerir una probable falta de eficacia.

Cuando se usan mediciones de las concentraciones plasmáticas de drogas, es necesario recordar que casi siempre se expresan como concentración total de droga, incluyendo fracciones ligadas y libres. Los cambios en la unión de la droga a las proteínas del plasma, entre los tejidos y plasma y los cambios de respuesta a la droga en el tejido efector, determinan que la cuantificación de la concentración plasmática de droga solo resulte útil como guía y no como único determinante que justifica automáticamente el cambio del régimen terapéutico.

#### Interacciones droga-droga

Existen dos problemas muy serios relacionados con las interac-

ciones entre las drogas. Uno de ellos es la adquisición de una perspectiva sobre el creciente cuerpo de información en esta área; el otro problema consiste en saber si una combinación específica en un paciente dado tiene potencial para una interacción y si es así, cómo aprovechar la interacción cuando esta aumenta la eficacia o cómo evitar sus consecuencias cuando estas sean adversas.

La interacción potencial de drogas es la posibilidad de que una droga altere la intensidad de los efectos farmacológicos de otra droga administrada al mismo tiempo. El resultado neto puede ser el aumento o la disminución de los efectos de una o ambas drogas y esto puede constituir un efecto deseado o indeseado, o bien, inesperado. Las interacciones pueden ser farmacocinéticas (alteración de la absorción, distribución o disposición de una droga por otra), o farmacodinámicas (interacciones entre agonistas y antagonistas en los receptores para las drogas).

El uso simultáneo de dos drogas es a menudo esencial para obtener un objetivo terapéutico deseado.

La terapéutica con múltiples drogas es habitual en la quimioterapia del cáncer y en el tratamiento de ciertas enfermedades infecciosas. En estos casos, los objetivos son, por lo general, mejorar la eficacia y demorar el surgimiento de células malignas o de microorganismos resistentes a los efectos de las drogas conocidas.

La administración de una droga que altere los parámetros farmacocinéticos de otra droga también puede aportar beneficios.

#### Interacciones adversas droga-droga

Estas interacciones son también numerosas y su frecuencia aumenta de acuerdo al número de drogas que recibe un paciente. Los

principales mecanismos que producen interacciones adversas entre drogas incluyen cambios en el perfil farmacocinético. De este modo, una droga puede interactuar con otra retardando la absorción, compitiendo por los sitios de unión en las proteínas plasmáticas, alterando el metabolismo por inducción o inhibición de enzimas o cambiando la tasa de excreción renal. Las interacciones también pueden ocurrir en los sitios receptores. Las interacciones adversas comprometen la eficacia terapéutica, aumentan la toxicidad o ambas cosas.

Por eso debemos conocer los principios básicos de interacciones droga-droga cuando planeamos un régimen terapéutico.

Con frecuencia, las interacciones adversas de las drogas pueden evitarse modificando apropiadamente la dosis, el tiempo o la vía de administración, o, supervisando cuidadosamente al paciente que recibe al mismo tiempo drogas con potencial para interactuar adversamente para lograr el óptimo cuidado del paciente. Es por eso que las drogas con potencial de interacciones adversas no están necesariamente contraindicadas en ciertas situaciones clínicas.

#### Efecto placebo

El efecto placebo se asocia con la toma de cualquier droga activa o inerte, aunque específicamente se identifica con la administración de una sustancia inerte disfrazada de medicación.

Los efectos de placebo resultan de la relación médico-paciente, de la significación del esfuerzo terapéutico para el paciente y de la actitud general impartida por el marco terapéutico y por el médico. Varían notablemente según los individuos y en un mismo pa -

ciente de acuerdo a la época. Los efectos de placebo se manifiestan comunmente en alteraciones del ánimo; otros efectos subjetivos y efectos objetivos sometidos a control autónomo o voluntario pueden ser favorables o desfavorables con respecto a los objetivos terapéuticos.

### Tolerancia

Se puede adquirir tolerancia a los efectos de muchas drogas, especialmente opiáceos, barbitúricos y otros depresores del sistema nervioso central. Cuando esto ocurre, puede desarrollarse una tolerancia cruzada a los efectos de drogas farmacológicamente relacionadas, especialmente las que actúan en el mismo sitio receptor y es necesario aumentar la dosis para mantener un efecto terapéutico dado. Como generalmente la tolerancia no se desarrolla a todos los efectos de una droga por igual, el índice terapéutico puede descender, pero también hay ejemplos de desarrollo de tolerancia a los efectos indeseables de una droga con el consiguiente aumento de su índice terapéutico.

### Individualización

La elección inicial de una droga solo puede hacerse después de un buen análisis clínico y de laboratorio del paciente. El grado de esta evaluación depende de muchos factores, incluyendo un análisis de costos y beneficios de las pruebas diagnósticas; este debe basarse en la disponibilidad y especificidad de terapéuticas alternativas.

En lo posible, el régimen inicial de dosificación debe deter-

minarse según la estimación de las propiedades farmacocinéticas de las drogas en el paciente individual. Esta estimación debe basarse en la apreciación de las variables que tienen más probabilidades de afectar la disposición de la droga en cuestión. Estas variables son, entre otras, la edad, el peso corporal, las funciones renal y hepática, las enfermedades coexistentes como insuficiencia cardíaca congestiva o el tratamiento simultáneo con otras drogas. Otra expresión común de la utilidad de un régimen es su relación riesgos/beneficios que representa el equilibrio entre los efectos eficaces y tóxicos de la droga.

## Capítulo IV

### Quimioterapia Específica

#### Consideraciones generales de los antibióticos

##### Definiciones y características

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por diferentes especies de microorganismos como bacterias, hongos, actinomicetos, que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y pueden, eventualmente, destruirlos. Los antibióticos difieren marcadamente en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, espectros antibacterianos y mecanismos de acción.

##### Clasificación

Históricamente, la clasificación más común se ha basado en la estructura química y el mecanismo de acción propuestos del modo siguiente:

1) Los agentes que inhiben la síntesis o activan las enzimas que rompen las paredes celulares bacterianas causando pérdida de la vitalidad y, a menudo, la lisis celular. Estos incluyen penicilinas y cefalosporinas de estructuras semejantes y agentes disímiles como son la cicloserina, vancomicina, ristocetina y bacitracina.

2) Los agentes que actúan directamente sobre la membrana celular afectando su permeabilidad y produciendo filtración de compuestos intracelulares. A estos pertenecen los detergentes, poli-

mixina, colistimetato y los agentes antifúngicos de polieno, nistatina y anfotericina B, que se unen a los esteroides de la pared celular.

3) Los agentes que afectan la función de los ribosomas bacterianos causando inhibición reversible de la síntesis de proteínas. Estas drogas bacteriostáticas incluyen el cloramfenicol, las tetraciclinas, los antibióticos macrólidos como la eritromicina, lincomicina y su análogo, clindamicina.

4) Agentes que se unen a la subunidad ribosomal 30S y causan acumulación de complejos iniciales de la síntesis proteica, lectura errónea del código RNA-m y producción de polipéptidos anormales incluyen el grupo de los aminoglucósidos antibióticos que son bactericidas.

5) Agentes que afectan el metabolismo del ácido nucleico, como la rifampicina, que inhibe la RNA-polimerasa dependiente del DNA.

6) Los antimetabolitos, incluyendo la trimetropina y las sulfonamidas, que bloquean pasos metabólicos específicos esenciales para el microorganismo.

Probablemente surgirán categorías adicionales al dilucidarse mecanismos más complejos, por ahora el mecanismo exacto de acción de algunos agentes antimicrobianos es desconocido.

Otra clasificación de utilidad funcional se basa en la actividad antimicrobiana general de los diferentes grupos de drogas.

1) Drogas primeramente efectivas contra los cocos grampositivos y bacilos grampositivos que tienden a presentar un espectro de actividad relativamente estrecho; incluyen penicilina G, las penicilinas semisintéticas, penicilinilinas-resistente, los macrólidos, las lincomicinas, vancomicina y la bacitracina.

2) Drogas primeramente efectivas contra bacilos aerobios gram-

negativos, incluyen aminoglucósidos y polimixinas.

3) Drogas de espectro relativamente amplio que afectan a cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, incluyen las penicilinas de amplio espectro (ampicilina y carbencilina), cefalosporinas, tetraciclinas, cloramfenicol, trimetropina y sulfonamidas.

Aunque esta clasificación tiene muchas importantes excepciones, nos ayuda a recordar el espectro antibiótico de cada droga.

#### Susceptibilidad y resistencia de los microorganismos a los agentes microbianos

Quando se usan antibióticos para tratar una infección, el resultado terapéutico favorable está bajo la influencia de numerosos factores, pero expresado en términos simples, el éxito depende del logro de un nivel de actividad antibacteriana en el sitio de la infección, que sea suficiente para inhibir las bacterias en forma tal, que la situación se incline a favor del huésped. Cuando las defensas de este último poseen efectividad máxima, la alteración requerida puede ser mínima, por ejemplo, alargar la síntesis de proteínas o prevenir la división celular microbiana. Pero, cuando las defensas del huésped estén deterioradas, puede necesitarse la muerte total o lisis de las bacterias para lograr un buen resultado. La dosis de la droga utilizada debe ser suficiente para producir el efecto necesario sobre los microorganismos, pero las concentraciones del agente en el plasma y los tejidos deben ser inferiores a los valores tóxicos para las células humanas. Si ésto puede lograrse, se dice que el microorganismo es susceptible al antibiótico. Si la concentración de droga requerida para inhibir o matar al microorganismo es mayor que la concentración que

puede alcanzarse sin riesgos ni peligros, se dice que el microorganismo es resistente al antibiótico. La información exacta que se necesita para tomar decisiones correctas acerca de las concentraciones de drogas en diferentes tejidos o líquidos corporales falta con frecuencia y las concentraciones varían de un sitio al otro. Esto significa que la proporción entre las concentraciones tóxicas y terapéuticas es muy baja y que estos agentes son difíciles de usar.

Los factores que determinan la actividad antimicrobiana relativa de una droga contra un microorganismo específico son múltiples. Para que un antibiótico sea efectivo debe ganar ante todo, acceso a los sitios efectores de acción sobre o dentro de la célula bacteriana. Los microorganismos pueden resistirse a este pasaje por medio de diferentes mecanismos. Algunos producen enzimas en la superficie o en el interior de la célula que inactivan a la droga. Otros poseen membranas celulares impermeables que previenen la entrada de la droga y otros carecen de los sistemas necesarios de transporte para la entrada de la droga a la célula bacteriana. Como muchos antibióticos son ácidos orgánicos, su penetración puede depender del pH. Además la permeabilidad puede estar alterada por la osmolaridad o por diversos cationes del medio externo. Los mecanismos de transporte para ciertas drogas dependen de la energía y no operan en un medio anaerobio.

Una vez que la droga ha ganado acceso al sitio efector, debe ejercer un efecto deletéreo para el microorganismo. En esto participan múltiples factores. Cada clase de droga tiene sus propios sitios de acción y la resistencia natural o adquirida a la droga puede ser explicada en términos de diferencias en estos efectores.

## Resistencia adquirida a los agentes antimicrobianos

Cuando la actividad antimicrobiana de un agente se prueba por primera vez, queda definida su forma de sensibilidad y resistencia. Lamentablemente, más tarde, este espectro puede variar mucho, porque los microorganismos han desarrollado todo un arsenal de ingeniosas alteraciones que les permiten sobrevivir en presencia de los antibióticos. El fenómeno de la resistencia a las drogas varía de un microorganismo a otro y de una droga a otra.

El desarrollo de resistencia a los antibióticos implica un cambio genético estable, hereditario de generación en generación. Puede operar cualquier mecanismo que altere la composición genética bacteriana. Aunque la mutación es, frecuentemente, la causa de la resistencia a los agentes antimicrobianos, puede adquirirse por transferencia de material genético de una bacteria a otra por transducción, transformación o conjugación.

## Mutación

Cualquier población numerosa de bacterias susceptibles a los antibióticos contiene probablemente algunos mutantes que son relativamente resistentes a la droga. Estas variantes pueden aislarse cuando los microorganismos se cultivan en un medio que contiene el antibiótico y el análisis indica que estas cepas han sufrido un cambio genético estable que puede persistir en ausencia de la droga, aunque no hay pruebas de que estas mutaciones se deban en realidad a la exposición a esa droga en particular. Se ha comprobado que cepas de algunas especies bacterianas aisladas mucho antes de desarrollarse ciertos agentes antibacterianos tienen una gran re-

sistencia natural a estas drogas. Esto ocurrió con el *staphylococcus aureus*, productor de penicilinas. Estas mutaciones son hechos arbitrarios y la alteración resultante es generalmente específica para una sola droga o clase de drogas. Los microorganismos que adquieren resistencia a un determinado agente microbiano cobran importancia clínica debido a la selección, particularmente cuando el uso de una droga determinada es amplio y generalizado, las cepas sensibles se suprimen y las resistencias se multiplican sin trabas. Con el tiempo predominan los microorganismos resistentes.

La adquisición de resistencia a los agentes antimicrobianos pueden presentar diferentes cuadros temporales. En algunos casos, una mutación de un solo paso produce un alto grado de resistencia. En otros casos, la aparición de mutantes resistentes puede ser un lento proceso por etapas, en el que cada caso confiere solo leves alteraciones de susceptibilidad.

Los cambios mutacionales que confieren resistencia a una droga pueden, simultáneamente, alterar los factores de virulencia y afectar la patogenicidad del microorganismo. Estas cepas resistentes no persisten bien en el medio.

### Transducción

Este proceso se produce por la intervención de un bacteriófago (un virus que infecta a las bacterias), capaz de transportar DNA bacteriano incorporado a su cubierta protéica. Si este material genético incluye un gene para la resistencia de las drogas, la célula bacteriana recién infectada puede hacerse resistente al agente y capaz de transmitir el carácter a sus descendientes. La

transducción es particularmente importante en la transferencia de la resistencia a los antibióticos en las cepas de *staphylococcus aureus*, donde algunos bacteriófagos pueden transmitir plásmidos (DNA extracromosomal) que codifican la penicilinasasa, mientras que otros transfieren información para resistencia a la eritromicina, la tetraciclina o el cloramfenicol.

### Transformación

Este método de transferencia incluye la incorporación a las bacterias de DNA contenido en su medio. Aunque algunas células bacterianas son capaces de excretar DNA transformador durante algunas fases de su crecimiento, la importancia de este método de transferencia sigue siendo desconocida.

### Conjugación

El paso de genes residentes de célula en célula por contacto directo mediante un puente sexual se llama conjugación. Actualmente se sabe que es un mecanismo muy importante de difusión de la resistencia a los antibióticos, pues el DNA que codifica la resistencia a múltiples drogas puede transferirse en esta forma.

La transferencia de esta información por conjugación se produce, principalmente, entre bacilos gram negativos y la resistencia es conferida a una célula susceptible como evento único.

### Selección de un agente antimicrobiano

La selección óptima y bien fundamentada de agentes antimicrobianos para curar enfermedades infecciosas es un procedimiento complejo que requiere buen criterio clínico y el conocimiento detallado de factores farmacológicos y microbiológicos. Lamentablemente, la decisión de usar antibióticos se toma, con frecuencia, a la ligera, sin tener en cuenta el microorganismo potencialmente infeccioso ni los rasgos farmacológicos de la droga. Cuando está indicado un agente antimicrobiano, el objetivo es elegir una droga que sea selectiva para el microorganismo infeccioso y que tenga el menor potencial posible para causar toxicidad o reacciones alérgicas a la persona tratada.

La primera decisión que debemos tomar es la que determina si la administración de un agente antimicrobiano está o no indicada.

En ausencia de una indicación definida, los antibióticos pueden usarse a menudo si la enfermedad es severa y si parece probable que la falta de control de una infección potencialmente sea mortal.

El método más valioso y consagrado por el tiempo para la identificación inmediata de las bacterias es el examen de la secreción o el líquido corporal infectado con la coloración de gram. Estas pruebas ayudan a abreviar la lista de patógenos potenciales y permiten la selección razonada de la terapéutica antibiótica inicial. Sin embargo, en algunos casos, la identificación de la morfología del organismo infectante puede no ser suficiente para llegar a un diagnóstico bacteriológico específico y la selección de un antibiótico único de pequeño espectro puede ser inadecuada. Entonces está indicada una cobertura antimicrobiana amplia hasta el aislamiento y la identificación del microorganismo. Cuando el clínico

debe comenzar el tratamiento contando solo con un diagnóstico bacteriológico presuntivo, deben hacerse cultivos de sangre y otros líquidos corporales antes de comenzar la farmacoterapia.

Pruebas de sensibilidad microbiana a los agentes antimicrobianos

Para elegir una droga, es indispensable conocer información sobre la sensibilidad del agente infeccioso.

En algunos casos, no son necesarias las pruebas de sensibilidad a los antibióticos, pues una larga experiencia indica que ciertos microorganismos han seguido siendo muy susceptibles a antibióticos específicos, a pesar de los años de exposición.

Factores farmacocinéticos

La ubicación de la infección puede decidir en gran medida la elección de la droga y la vía de administración. La concentración mínima de droga lograda en el lugar infectado debe ser, por lo menos, igual a la CIM (concentración mínima inhibitoria) para el organismo infeccioso, aunque casi siempre es aconsejable obtener en lo posible, múltiplos de esta concentración (cuatro a ocho veces más). Sin embargo, algunas pruebas sugieren que hasta concentraciones infrainhedoras de antibióticos pueden aumentar la fagocitosis e inclinar el balance en favor del huésped. El objeto de la terapéutica antimicrobiana debe ser la producción de una concentración suprainhedoras o bactericida de droga en todo momento durante el tratamiento.

La penetración de las drogas en los lugares infectados depende

casi siempre de la difusión pasiva. El índice de penetración es proporcional a la concentración de la droga libre en el plasma o en el líquido extracelular. Las drogas muy ligadas a las proteínas no pueden penetrar en la misma medida que los análogos menos ligados.

Casi todos los agentes antimicrobianos se eliminan principalmente por los riñones. Se dispone de nomogramas específicos para facilitar el reajuste de las dosis de muchos de estos agentes en los pacientes con insuficiencia renal.

Es necesario ser muy prudente cuando se usan aminoglucósidos, polimixinas, vancomicina y flucitosina en pacientes con deterioro de la función renal, porque estas drogas se eliminan totalmente por medio de mecanismos renales y su toxicidad tiene relación directa con el plasma y los tejidos.

La administración de varias tetraciclinas también se complica en pacientes con su función renal deteriorada. Las concentraciones plasmáticas elevadas de estas drogas pueden empeorar la uremia debido a su efecto catabólico.

La dosis de drogas excretadas por el hígado (eritromicina, cloxacilina, lincomicina, clindamicina) debe reducirse en los pacientes con insuficiencia hepática. La rifampicina y la isoniazida también tienen una vida media prolongada en pacientes con cirrosis. Si hay infección en el tracto biliar, la enfermedad hepática o la obstrucción biliar pueden reducir el acceso de droga al sitio de la infección. Se ha demostrado que esto ocurre con la ampicilina, nafcilina y otras drogas que normalmente se excretan en grandes concentraciones por la bilis.

Aunque en lo posible se prefiere la administración oral, que es eficaz, para los pacientes seriamente enfermos, en los cuales deben lograrse concentraciones previsibles de droga, se recomienda

generalmente la administración parenteral.

Los factores innatos del huésped pueden ser totalmente ajenos al trastorno infeccioso que se trata. Estos factores son, a menudo, los principales determinantes, no solo del tipo de droga seleccionada, sino también de su dosis, vía de administración, riesgos y naturaleza de los efectos indeseables y efectividad terapéutica.

Un determinante importante de la efectividad terapéutica de los agentes antimicrobianos es el estado funcional de los mecanismos de defensa del huésped. Intervienen elementos de la inmunidad humoral y celular. Defectos o insuficiencias de tipo, calidad y cantidad de las inmunoglobulinas, alteración del sistema de inmunidad celular o un defecto cualitativo o, más importante, cuantitativo de las células fagocíticas, pueden llevar al fracaso terapéutico a pesar del uso de drogas por lo demás apropiadas y efectivas. Con frecuencia, la contribución de los agentes antimicrobianos al buen tratamiento de la infección puede ser la detención de la multiplicación del microorganismo que inclina la balanza en favor del huésped. Cuando las defensas de este último están deterioradas, esta acción puede ser inadecuada.

La curación de una infección con antibióticos depende del conocimiento de la forma en que los factores locales en el sitio de infección afectan la actividad antimicrobiana de la droga. El pus, que consiste en fagocitosis, desechos celulares, fibrina y proteínas se une a los aminoglucósidos, las polimixinas y la vancomicina con la consiguiente reducción de su actividad antimicrobiana. Las grandes acumulaciones de hemoglobina en los hematomas infectados pueden ligar a las penicilinas y tetraciclinas reduciendo así su efectividad. El pH en las cavidades de los abscesos, de otros sitios infectados cerrados (espacio pleural LCR) y de la crina es

generalmente bajo y produce una marcada pérdida de la actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos, macrólidos y lincomicinas. En cambio, otras drogas como la clortetraciclina, la nitrofurantoina y la metanamina son más activas en este medio ácido. Las condiciones anaerobias que se encuentran en las cavidades de los abscesos también pueden deteriorar la actividad de los aminoglucósidos. La penetración de agentes antimicrobianos en áreas infectadas como las cavidades de abscesos se ve dificultada porque hay menor irrigación vascular. El buen tratamiento de los abscesos requiere generalmente de su drenaje.

La presencia de un cuerpo extraño en un sitio infectado reduce marcadamente la probabilidad de una terapéutica antimicrobiana efectiva.

Las infecciones asociadas con cuerpos extraños se caracterizan por frecuentes recaídas y fracasos, hasta con un tratamiento antibiótico a largo plazo y con dosis altas. El éxito del tratamiento requiere, generalmente, de la remoción del material extraño.

Las tetraciclinas se ligan ávidamente a los dientes y huesos en desarrollo y su uso en niños pequeños puede traer decoloración o hipoplasia del esmalte dentario.

Algunas anomalías genéticas o metabólicas deben considerarse antes de prescribir algún antibiótico.

La pérdida auditiva en el niño se ha asociado a la administración de estreptomina a la madre durante el embarazo. Las tetraciclinas cruzan la barrera placentaria y pueden causar daño a los dientes en desarrollo, particularmente si se administran durante el segundo y tercer trimestre, cuando se están formando las coronas de los dientes. Las tetraciclinas pueden ser particularmente tóxicas para la embarazada; las que reciben estas drogas pueden presentar necrosis lipídica aguda fatal del hígado, pancrea-

titis y daños renales asociados.

El embarazo también afecta la farmacocinética de diversos antibióticos. Las concentraciones plasmáticas de ampicilina y, probablemente también las de otras penicilinas, son menores en las mujeres embarazadas que en las demás.

Durante la lactancia es posible la transmisión de agentes antimicrobianos. El ácido nalidixico y las sulfonamidas en la leche materna se han asociado a hemólisis en niños con deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa.

#### Alergia a las drogas

Los antibióticos, especialmente los derivados de la penicilina provocan conocidas reacciones alérgicas en el hombre. Los pacientes con antecedentes de alergia atópica parecen ser particularmente susceptibles al desarrollo de estas reacciones. Las sulfonamidas, la trimetropina, la nitrofurantoina, los macrólidos y los aminoglucósidos se han asociado especialmente a reacciones de hipersensibilidad, sobre todo rash. Cuando se piensa en usar una penicilina, los antecedentes de anafilaxia (reacción inmediata) y de urticaria y edema laríngeo (reacción acelerada) prohíben el uso de la droga, excepto en situaciones extremas de riesgo mortal.

#### Tratamiento con agentes antimicrobianos combinados

El uso de dos o más agentes antimicrobianos tiene cierta base lógica y se recomienda en situaciones específicamente definidas. Sin embargo, la selección de una combinación apropiada requiere el

conocimiento del potencial de interacción entre los agentes antimicrobianos. Estas interacciones pueden tener consecuencias para el microorganismo y el huésped. Puesto que las diferentes clases de agentes antimicrobianos ejercen diferentes acciones sobre el microorganismo, una droga tiene potencial para aumentar o inhibir el efecto de la segunda. Del mismo modo, combinaciones de drogas que podrían usarse lógicamente para curar infecciones pueden tener toxicidad aditiva o supraeditiva.

Si una combinación de antibióticos tiene acción bactericida más rápida que cualquiera de las drogas por sí sola, el resultado se llama sinergismo.

Si el índice bactericida de la combinación es menor que el de cualquiera de las drogas por sí sola, el resultado se llama antagonismo.

Si el índice bactericida es tan rápido como el de la droga más bactericida, se dice que hay indiferencia.

#### Tratamiento de infecciones bacterianas mixtas

Algunas infecciones son causadas por dos o más microorganismos. En estas situaciones puede ser necesario administrar diferentes antibióticos de diferentes espectros antimicrobianos para obtener la amplitud necesaria de actividad.

#### Terapéutica de infecciones severas en las cuales la etiología es desconocida

La quimioterapia combinada se usa probablemente con mayor frecuencia en el tratamiento de infecciones cuyo agente etiológico no

se ha identificado o no puede identificarse. En estas situaciones el objetivo del tratamiento es seleccionar una "cobertura" antibiótica para todos los microorganismos involucrados. Esta selección de antimicrobianos debe basarse en el criterio clínico del médico, que refleja su conocimiento de los signos y síntomas de las diferentes enfermedades infecciosas y de la microbiología de estas enfermedades, así como del espectro antibiótico de las drogas disponibles.

Aunque este tratamiento del paciente gravemente enfermo puede justificarse, también puede provocar, si se abusa de él, un serio abuso de antibióticos tóxicos.

Hay indicaciones clínicas específicas para el uso de combinaciones de agentes antimicrobianos que se basan en la prueba documentada de su eficacia.

#### Profilaxia de la infección con antibióticos

En general, cuando una sola droga efectiva se usa para prevenir la infección por un microorganismo específico, o para eliminarla inmediatamente o poco después de que se ha establecido, la quimioprofilaxia es frecuentemente exitosa. En cambio, si la profilaxia se propone prevenir la colonización o la infección por cualquiera o todos los microorganismos representados en el medio ambiente del paciente, por lo general fracasa.

Cualquier procedimiento que lisione una membrana mucosa donde hay gran número de bacterias (como el tracto bucofaríngeo o gastrointestinal) produce bacteremia transitoria. Los estreptococos viridians de la boca, enterococos del tracto gastrointestinal o

genitourinario y estafilococos de la piel tienen propensión a producir endocarditis y se recomienda la quimioprofilaxia contra estos microorganismos. El tratamiento no debe comenzar hasta inmediatamente antes del procedimiento, pues la administración prolongada de antibióticos puede producir colonización por cepas resistentes.

La quimioprofilaxia debe usarse únicamente en una definida minoría de procedimientos operatorios.

#### Sobreinfecciones causadas por agentes antimicrobianos

Todos los individuos que reciben dosis terapéuticas de estos agentes sufren alteraciones de la población microbiana normal del tracto intestinal respiratorio superior, genitourinario; algunos presentan sobreinfección debido a estos cambios.

La sobreinfección por estos microorganismos se debe a la remoción de la influencia inhibidora de la flora que normalmente habita la bucofaringe y otros orificios corporales. Muchos miembros de la flora normal parecen producir sustancias antibacterianas (bacteriocinas) y también compiten presumiblemente por los nutrientes esenciales. Cuanto más "amplio" es el efecto de un antibiótico sobre los microorganismos, mayor es la alteración en la microflora normal y mayor la posibilidad de que un solo microorganismo se haga predominante, invade al huésped y produzca infección. En esta forma, la frecuencia de sobreinfección es mínima con penicilina G y máxima con tetraciclinas y cefalosporinas, cloramfenicol y mezclas de antibióticos de amplio espectro.

La frecuencia de sobreinfecciones también aumenta cuando la administración de antibióticos se prolonga, excepto cuando está

claramente indicada (endocarditis, osteomielitis y otras infecciones crónicas).

#### Uso indebido de los antibióticos

##### Tratamiento de las infecciones no tratables

La mayoría de las enfermedades debidas a los virus verdaderos no responden a ninguno de los compuestos antiinfecciosos utilizados actualmente. De este modo, la terapéutica antimicrobiana de sarampión, varicela, paperas y por lo menos el 90% de las infecciones del tracto respiratorio superior es totalmente ineficaz y, por consiguiente, peor más que inútil.

##### Dosis incorrectas

Un área de uso indebido de agentes antibacterianos se ha creado con la administración de dosis que son demasiado pequeñas o que, aunque cuantitativamente adecuadas, se administran durante un tiempo demasiado corto. Como regla general, el tratamiento de la infección sistémica sería exige que los pacientes reciban cantidades máximas de la droga en lugar de las cantidades relativamente pequeñas que se emplean generalmente en el tratamiento de las enfermedades menores.

##### Uso de la quimioterapia con omisión del drenaje quirúrgico

Confiar únicamente en los agentes antiinfecciosos para curar

algunos tipos de infecciones, es exigirles algo que no siempre pueden realizar. Las condiciones en las cuales esto es un problema son, generalmente, aquellas donde hay cantidades apreciables de exudado purulento o tejido necrótico o avasculares infectados.

Como generalización podemos decir que cuando una cantidad apreciable de pus, tejido necrótico o cuerpo extraño es un problema, el tratamiento más efectivo es una combinación de un agente antimicrobiano en dosis adecuada y un procedimiento quirúrgico correctamente realizado.

#### Falta de información bacteriológica adecuada

La farmacoterapia antimicrobiana debe individualizarse sobre la base de la situación clínica, información microbiológica y consideraciones farmacológicas.

## Capítulo V

### Agentes Antimicrobianos

#### Sulfonamidas, Trimetroprima y Sulfametoxasl

##### Sulfonamidas

Las sulfonamidas fueron los primeros agentes quimioterapéuticos efectivos que se emplearon sistémicamente para la prevención y cura de las infecciones bacterianas en el hombre.

Antes del uso generalizado de la penicilina, las sulfonamidas eran la base de la quimioterapia antibacteriana. Aunque el advenimiento de los antibióticos ha disminuido la utilidad de las sulfonamidas, las mismas siguen ocupando un lugar importante, si bien, relativamente pequeño.

El término sulfonamida lo utilizamos como nombre genérico para los derivados de la paraaminobenzosulfonamida (sulfanilamida).

##### Química

En su mayoría son relativamente insolubles en agua, pero sus sales de sodio son hidrosolubles. Las concentraciones de sulfonamidas en líquidos corporales se determinan por técnicas químicas y no por análisis biológico; este último se usa para casi todos los antibióticos. El grupo  $-SO_2-NH_2$  no es esencial como tal, pero el aspecto importante es que el azufre esté unido directamente al anillo de benceno.

El grupo para- $NH_2$  (cuyo nitrógeno se ha designado como  $N^4$ ), es esencial y solo puede reemplazarse con radicales que puedan con -

vertirse en los tejidos en un grupo amino libre. La acilación del para-NH<sub>2</sub> elimina la actividad in-vitro, pero puede producirse des- acilación in-vivo con el consiguiente retorno de la potencia, como en el caso del derivado ftalil del sulfatiazol. Las sustituciones efectuadas en el grupo NH<sub>2</sub> amida (cuyo nitrógeno se ha designado como N<sup>1</sup>) tiene efectos variables sobre la actividad antibacteriana de la molécula. La sustitución de los núcleos aromáticos heterocíclicos en N<sup>1</sup> da compuestos muy potentes.

#### Efectos sobre los agentes microbianos

Las sulfonamidas tienen gran variedad de actividad antimicrobiana contra microorganismos gram positivos y gram negativos. Con pocas excepciones, hay correlación directa entre su eficacia in-vivo como in-vitro. En general, las sulfonamidas ejercen solamente un efecto bacteriostático en el cuerpo y los mecanismos de defensa celular y humoral del huésped son esenciales para la eliminación final de la infección.

#### Mecanismo de acción

Las sulfonamidas son análogos estructurales y antagonistas competitivos del ácido paraaminobenzoico (PABA) y por ello previenen la utilización bacteriana normal del PABA para la síntesis del ácido fólico (ácido pteroglútamico, PGA). Más específicamente, las sulfonamidas son inhibidores competitivos de la enzima bacteriana responsable de la incorporación de PABA al ácido dihidro- pterico, el precursor inmediato del ácido fólico. Los microorganismos sensibles son aquellos que deben sintetizar su propio PGA.

Las bacterias que no requieren PGA preformado no están afectadas. La bacteriostasis inducida por las sulfonamidas es contrarrestada competitivamente por el PABA. Las sulfonamidas no afectan a las células mamíferas por este mecanismo, pues las mismas requieren PGA preformado y no pueden sintetizarlo. Por lo tanto, son comparables a bacterias insensibles a las sulfonamidas que utilizan PGA preformado.

#### Sinergistas y antagonistas de las sulfonamidas

Uno de los agentes más activos que ejerce efecto sinérgico cuando se usa con una sulfonamida es la trimetoprima.

La administración simultánea de una sulfonamida y trimetoprima introduce así bloqueos secuenciales en la vía por la cual los microorganismos sintetizan tetrahidofolato a partir de moléculas precursoras.

El PABA es el más prominente de los antagonistas de las sulfonamidas. Ciertos anestésicos locales como la procaína, que son esteres del PABA, antagonizan estas drogas in-vitro e in-vivo.

La acción antibacteriana de estas drogas también es inhibida por la sangre, el pus y los productos de descomposición de los tejidos, porque el requerimiento bacteriano de ácido fólico está reducido en medios que contienen purinas y timidinas.

#### Resistencia bacteriana adquirida a las sulfonamidas

Las bacterias inicialmente sensibles a las sulfonamidas pueden adquirir resistencia a la droga in-vitro e in-vivo.

Se supone que las bacterias resistentes a las sulfonamidas se originan por mutación y selección arbitraria por transferencia de la resistencia por plásmidos. Esta resistencia, una vez desarrollada al máximo, es generalmente persistente e irreversible, particularmente cuando se produce in-vivo. La resistencia adquirida a la sulfonamida no implica generalmente resistencia cruzada a los agentes quimioterápicos de otras clases. La adquisición in-vivo de resistencia tiene poco o ningún efecto sobre la virulencia y sobre las características antigénicas de los microorganismos.

#### Mecanismo de resistencia

La resistencia a la sulfonamida es una consecuencia probable de una alteración de la constitución enzimática de la célula bacteriana. Este cambio puede estar caracterizado por:

- 1) Una alteración de la enzima que utiliza PABA
- 2) Una mayor capacidad para destruir o inactivar la droga
- 3) Una vía metabólica alternativa para la síntesis de un metabolito esencial
- 3) Mayor producción de un metabolito esencial o antagonista de la droga

Esta última posibilidad es la que ha recibido mayor atención. En 1940, Woods fue el primero en sugerir que la resistencia de algunas bacterias a la sulfonamida puede estar basada en su capacidad para sintetizar suficiente PABA para antagonizar a la droga. Muchos datos respaldan esta idea. Por ejemplo, algunos estafilococos resistentes pueden sintetizar 70 veces más PABA que las cepas madres susceptibles. Otras observaciones han confirmado este ha -

llazgo y también han fundamentado el papel de mayor producción de PGA por cepas sulfonamida-resistentes de *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, la mayor producción del PABA no es una constante en las bacterias sulfonamida-resistentes, éstas pueden poseer enzimas para la biosíntesis de folato que se inhiben más difícilmente con las sulfonamidas.

### Absorción, destino y excreción

#### Absorción

Excepto las sulfonamidas especialmente destinadas a ejercer efectos locales en el intestino, esta clase de drogas se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal. Aproximadamente del 70 al 100% de la dosis oral se absorbe y puede encontrarse sulfonamida en la orina a los 30 minutos de la ingestión. El intestino delgado es el principal sitio de absorción, pero parte de la droga se absorbe en el estómago. La absorción desde otros sitios como la vagina, el tracto respiratorio o la piel abrasionada es variable e insegura, pero puede entrar al organismo una cantidad suficiente para causar reacciones tóxicas en personas susceptibles o para producir sensibilización.

#### Distribución

Las sulfonamidas se distribuyen en todos los tejidos del organismo. La fracción difusible de sulfadiazina se distribuye con uniformidad por toda el agua corporal, mientras que el sulfisoxazol

está limitado en gran parte al espacio extracelular. Las sulfonamidas entran fácilmente en el líquido pleural, peritoneal, sinovial, ocular y otros semejantes y en ellos pueden alcanzar concentraciones de 50 a 80% de la concentración sanguínea determinada simultáneamente. Como el contenido protéico de estos líquidos es generalmente bajo, la droga está presente en su forma activa no ligada.

### Metabolismo

Las sulfonamidas experimentan alteraciones metabólicas en grado variable en los tejidos, especialmente en el hígado. El principal derivado metabólico es la sulfonamida N<sup>4</sup>-acetilada. Cada sulfonamida se acetila en grado diferente. Por ejemplo, el porcentaje de sulfonamida plasmática total acetilada es de 10 a 40 para sulfadiazina y sus derivados metilados. La acetilación es una desventaja, porque el producto resultante no tiene una actividad antibacteriana, pero conserva las potencialidades tóxicas de la sustancia madre. Además, las formas acetiladas de algunas de las primeras sulfonamidas son menos solubles y por ello contribuyen a la cristaluria y a las complicaciones renales. Como la acetilación es función del tiempo y de la función hepática, la fracción conjugada aumenta considerablemente cuando la estadía de la droga en el organismo se prolonga, como en los pacientes con deterioro de la función renal, o disminuye cuando hay insuficiencia hepática.

### Excreción

Las sulfonamidas se eliminan del organismo en parte como tales y en parte como productos metabólicos. La mayor fracción se excre-

ta por la orina y la vida media de las sulfonamidas en el organismo depende entonces de la función renal. Cantidades pequeñas se eliminan por las heces y por la bilis, la leche y otras secreciones.

#### Eliminación renal

Cada sulfonamida libre y acetilada es procesada por el riñón en forma característica. En todos los casos, la filtración glomerular es un factor importante. Grados variables de reabsorción tubular se producen para casi todas las sulfonamidas, aunque la sulfacetamida no se reabsorbe apreciablemente. La secreción tubular desempeña un papel en algunos casos. Marcadas variaciones del índice de excreción renal explican las diferencias de duración de la acción de las diversas sulfonamidas, mencionada para cada droga individual. Como generalización, el índice de excreción de las sulfonamidas aumenta cuando su  $pK_a$  disminuye.

#### Reacciones desfavorables a las sulfonamidas

Los efectos desfavorables consecutivos a la administración de sulfonamidas son numerosos y variados y pueden afectar a casi todos los órganos y aparatos. Una reacción desfavorable aumenta la posibilidad de una respuesta severa a la administración subsiguiente de un miembro de esta clase de drogas. La frecuencia general de reacciones es aproximadamente del 5%. Algunas de ellas impiden el uso posterior de cualquier sulfonamida. En esta categoría se incluyen la fiebre y las reacciones que afectan la sangre, la médula ósea, el riñón, el hígado, la piel y los nervios periféricos.

### Reacciones de hipersensibilidad

Entre las manifestaciones cutáneas y mucosas atribuidas a la sensibilización a las sulfonamidas figuran erupciones (Rash) morbiliformes, escarlatínicas, urticarias erisipeloides, penfigoides, purpúricas y petequiales, así como eritema nodoso, eritema multiforme de tipo Steven-Johnson, síndrome de Behcet, dermatitis exfoliativa y fotosensibilidad. La dermatitis por contacto es hoy muy rara por haberse abandonado la aplicación tópica de casi todas estas drogas. Aunque la sensibilización localizada produce generalmente recurrencia de la dermatitis cuando vuelve a administrarse sulfonamida por vía oral o parenteral, también pueden desarrollarse estados de hipersensibilidad sistémica difusa. Las erupciones por drogas ocurren más a menudo después de la primera semana de tratamiento, pero pueden aparecer antes en individuos previamente sensibilizados. Fiebre, malestar y prurito están presentes simultáneamente con frecuencia. La incidencia de efectos dérmicos indeseables es de aproximadamente 1.5% con sulfadiazina y 2% con sulfisoxol.

Un síndrome similar a la enfermedad del suero puede aparecer después de varios días de tratamiento con sulfonamida. Fiebre, artralgias, erupciones urticarianas, conjuntivitis, broncoespasmo y leucopenia son los fenómenos principales. En personas previamente sensibilizadas a estas drogas se observan a veces reacciones inmediatas de tipo anafilactoide.

### Tratamiento con sulfonamidas

El número de estados patológicos en los que las sulfonidas son

terapéuticamente útiles y constituyen drogas de primera elección ha disminuido notablemente con el desarrollo de agentes antimicrobianos más efectivos y por el aumento gradual de la resistencia de muchas especies bacterianas a esta clase de drogas. Pese a todo, el uso de las sulfonamidas ha resurgido gracias a la introducción de la combinación de trimetoprima y el sulfametoxazol.

### Trimetoprima y sulfametoxazol

#### Mecanismo de acción

La actividad antimicrobiana de esta combinación resulta de sus acciones sobre dos pasos de la vía enzimática para la síntesis de ácido tetrahidrofolato. La sulfonamida inhibe la incorporación del PABA al ácido fólico y la trimetoprima previene la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Este último es esencial para las reacciones de transferencia de un carbono, por ejemplo, la síntesis de timidilato a partir de deoxiuridilato. La toxicidad selectiva para los microorganismos se logra en dos formas, las células de los mamíferos utilizan folatos preformados de la dieta y no sintetizan el compuesto. Además, la trimetoprima es un inhibidor muy selectivo de la dihidrofolato reductasa de los organismos inferiores. Esto es de vital importancia, porque esta función enzimática es fundamental en todas las especies.

La interacción sinérgica entre sulfonamida y trimetoprima es pues, previsible dados sus respectivos mecanismos. Existe una relación óptima entre las concentraciones de los dos agentes para el sinergismo y la misma, es igual a la relación entre las concentraciones inhibitorias mínimas de las drogas que actúan en forma independiente. Aunque esta relación varía en diferentes bacterias,

la más efectiva para el mayor número de microorganismos es igual a 20 partes de sulfametoxazol por una parte de trimetoprima. La combinación se formula así para lograr una concentración de sulfametoxazol in-vivo 20 veces mayor que la trimetoprima. Las propiedades farmacocinéticas de la sulfonamida elegida para combinar con trimetoprima son, por lo tanto, importantes, pues la constancia relativa de las concentraciones de ambos compuestos en el organismo es lo que se desea.

El examen del cuadro de sensibilidad de un aislamiento típico de *Escherichia coli* ilustra el grado de sinergismo. La concentración inhibitoria mínima de sulfametoxazol solo es de 3  $\mu\text{g/ml}$  y la trimetoprima es de 0.3  $\mu\text{g/ml}$ . Cuando la combinación se prueba en proporción de 20 : 1, las concentraciones inhibitorias son 1.0  $\mu\text{g/ml}$  y 0.05  $\mu\text{g/ml}$  respectivamente. Los efectos indeseables de esta combinación son, entre otros, la náusea y vómito, la diarrea es rara, pero la glositis y estomatitis son bastante comunes.

#### Usos terapéuticos

Con respecto a las infecciones bacterianas de las vías respiratorias, no debe usarse para tratar la faringitis estreptocócica, pues no elimina el microorganismo. Es eficaz para la otitis media aguda en niños y para la sinusitis maxilar aguda en adultos, causada por cepas susceptibles de *H. influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.

## Capítulo V

### Penicilinas y Cefalosporinas

#### Las penicilinas

La penicilina es uno de los antibióticos más importantes. Su descubrimiento se debió en gran medida a factores fortuitos, pero su desarrollo y aplicación terapéutica representan el resultado de un programa bien planeado y ejecutado que produjo uno de los principales progresos de la terapéutica médica. Aunque muchos otros agentes antimicrobianos se han producido desde que se descubrió la penicilina, ésta sigue siendo un antibiótico de primer orden, muy usado. Se siguen produciendo nuevos derivados del núcleo básico de la penicilina. Muchos de ellos poseen ventajas únicas, de modo que los miembros de este grupo de antibióticos son actualmente las drogas de elección para gran número de enfermedades infecciosas.

Las primeras penicilinas que obtuvo Fleming fueron de *P. notatum*, pero en la segunda guerra mundial se utilizaron grandes cantidades de antibiótico, lo que provocó la búsqueda de nuevas fuentes de producción. Una de las mejores cepas se obtuvo de un melón enmohecido y la exposición de este microorganismo a los rayos X produjo un mutante con gran retención de penicilina; de allí se siguió cultivando en licor de maíz. Varias penicilinas naturales pueden producirse según la composición química de los medios de fermentación incluyendo las penicilinas F, V, K y G. La penicilina G (bencilpenicilina) tiene la mayor actividad antimicrobiana y es la única penicilina natural que se usa clínicamente.

## Química

La estructura básica de las penicilinas consiste en un anillo de tiazolidina (A) unido a un anillo beta-lactámico (B) al que está unida una cadena lateral (R). El núcleo de penicilina en sí, es el principal requerimiento estructural para la actividad biológica: la transformación metabólica o la alteración química de esta porción de la molécula causa la pérdida de toda actividad antibacteriana significativa. La cadena lateral determina muchas de las características antibacterianas y farmacológicas de un tipo determinado de penicilina. La penicilina G es la bencilpenicilina. Aunque la penicilina se ha sintetizado, el proceso no tiene aplicación comercial.

## Penicilinas semisintéticas

El descubrimiento de que el ácido 6-aminopenicilánico podía obtenerse de cultivos de *P. chrysogenum* sometidos a la depleción de los precursores de las cadenas laterales, llevó al desarrollo de las penicilinas semisintéticas. Pueden añadirse cadenas laterales que alteren la susceptibilidad de los compuestos resultantes a las enzimas inactivantes (beta-lactamasas) y que varían la actividad antibacteriana y las propiedades farmacológicas de la droga.

Las penicilinas semisintéticas pueden obtenerse por la incorporación de precursores específicos a cultivos de mohos por modificación química de las penicilinas totalmente naturales, y por síntesis a partir del ácido 6-aminopenicilánico. Este último método es el más eficiente. Actualmente, el compuesto se produce

en grandes cantidades con la ayuda de una amidasa del *p. chrysogenum*. Esta enzima divide la unión peptídica por la cual la cadena lateral de la penicilina se une al ácido 6-aminopenicilánico.

#### Mecanismo de acción de las penicilinas y cefalosporinas

Los antibióticos beta-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas y cefamicinas) pueden matar las bacterias susceptibles. Aunque el conocimiento del mecanismo de esta acción es incompleto, numerosos investigadores han publicado información que permite comprender el fenómeno básico.

Las paredes celulares de las bacterias son esenciales para su normal crecimiento y desarrollo. El péptido glicano es un componente heteropolimérico de la pared celular que le asegura estabilidad mecánica rígida en virtud de su estructura de enrejada con abundantes uniones cruzadas. Se compone de cadenas de glicano que son cordones lineales de residuos de piranosida de dos aminocúcaros alternados (N-acetilglucosamina) ligados transversalmente por cadenas peptídicas. La composición de las uniones cruzadas peptídicas es característica individual de cada especie microbiana. En el *Staphylococcus aureus*, unidades tetrapeptídicas se unen a los residuos del ácido acetilmurámico y cadenas de pentaglicina sirven de puente entre los tetrapéptidos de los cordones adyacentes.

La biosíntesis del peptidoglicano involucra unas 30 enzimas bacterianas y puede considerarse en tres etapas. La primera de formación de los precursores, tiene lugar en el citoplasma. El

producto, el uridina difosfato (UDP) acetilmuramil-pentapéptido, llamado "nucléotido de Park" en honor de su descubridor, se acumula en las células cuando las etapas subsiguientes de la síntesis se inhiben. La acción de esta acumulación fue un paso importante en la dilucidación del mecanismo de acción de la penicilina. La última reacción de esta etapa es la adición de un dipéptido, D-alanina. La síntesis del dipéptido incluye la racemización previa de L-alanina y la condensación catalizada por la D-alanil-D-alanina sintetasa.

Durante las reacciones de la segunda etapa, el UDP-acetilmuramil-pentapéptido y la UDP-acetilglucosamina se unen (con liberación de nucleótidos de uridina) para formar un polímero largo. El azúcar pentapéptido se une primero por un puente de pirofosfato a un fosfolípido de la membrana celular. Luego se agrega el segundo azúcar, seguido de la adición de cinco residuos de glicina como una ramificación del heteropentapéptido. De este modo se forma la primera mitad de la unión transversal de pentaglicina. Luego, la unidad completa se separa del fosfolípido ligado a la membrana inhibida por la vancomicina.

La tercera y última etapa incluye la formación total de la ligadura cruzada, que se logra mediante una reacción de transpeptidación producida fuera de la membrana celular. La transpeptidasa está ligada a la membrana. El residuo terminal de glicina del puente de pentaglicina se une al cuarto residuo del pentapéptido (D-alanina), liberando el quinto residuo (también D-alanina). Este último paso de la síntesis del peptidoglicano es el que inhiben los antibióticos beta lactámicos. Los estereomodelos revelan que la conformación de la penicilina es muy similar a la D-alanil-D-alanina. La transpeptidasa es probablemente escilada por la pe-

nicilina, es decir, que aparentemente se forma la peniciloilenzima con clivaje de la unión -CO-N del anillo beta-lactámico.

Los antibióticos beta lactámicos producen ciertos efectos morfológicos característicos sobre las bacterias. Estos cambios dependen del antibiótico, de su concentración y del microorganismo. Las bacterias pueden formar largas formas filamentosas y no dividirse. En ciertas condiciones el crecimiento puede tener lugar en la parte media de un bacilo con formación de un engrosamiento. Los microorganismos pueden hincharse y luego romperse, con extrusión de su contenido. En medio isocsmótico, con respecto al citoplasma bacteriano, pueden formarse bacterias (protoplastos) relativamente estables con pared celular deficiente. En general, con las menores concentraciones efectivas de un antibiótico beta lactámico, la división celular se inhibe, pero la elongación continúa. Al aumentar la concentración del antibiótico, el crecimiento se inhibe, puede formarse engrosamiento y se observa lisis. Algunos de estos cambios pueden deberse a efectos de los antibióticos beta lactámicos sobre enzimas, además de la transpeptidasa, que intervienen en la síntesis de la pared celular. Es probable que ciertas enzimas controlen los aumentos de tamaño celular y que otras participen en la formación de tabiques divisorios y la fisión normal que forma las células hijas. En esta forma, un antibiótico que interfiere con una enzima dedicada a la formación de un tabique puede causar la aparición de bacterias filamentosas no divididas.

Los datos sugieren que la lisis de bacterias se debe a la actividad de las enzimas bacterianas, autolisinas, incluyendo probablemente las mureínas hidrolasas. Estas enzimas pueden funcionar normalmente en los procesos relacionados con la división ce-

lular. Los antibióticos beta-lactámicos pueden disminuir la disponibilidad de un inhibidor de la mureína hidrolasa. La enzima no inhibida puede entonces destruir la integridad estructural de la célula. Se han identificado algunas cepas bacterianas (de *Staphylococcus aureus* y de *Streptococcus pneumoniae*) que carecen de estas autolisinas. Los antibióticos beta-lactámicos inhiben el crecimiento de los microorganismos, pero no producen lisis, estas bacterias son entonces "tolerantes" a la penicilina. Pacientes con endocarditis estafilocócica causada por estos microorganismos se han descrito en la literatura. Algunos de ellos pueden requerir tratamiento con agentes cuyo mecanismo de acción es diferente, como la vancomicina, la rifampicina o un aminoglucósido.

#### Mecanismos de resistencia bacteriana a las penicilinas y cefalosporinas

Los antibióticos beta-lactámicos no pueden matar, ni siquiera inhibir todas las bacterias y existen diversos mecanismos de resistencia bacteriana a estos agentes. El microorganismo puede ser intrínsecamente resistente debido a diferencias estructurales en las enzimas que son los objetivos de estas drogas. Además, es posible que una cepa sensible adquiera resistencia de este tipo por mutación. Sin embargo, en el caso de los antibióticos beta-lactámicos es probable que este mecanismo de adquisición de resistencia tenga relativamente poca importancia.

Otros ejemplos de resistencia bacteriana a los antibióticos se deben a la incapacidad del agente de elegir a su sitio de acción. En las bacterias gram positivas el polímero del peptidogli-

cano está muy cerca de la superficie celular. Solamente las macromoléculas superficiales (cápsula) son externas al peptidoglicano. Las pequeñas moléculas de los antibióticos beta-lactámicos pueden penetrar fácilmente hasta la capa exterior de la membrana citoplásmica, donde tienen lugar las etapas finales de la síntesis del peptidoglicano. La situación es diferente en las bacterias gram negativas. Su estructura superficial es más compleja y la membrana interna (análoga a la membrana citoplásmica de las bacterias gram positivas) está recubierta por la membrana externa, lipopolisacáridos y la capsula. La membrana externa funciona como una barrera impenetrable para ciertos antibióticos hidrófilos.

Las bacterias pueden destruir enzimáticamente los antibióticos beta-lactámicos. Aunque puede haber amidohidrolasas presentes estas enzimas son relativamente inactivas y no protegen a las bacterias. Las beta-lactamasas o penicilinasas, en cambio, son capaces de inactivar algunos de estos antibióticos y pueden estar presentes en grandes cantidades. Las diferentes penicilinas y cefalosporinas varían en su susceptibilidad a las beta-lactamasas producidas por diferentes especies bacterianas.

En general, las bacterias gram positivas producen gran cantidad de enzima secretada fuera de la célula. La información para la penicilinasasa estafilocócica se codifica en un plásmido y puede ser transferida por un fago a otras bacterias; la enzima es inducible por los sustratos. En las bacterias gram negativas, las beta-lactamasas se encuentran en cantidades relativamente pequeñas, pero están situadas en el espacio periplasmático entre la membrana celular interna y externa. Como las enzimas de síntesis de la pared celular están en la superficie externa de la membra-

na interna, estas beta-lactamasas están estratégicamente situadas para la protección máxima del microorganismo. Las beta lactamasas de las bacterias gram negativas están codificadas en los cromosomas o los pláemidos y pueden ser constitutivas o inducibles. Pueden hidrolizar penicilinas, cefalosporinas o ambas. Sin embargo, existe una correlación inconstante entre la susceptibilidad de un antibiótico a su inactivación por la beta-lactamasa y la capacidad de dicho antibiótico para matar al microorganismo. Por ejemplo, ciertos antibióticos que son hidrolizados por la beta-lactamasa (ampicilina) son capaces de matar ciertas cepas de microorganismos productores de dicha enzima.

#### Clasificación de las penicilinas y sus propiedades farmacológicas

1. La penicilina G y sus congéneres muy relacionados, penicilina V y fenilcilina, son muy activos contra los cocos gram positivos, pero la penicilinasasa los hidroliza fácilmente y por eso son ineficaces contra casi todas las cepas de *Staphylococcus aureus*.

2. Las penicilinas penicilinasasa-resistentes (metecilina, nafcilina, dicloxacilina y floxacilina) tienen actividad antimicrobiana menos potente contra los microorganismos sensibles a la penicilina G, pero son las drogas de elección para las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* productores de penicilinasasa.

3. La ampicilina, la amoxicilina y la netacilina forman un grupo de penicilinas cuya actividad antimicrobiana se extiende

hasta incluir microorganismos gram negativos, como Haemophilus influenzae, Escherichia coli y Proteus mirabilis. Todas estas drogas son particularmente efectivas contra bacterias gram negativas y son fácilmente hidrolizadas por la penicilinasa estafilocócica.

4. La actividad antimicrobiana de la carbenicilina y su éster indanílico (indanilcarbenicilina) ticracilina y azlocilina se extiende hasta incluir especies de pseudomonas, enterobacter y proteus.

Un nuevo grupo de penicilinas cuyos componentes no se consiguen todavía en los Estados Unidos incluye la mezocilina y la peperacilina. Estas drogas tienen una útil actividad antimicrobiana contra especies de kleibella y otros microorganismos gram negativos.

Después de su absorción, las penicilinas se distribuyen ampliamente en todo el organismo. Concentraciones terapéuticas de estos agentes se alcanzan fácilmente en los tejidos y en las secreciones como líquido articular, pleural, pericárdico, y la bilis. Sin embargo, solo pequeñas cantidades de estas drogas se encuentran en las secreciones prostáticas, el tejido encefálico y líquido intraocular y las penicilinas no penetran significativamente en las células fagocíticas vivas. Las concentraciones de penicilina en el líquido cefalorraquídeo (LRC) son variables, pero equivalen a menos del 1% de las plasmáticas cuando las meninges son normales. Si hay inflamación, las concentraciones en el LRC pueden llegar hasta el 5% del valor plasmático. Las penicilinas se eliminan rápidamente, en especial por filtración glomerular y secreción tubulorrenal, por lo cual, su vida media en el organismo es breve, son típicos los valores de 30 a 60 min. Por eso las concentraciones de estas drogas en la orina son elevadas.

## Penicilina G, Penicilina V y Feneticilina

### Actividad antimicrobiana

El espectro antimicrobiano de la penicilina G (bencilpenicilina), la penicilina V (el derivado fenoximetílico) y la feneticilina (el análogo fenoxietílico) son muy similares para los microorganismos aerobios gram positivos, pero la penicilina G es cinco a diez veces más activa contra los microorganismos gram negativos, especialmente especies de *Neisseria* y algunos anaerobios.

Ninguna penicilina es eficaz contra amibas, plasmodios, *Rickettsias*, hongos ni virus.

### Absorción

Administración oral de penicilina G. Aproximadamente la tercera parte de una dosis oral de penicilina G se absorbe del tracto intestinal en condiciones favorables. Solamente una pequeña parte se absorbe del estómago. El jugo gástrico de pH 2 destruye rápidamente al antibiótico. Como la acidez gástrica de recién nacidos de término de 24 a 48 horas y de los bebés prematuros es relativamente baja, la administración oral de dosis patrón de penicilina da concentraciones plasmáticas de la droga mayores que las que se encontrarán en niños mayores o en adultos. La disminución de la producción de ácido gástrico que trae consigo la edad, así como el desarrollo de aclorhidria en aproximadamente el 35% de las personas mayores de 60 años explica la mejor absorción de penicilina G del tracto gastrointestinal de personas mayores. La absorción se produce principalmente en el duodeno, es rápida y

las concentraciones sanguíneas máximas alcanzan de 30 a 60 min. El valor máximo es aproximadamente de 0.5 U/ml. después de una dosis oral de 400 000 U en un adulto, dos tercios o más de una dosis ingerida no se absorben y pasan al colon, donde son inactivados en gran parte por las bacterias, solo una pequeña cantidad se excreta por las heces. La dosis oral de penicilina G debe ser cuatro o cinco veces mayor que la intramuscular, a fin de obtener concentraciones sanguíneas de orden y duración comparables. Los dos puntos importantes que deben observarse cuando se prescribe penicilina G por vía oral son asegurarse que la dosis es adecuada y de que se administra por lo menos media hora antes de la comida y no menos de 2 o 3 horas después de la misma. La ingestión de alimentos interfiere en la absorción entérica de penicilina, quizá por adsorción del antibiótico a las partículas alimenticias. Aunque existen preparaciones orales que contienen buffers, ellas no poseen ventajas esenciales con respecto a las sales solubles de penicilina G tomadas por vía oral en forma seca o preferiblemente, en solución acuosa. A pesar de la comodidad de la administración oral de penicilina G, esta vía debe utilizarse únicamente en aquellas infecciones en las cuales la experiencia clínica ha demostrado su eficacia; la dosis a emplear también se determina sobre esta base.

#### Administración oral de penicilina V

La única virtud de la penicilina V en comparación con la penicilina G es la de ser más estable en medio ácido y por lo tanto, absorberse mejor del tracto gastrointestinal. Después de su ingestión oral, la droga escapa a la destrucción en el jugo gá-

trico por ser insoluble y estable a un pH bajo. Forma solución en el medio más alcalino del duodeno y se absorbe bien, pero incompletamente en la parte superior del intestino delgado. Con una base de dosis oral equivalente, el compuesto da concentraciones plasmáticas dobles a quintuples que la de la penicilina G. La concentración sanguínea máxima de un adulto después de ingerir una dosis oral de 500 mg es cercana a 3  $\mu\text{m}/\text{ml}$ . Hay algunas pruebas de que la droga se absorbe mejor cuando se ingiere después de una comida que al hacerlo en ayunas. Una vez que se absorbió la penicilina V se distribuye en el organismo y se excreta por el riñón en la misma forma que la penicilina G.

#### Administración oral de feneticilina

Esta droga y la penicilina V tienen en común la propiedad de ser estables en medio ácido y absorberse mejor del tracto gastrointestinal. La feneticilina solo puede obtenerse para uso oral como sal de potasio, que es fácilmente soluble en agua. Su espectro antimicrobiano es casi idéntico al de la penicilina V. Administrada por vía oral, la feneticilina se absorbe bien y escapa a la destrucción en el contenido gástrico ácido, si bien su absorción intestinal es incompleta. En dosis orales equivalentes produce concentraciones plasmáticas mayores que las penicilinas G o V, pero esta aparente ventaja puede ser igualada con dosis apropiadamente mayores de los otros dos agentes. Los alimentos retardan la absorción y así, prolongan la acción del compuesto. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen aproximadamente una hora después de la administración oral de la droga y alcanzan un promedio de 6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  después de una dosis oral de 500 mg. Una vez absorbida la feneticilina, su unión con las proteí-

nas, distribución, destino y excreción son similares a los de la penicilina G.

#### Administración parenteral de penicilina G

La velocidad de absorción de la penicilina G después de la inyección subcutánea o intramuscular, y por lo tanto, la magnitud y persistencia de las concentraciones plasmáticas que se alcanzan, dependen de muchos factores que incluyen la dosis, vehículo, concentración, forma física y solubilidad de la sal o del éster en cuestión de la penicilina G. Otros factores, especialmente la excreción renal, también son importantes. Por ejemplo, tan rápida es la eliminación de penicilina G por riñón que la concentración plasmática desciende a la mitad de su valor máximo una hora después de la inyección de los preparados en solución acuosa. La velocidad de absorción de las sales solubles de penicilina no es diferente después de la inyección subcutánea o intramuscular y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de 15 a 30 minutos. Se han estudiado diversos medios para prolongar la vida media del antibiótico en el organismo y reducir la frecuencia de las inyecciones. El probenacid, una droga que bloquea la secreción tubular renal de penicilina, se usa ocasionalmente para este fin. Más comúnmente se emplean preparados de acción prolongada de penicilina G. Los dos compuestos de este tipo actualmente preferidos son la penicilina G procaína y la penicilina G benzatínica. Estos agentes liberan la penicilina G lentamente del área inyectada y producen concentraciones relativamente bajas, pero persistentes del antibiótico en la sangre.

La inyección de 300 000 U de penicilina G procaína produce una concentración plasmática máxima de unos 1.5  $\mu$ /ml de 1 a 3 horas. Después de 24 horas la concentración se reduce a 0.2 U/ml y a las 48 horas a 0.05 U/ml. Una dosis mayor, por ejemplo 600 000 U. nos da valores un poco más elevados que se mantienen hasta 4 o 5 días.

La penicilina G benzatínica se absorbe muy lentamente de sus depósitos intramusculares y produce la mayor duración de antibiótico detectable de todas las penicilinas de acción prolongada disponibles, por ejemplo, en los adultos una dosis intramuscular de 1 200 U produce una concentración plasmática de 0.15 U/ml el primer día después de la inyección; 0.03 U/ml en el décimocuarto día y 0.003 U/ml en el trigésimosegundo día. La duración promedio de actividad antimicrobiana demostrable en el plasma es de unos 26 días. Datos farmacocinéticos semejantes se conocen para recién nacidos.

#### Absorción por otras vías

Aunque los supositorios de penicilina G dan concentraciones detectables en el plasma cuando se insertan en el recto o vagina, esta terapéutica es insegura y no aconsejable. El antibiótico también se absorbe de superficies serosas como la pleura, el pericardio y el peritoneo, y de cavidades articulares, el espacio subaracnoideo y el tracto respiratorio. La penicilina G no se absorbe a través de la piel intacta.

La administración intratecal de cualquier penicilina ya no se recomienda. La penicilina es un convulsivante potente cuando

se administra por esta vía. Concentraciones bactericidas de la droga pueden alcanzarse en el cerebro y en las meninges mediante el uso de otras vías parenterales.

### Distribución

La penicilina G tiene amplia distribución en todo el organismo, pero las concentraciones en los diversos líquidos y tejidos difieren ampliamente. Su volumen de distribución aparente es del 50% aproximadamente del agua corporal total. Más del 90% de la penicilina G de la sangre está en el plasma y menos del 10% en los eritrocitos; aproximadamente el 65% está unido reversiblemente a la albúmina del plasma. Cantidades significativas aparecen en el hígado, la bilis, el riñón, el semen, el líquido articular, la linfa y el intestino.

Aunque el probenecid disminuye marcadamente la secreción tubular de las penicilinas, este no es el único factor responsable de las elevadas concentraciones plasmáticas del antibiótico que siguen a su administración. El probenecid produce una significativa disminución del volumen de distribución de las penicilinas.

### Líquido cefalorraquídeo

La penicilina no penetra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo (LRC) cuando las meninges son normales. Una concentración plasmática menor de 10 U/ml no puede establecer niveles terapéuticamente efectivos en LRC. Cuando las meninges están agudamente inflamadas, la penicilina penetra más fácilmente en el LCR. Aun-

que las concentraciones alcanzadas varían y son imprevisibles, oscilan generalmente alrededor del 5% del valor plasmático y son a menudo, terapéuticamente efectivas. La fiebre parece aumentar la penetración de la barrera hematoencefálica por la penicilina, probablemente a consecuencia de la vasodilatación y del mayor flujo sanguíneo cerebral.

La penicilina y otros ácidos orgánicos son secretados rápidamente del LCR al torrente circulatorio por un proceso de transporte activo. El probenecid inhibe competitivamente este transporte y así, eleva la concentración de penicilina en el LCR. En la uremia otros ácidos orgánicos se acumulan en el LCR y compiten con la penicilina por la secreción; ocasionalmente la droga alcanza concentraciones tóxicas en el cerebro y puede producir convulsiones.

### Excreción

En condiciones normales, la penicilina G se elimina rápidamente del organismo, principalmente por el riñón, pero en una pequeña parte por la bilis y otras vías. La rápida excreción renal del antibiótico es la razón para el uso de medidas para prolongar su permanencia en el organismo, como sales insolubles de acción prolongada de la droga o la administración de probenecid.

### Renal

Aproximadamente del 60 al 90% de una dosis intramuscular de penicilina G en solución acuosa se elimina por la orina, en gran

parte durante la primera hora después de la inyección. El tiempo medio de eliminación es de unos 30 minutos en el adulto normal. Así, el antibiótico alcanza concentraciones elevadas en la orina, por ejemplo, si una dosis de 100 000 U de una solución acuosa se inyecta cada 3 horas, la orina contiene de 300 a 1000 U/ml. Aproximadamente el 10% de la droga se elimina por filtración glomerular y el 90% por secreción tubular. El clearance (liquidación) renal se aproxima al flujo plasmático renal total. La capacidad máxima secretora tubular ( $t_m$ ) para la penicilina en el adulto normal es de unos 3 millones de unidades (1.8 g) por hora. Es evidente que esta capacidad máxima de transferencia se alcanza pocas veces o nunca, aunque se inyecten dosis masivas del antibiótico por vía intravenosa. La rápida liquidación renal explica la razón por la que la dosis de penicilina G debe aumentarse unas cinco veces para poder aumentar la persistencia de una concentración plasmática de 0.8 U/ml dos horas más.

Los valores de la liquidación son mucho menores en los recién nacidos y lactantes debido al desarrollo incompleto de la función renal. En consecuencia, después de dosis proporcionales a la superficie, la persistencia de la penicilina en la sangre es varias veces más prolongada en los niños prematuros que en los normales y en los adultos. La vida media del antibiótico en los niños de menos de una semana de vida es de 3 horas, a los 14 días de 1.4 horas. Después que la función renal está totalmente establecida en los niños pequeños, la velocidad de excreción renal de penicilina G es mayor que en los adultos. Ejemplo: después de una dosis intramuscular de 300 000 U de penicilina G en solución acuosa en un niño de 3 a 4 años, las concentraciones plasmáticas de la droga ya no son detectables a las 2 o 3 horas. Al aumentar la edad y disminuir proporcionalmente la función excretora tubular renal,

la velocidad de eliminación del antibiótico por el riñón es menor. La depuración plasmática renal de penicilina es mucho menor en presencia de otros ácidos orgánicos secretados por los túbulos renales.

Aproximadamente el 20% de una dosis oral de penicilina G se excreta por la orina, lo que refleja la limitada absorción intestinal de la droga. Una vez que la penicilina ha pasado a través de la mucosa intestinal, su destino y excreción son los mismos que para el antibiótico inyectado.

La anuria aumenta la vida media de la penicilina G desde un valor normal de media hora hasta unas diez horas. Cuando la función renal está deteriorada, del 7 al 10% del antibiótico puede inactivarse por hora en el hígado. Esto explica, probablemente, su incapacidad para acumularse en concentraciones excesivas en las personas anúricas que reciben múltiples dosis. Los pacientes con falla renal que requieren de un vigoroso tratamiento con penicilina pueden tratarse adecuadamente con 3 millones de U de penicilina G acuosa, seguida de inyecciones adicionales de 1.5 millones de U cada 8 a 12 horas. La dosis de la droga debe reajustarse durante el período de recuperación progresiva de la función renal. Si además de insuficiencia renal, hay insuficiencia hepática, la vida media del antibiótico se prolonga todavía más. Puede ser necesario determinar la vida media de la droga para cada paciente.

Una vez que la penicilina G se libera de sus formas de acción prolongada (penicilina G benzatínica y G procaína) se excreta por el riñón, pero, como la absorción en la sangre desde el sitio de inyección continúa durante mucho tiempo, la excreción del antibiótico activo por la orina se prolonga. Se ha encontrado penicilina G benzatínica en pacientes que han sido tratados con ella

hasta 84 días después de la inyección de ésta.

Se ha demostrado la presencia de ácido 6-aminopenicilánico en la orina de individuos que recibieron penicilina por vía oral. Probablemente, se produce por conversión hidrolítica microbiana de penicilina en el tracto intestinal y luego se absorbe y es excretada por el riñón.

#### Bilis y otros líquidos

La penicilina G está presente en la bilis humana proveniente del hígado y la vesícula biliar, donde está más concentrada y persiste más tiempo que en el plasma. En realidad, un sitio importante de eliminación extrarrenal de la penicilina es, precisamente, el hígado. La excreción biliar de una droga es directamente proporcional a la suficiencia de la función hepática. Como el duodeno es el sitio principal de absorción entérica del antibiótico, es posible que una parte de la droga excretada por la bilis sea absorbida por la mucosa intestinal. Se produce cierta inactivación del antibiótico en la bilis.

Una pequeña cantidad de penicilina G se excreta por la leche y saliva humanas en concentraciones menores que en el plasma. La droga no aparece en cantidades detectables en el sudor ni en las lágrimas del hombre.

#### Preparados

Los preparados de penicilina G para uso parenteral incluyen soluciones acuosas y formas de acción prolongada que se absorben

lentamente de los depósitos intramusculares. Además, hay muchos preparados de penicilina G, penicilina V y feneticilina para administración oral. El uso de preparados de penicilina G para terapéutica por inhalación y para aplicación tópica a la piel y las mucosas no se recomienda, porque las mismas son ineficaces y porque producen, con gran frecuencia, hipersensibilización. Una posible excepción es la instalación de penicilina G en la conjuntiva para la prevención de oftalmítis gonocócica en el recién nacido. La misma se usa en algunos lugares en vez del nitrato de plata.

#### Penicilina G en solución acuosa para uso parenteral

Este tipo de preparado, el primero que se utilizó, sigue empleándose mucho. Está destinado a la administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, aunque su uso no debe limitarse a la vía intravenosa. Puede darse en bolo o por infusión constante. Debido a la rapidez de la excreción renal de la droga, las dosis intravenosas deben administrarse a intervalos cortos (generalmente cada 2 o 4 horas) o por infusión constante. Las sales de potasio son las de uso más frecuente. Las dos sales oficiales de penicilina para inyección son: penicilina G sódica para inyección U.S.P. y penicilina G potásica para inyección U.S.P. Los preparados mencionados son polvos cristalinos que se venden para uso parenteral en forma seca estéril, en frasquitos o ampollitas que contienen de 200 mil a 20 millones de unidades cada una. Las soluciones se preparan añadiendo el solvente (puede ser agua destilada, solución isotónica de cloruro de sodio al 0.9% o solución dextrosa al 5%) directamente al recipiente, para obtener la concentración deseada, generalmente 100 mil o 200 mil U/ml. Es ne -

cesario recordar que cada millón de unidades de penicilina G potásica contiene aproximadamente 1.7 mEq de potasio. Como la estabilidad de la penicilina G se afecta con los cambios de pH (tiene una estabilidad máxima a pH de 6 a 7.2) es físicamente incompatible con muchas drogas. Otros agentes no deben mezclarse con la solución de penicilina. Las dosis habituales de penicilina G intravenosa para adultos son de 6 a 20 millones de unidades por día.

#### Preparados de penicilina G para uso parenteral de acción prolongada

Los preparados de acción prolongada de penicilina están destinados a la inyección intramuscular profunda, para formar un depósito tisular del cual la droga se absorbe lentamente durante un período de 12 horas a varios días. El objetivo es mantener concentraciones terapéuticas en el plasma con el menor número posible de inyecciones.

La penicilina de acción prolongada nunca debe inyectarse por vía intravenosa o subcutánea ni en cavidades corporales.

La suspensión estéril de penicilina G procaína U.S.P. es un preparado acuoso de la sal cristalina soluble en agua scio hasta el 0.4%. Los preparados de penicilina G procaína se venden para inyección intramuscular en ampolletas de 1.2 y 4 ml. y en frascos de 10 ml y cada mililitro contiene 300 mil, 500 mil o 600 mil U del antibiótico.

La procaína se combina con la penicilina mol a mol, por lo que una dosis de 300 mil U contiene aproximadamente 120 mg de procaína. Cuando se administran grandes dosis de penicilina G procaína

(4.8 millones de unidades), la procaína puede alcanzar concentraciones tóxicas en el plasma. Si se cree que el paciente es hipersensible a la procaína 0.1 ml de solución al 1% de procaína deben inyectarse por vía intradérmica, los individuos que muestran respuesta local positiva no deben recibir penicilina G procaína. Un ligero efecto anestésico de la procaína explica en parte, por qué las inyecciones de penicilina G procaína son prácticamente indoloras.

#### Suspensión de penicilina G benzatínica estéril U.S.P.

Es la suspensión acuosa de la sal obtenida por la combinación de 1 mol de una base de amonio y dos moles de penicilina G, que da N,N'-dibenziletildiamina dipenicilina G. La sal en sí es soluble en agua hasta el 0.02%. Se vende para inyecciones intramusculares en frascos de 10 ml que contienen 300 mil U/ml y en jeringas desechables previamente llenas (de 1, 1.5, 2 y 4 ml) que contienen 600 mil U/ml. La prolongada permanencia de la penicilina en la sangre después de una dosis intramuscular adecuada reduce el costo, la necesidad de inyecciones repetidas y el trauma local. El efecto anestésico local de la penicilina G benzatínica es comparable al de la penicilina procaína. La penicilina G benzatínica debe utilizarse únicamente para el tratamiento o la profilaxis de la faringitis estreptocócica causada por el estreptococo beta hemolítico del grupo A. El tratamiento de piodermitis causado por estreptococos beta hemolíticos grupo A, o el tratamiento de sífilis localizada fuera del sistema nervioso central (SNC). Ciertos preparados de acción prolongada no oficiales de uso intramuscular combinan una sal insoluble de penicilina G (procaína o ben-

zetínica) con una sal soluble de penicilina (de Na o K). Su objetivo es establecer rápidamente altas concentraciones plasmáticas de penicilina y el efecto prolongado del depósito de la misma. Se han expresado dudas sobre la base lógica del uso de estas combinaciones. Las bacterias eliminadas por la penicilina de acción prolongada no mueren más rápidamente por la breve exposición a una concentración mayor de la droga como la que ofrece el preparado. Por otra parte, las bacterias que solo pueden eliminarse con alta concentración de penicilina G no son afectadas por las bajas concentraciones persistentes logradas con el preparado de acción prolongada. Por todo ello, no se recomiendan estos preparados.

Preparados de penicilina G, penicilina V y feneticilina para uso oral

Los preparados orales oficiales de penicilina G son tabletas de penicilina G potásica para solución oral U.S.P. y tabletas de penicilina G benzínica U.S.P. Se venden en tabletas que contienen de 100 mil a 800 mil U. A veces, se las añaden diversos tipos de buffers que aumentan la estabilidad del antibiótico, pero no protegen significativamente contra la destrucción de la penicilina G en el contenido gástrico ácido. Se venden sales secas de penicilina G mezcladas con material que les da olor y sabor agradables y con diversos buffers para usos pediátricos. La dosis necesaria puede mezclarse con jarabe, agua o leche.

### Penicilina V potásica U.S.P.

Se vende en tabletas de 125, 250 y 500 mg cada una y en gránulos para solución (125 y 250 mg/5ml) También se puede obtener en suspensiones de 125 o 250 mg/5ml. La penicilina V U.S.P. se vende en dosis similares de penicilina de la sal de potasio. Otros preparados oficiales son penicilina V benzatínica U.S.P. y penicilina V hidrabamina U.S.P.

Los preparados de feneticilina son Feneticilina potásica USP, la feneticilina potásica para solución oral U.S.P. y las tabletas de penicilina potásica U.S.P. Sin embargo, la droga no se vende comercialmente en los Estados Unidos.

### Usos terapéuticos

La penicilina G es el antibiótico de elección para gran variedad de enfermedades infecciosas. Cuando está indicado el tratamiento con una penicilina de eficacia oral, es posible aprovechar las propiedades de sus análogos ácido-estables, particularmente la penicilina V.

La penicilina G sigue siendo el agente de elección para el tratamiento de infecciones de todo tipo causadas por *Streptococcus pneumoniae*, pero se han encontrado cepas raras de neumococos resistentes a las dosis habituales de penicilina G en varios países, entre ellos los Estados Unidos.

La penicilina G es un tratamiento óptimo para infecciones debidas a neumococos, tales como artritis supurativa, osteomielitis, mastoiditis supurativa aguda, endocarditis, peritonitis y pericarditis. Debido a la mala penetración de la droga en el exudado pu-

rulento, las concentraciones en el plasma y en los líquidos y tejidos deben ser altas. Esto se logra mejor por la administración intravenosa de grandes dosis de penicilina G acuosa. Dosis de 10 a 20 millones de unidades por día se requieren probablemente para la curación. No deben usarse penicilinas orales y de acción prolongada. El período más breve de tratamiento para cualquiera de estos trastornos debe ser de dos semanas y prolongarse por lo menos hasta cuatro semanas en el caso de infección ósea. Las infecciones de oído medio y de los senos paranasales causadas por neumococos pueden tratarse con 300 mil a 600 mil unidades de penicilina G procaína por vía intramuscular cada 12 horas, o con 250 a 500 mg de penicilina V oral cada 6 horas.

#### Infecciones estreptocócicas

Faringitis estreptocócica (incluyendo escarlatina). Esta es la enfermedad más común producida por el *Streptococcus pyogenes* (estreptococo beta hemolítico del grupo A). El tratamiento oral de elección es con penicilina V, 500 mg cada 6 horas durante diez días. Resultados igualmente positivos se obtienen con la administración de 600 mil U de penicilina G procaína por vía intramuscular una vez por día durante diez días, o con la única inyección de 1,200 U de penicilina G benzatínica. La penicilino-terapia de la faringitis estreptocócica reduce el riesgo de fiebre reumática aguda subsiguiente, pero las pruebas actuales sugieren que la incidencia de glomerulonefritis consecutiva a las infecciones estreptocócicas no se reduce mayormente con el tratamiento de penicilina.

### Infecciones por anaerobios

Muchas infecciones anaerobias se deben a mezclas de microorganismos. La mayoría es sensible a la penicilina G. Las infecciones leves a moderadas en estas localizaciones pueden tratarse con medicación oral de 400 mil unidades de penicilina G o V cuatro veces por día. Las infecciones más severas deben tratarse con 10 a 20 millones de U de penicilina G por vía intravenosa. Las infecciones anaerobias del tracto gastrointestinal y algunas infecciones pelvianas pueden deberse en parte a *B fragilis*. Deben administrarse clindamicina o cloramfenicol para tratar infecciones causadas por este microorganismo. Como las bacterias gram negativas aerobias también pueden intervenir, un aminoglucósido debe incluirse en el tratamiento de infecciones anaerobias en tracto gastrointestinal. Los abscesos cerebrales también contienen con frecuencia varias especies de anaerobios y casi todas las autoridades prefieren tratar estas enfermedades con altas dosis de penicilina G (20 millones por día), más cloramfenicol (2 a 4 g por vía intravenosa).

### Infecciones por clostridios

La penicilina G es el agente de elección contra la gangrena gaseosa. La dosis es de 10 a 20 millones de U por vía parenteral. Es indispensable el buen desbridamiento de las áreas infectadas. Las drogas antimicrobianas probablemente no tienen efecto sobre el resultado final de tétanos. El desbridamiento y la administración de inmunoglobulina tetánica humana pueden estar indicados.

### Infecciones fusoespiroquetales

La gingivostomatitis producida por la acción sinérgica de *Leptotrichia bucalis* y espiroquetas que están presentes en la boca se tratan fácilmente con penicilina. Para la simple "boca de trinchera", 500 g de penicilina V cada 6 horas durante varios días es suficiente para combatir la enfermedad.

### Usos profilácticos de las penicilinas

La demostración de la efectividad de la penicilina para eliminar microorganismos fue seguida en forma rápida y muy natural de intentos de probar que también era efectiva para prevenir la infección en huéspedes susceptibles. En consecuencia, el antibiótico se ha administrado en casi todas las situaciones donde ha existido riesgo de invasión bacteriana. Al investigarse la profilaxis en condiciones controladas, ha quedado claro que la penicilina es muy efectiva en algunas situaciones, inútil y potencialmente peligrosa en otras y de valor muy discutible en otras.

### Meticilina

Esta penicilina semi sintética se prepara con ácido 6 aminopenicilánico. Sus propiedades farmacológicas son las siguientes: es bactericida para casi todas las cepas de *Staphylococcus aureus* en concentraciones de 1 a 6  $\mu\text{g/ml}$ . Los microorganismos que se inhiben solo con concentraciones mayores de 12.5  $\mu\text{g/ml}$  se consideran resistentes. Las cepas que producen penicilinasas son de 15 a 80 veces más susceptibles a la meticilina que a la penicilina G

aunque la primera no es tan efectiva como la segunda contra otros microorganismos gram positivos. La met icilina no tiene ningún efecto sobre las bacterias gram negativas. algunas de ellas pueden inactivarla.

La met icilina no se administra por vía oral, porque se absorbe mal y es fácilmente destruída por el contenido gástrico ácido. Cuando la droga se administra por vía intramuscular, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 30 minutos a una hora. Después de la dosis convencional de 1 g en adultos, son demostrables concentraciones plasmáticas de más de 10  $\mu\text{g/ml}$ , una dosis de 2 g da una concentración máxima de más de 20  $\mu\text{g/ml}$  y aproximadamente 8  $\mu\text{g/ml}$  quedan todavía después de 4 horas. Aproximadamente el 40% de la met icilina plasmática está unida a proteína. La distribución y excreción de la met icilina y la penicilina G son esencialmente idénticas.

Isioxazolil-penicilinas: oxaciclina, cloxaciclina, dicloxaciclina, floxacilina

Estas cuatro penicilinas semisintéticas análogas son farmacológicamente semejantes. Todas son relativamente estables en medio ácido y se absorben adecuadamente después de su administración oral. Todas son marcadamente resistentes al clivaje por penicilinasasa. Estas drogas no son sustitutos de la penicilina G en el tratamiento de las enfermedades que responden a esta última. Además, debido a su variable absorción intestinal, la administración oral no puede sustituir a la vía parenteral en el tratamiento de infecciones estafilocócicas serias que requieren una penicilina no afectada por la penicilinasasa.

### Nafcilina

Esta penicilina semisintética, derivada del ácido 6-aminopenicilánico es muy resistente a la penicilinasa y ha resultado efectiva contra infecciones causadas por cepas productoras de penicilinasa de *Staphylococcus aureus*.

### Penicilinas de amplio espectro; ampicilina, amoxicilina y sus análogos

Estos agentes tienen actividad antibacteriana semejante y un espectro más amplio que los antibióticos ya mencionados. Todos se destruyen con la beta lactamasa (de bacterias gram positivas y gram negativas) y por ello son ineficaces para casi todas las infecciones estafilocócicas.

La ampicilina y las aminopenicilinas afines son bactericidas para las bacterias gram positivas y gram negativas. Son algo menos activas que la penicilina G contra los cocos gram positivos, sensibles a este último agente.

### Ampicilina

Esta droga es el agente prototipo del grupo y como propiedades farmacológicas la ampicilina posee estabilidad en medio ácido y se absorbe bien después de la administración oral. Una dosis oral de 0.5 g produce concentraciones plasmáticas máximas aproximadas de 3  $\mu\text{g/ml}$  a las dos horas. La droga es detectable en el plasma durante unas cuatro horas después de una dosis oral

convencional. La ingestión de alimentos antes de la administración de ampicilina hace menos completa la absorción de la droga. La administración de dosis iguales de penicilina G y ampicilina produce concentraciones plasmáticas mayores de éste último agente debido a su menor velocidad de eliminación renal.

La administración de probenecid lleva al aumento de la concentración y persistencia de la ampicilina en el plasma.

De las indicaciones terapéuticas de las penicilinas de amplio espectro tenemos que para vías respiratorias altas, la ampicilina y amoxicilina son activas contra *Haemophilus influenzae*, *Strep. pneumoniae* y *Strep. pyogenes*, que son los patógenos bacterianos principales de las vías respiratorias altas. Las drogas son un tratamiento efectivo para la sinusitis, otitis media exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y epiglotitis. La faringitis bacteriana debe tratarse con penicilina G o V, pues el *Strep. pyogenes* es el patógeno principal.

#### Carbencilina, tiacarcilina y penicilinas afines

Estos antibióticos son activos contra casi todos los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* y algunas especies indol-positivas de *Proteus* resistentes a la penicilina y sus análogos. No son eficaces contra la mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus*; *Bacteroides fragilis* es susceptible a concentraciones altas de estas drogas, pero la penicilina G es realmente más activa sobre base en peso.

### Carbenicilina e inadanil-carbencilina

La droga carbenicilina es un derivado penicilinasa-susceptible del ácido 6-aminopenicilánico. Su principal ventaja es que a menudo cura infecciones serias causadas por especies de pseudomonas, cepas de proteus resistentes a la ampicilina y otros microorganismos gram negativos.

### Reacciones desfavorables a las penicilinas

Reacciones de hipersensibilidad son los efectos adversos más comunes que se notan con las penicilinas y estos agentes son probablemente la causa más común de la alergia por las drogas. No hay pruebas convincentes de que ninguna penicilina aislada difiera del grupo en su potencial para causar verdaderas reacciones alérgicas. En orden aproximado decreciente de frecuencia, las manifestaciones de alergia a las penicilinas son: rash macropapular, rash urticarial, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y anafilaxia. La frecuencia total de estas reacciones a las penicilinas varía del 0.7 al 10% en diferentes estudios.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir con cualquier dosis de penicilina. La presencia de alergia a una penicilina expone al paciente a mayor riesgo de reacción si recibe otra. Por otra parte, la aparición de un efecto desfavorable no implica necesariamente su repetición en exposiciones subsiguientes. Por ejemplo, algunos pacientes que han tenido manifestaciones cutáneas leves a moderadas pueden recibir más tarde la misma penicilina sin experimentar una repetición de la respuesta alér-

gica. Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer en ausencia de exposición previa conocida a la droga. Esto puede deberse a exposición anterior no reconocida a la penicilina en el ambiente (en alimentos de origen animal o del hongo que produce penicilina). Aunque la eliminación del antibiótico hace desaparecer rápidamente las manifestaciones alérgicas, las mismas pueden persistir durante 1 o 2 semanas más después de suspender el tratamiento. En algunos casos, la reacción es leve y desaparece aunque continúe el uso de penicilina. En otros casos es seria y exige el inmediato cese del tratamiento con penicilina. En pocos casos es necesario prohibir el uso futuro de penicilina debido al riesgo de muerte, y es necesario que el paciente esté sobre aviso. Debemos destacar que episodios fatales de anafilaxis han seguido a la ingestión de dosis muy pequeñas de este antibiótico o a pruebas cutáneas de este antibiótico con cantidades insignificantes de la droga.

Las penicilinas y sus productos de descomposición actúan como haptenos después de su reacción covalente con las proteínas. El intermediario antigénico de la penicilina parece ser el resto peniciloílo, que se forma al abrirse el anillo betalactémico. Este se considera el determinante mayor (o predominante) de la alergia a la penicilina. Además, hay determinantes menores de dicha alergia que incluyen la molécula intacta y el peniciloato. Estos productos se forman in vivo y pueden también encontrarse en las soluciones de penicilina preparadas para su administración. Los términos determinante mayor y determinante menor se refieren a la frecuencia con la que parecen formarse los anticuerpos de estos haptenos y no describen la severidad de la reacción que puede producirse.

Los anticuerpos antipenicilina son detectables prácticamente

en todos los pacientes que han recibido la droga y en muchos que a sabiendas, nunca han estado expuestos a la misma. Los estudios de sujetos de diferentes edades indican que el 64% de las personas tiene anticuerpos IgM que reaccionan con penicilipolilisina, el 13% tiene anticuerpos IgG para este compuesto, el 5% tiene ambos tipos y solo el 16% no tiene ninguno. El tratamiento reciente con el antibiótico induce un aumento de anticuerpos específicos determinantes mayores que son los sensibilizantes de la piel. La frecuencia de reactores cutáneos positivos es triple o cuádruple en los individuos atópicos que en los no atópicos. Estudios clínicos e inmunológicos sugieren que las reacciones alérgicas inmediatas estén mediadas por anticuerpos sensibilizadores cutáneos IgE, generalmente de especificidad determinante menor. Las reacciones urticariales aceleradas y tardías están mediadas generalmente por anticuerpos específicos determinantes mayores que sensibilizan la piel. El síndrome de artralgia recurrente parece tener relación con la presencia de anticuerpos sensibilizantes cutáneos de especificidad determinante menor. Algunas reacciones maculopapulares y eritematosas pueden deberse a complejos antígeno-anticuerpo tóxicos de anticuerpos IgM específicos determinantes mayores. Las reacciones urticariales aceleradas y tardías a la penicilina pueden cesar espontáneamente por el desarrollo de anticuerpos bloqueadores.

Erupciones cutáneas de todas clases pueden deberse a la alergia a la penicilina. Las erupciones pueden ser escarlatiniformes, morbiliformes, urticariales, vesiculares y ampollares. Las lesiones purpúricas no son comunes y se deben generalmente a una vasculitis. La púrpura trombocitopénica es muy rara, pero posible. La púrpura de Henoch-Schoenlein con compromiso renal ha si-

do una complicación rara. La dermatitis por contacto se observa ocasionalmente en farmacéuticos, enfermeras y médicos que preparan soluciones de penicilina, aunque nunca hayan recibido la droga por vía oral ni parenteral; también resulta de la aplicación tópica indebida de ungüentos de penicilina. También se han producido reacciones fijas a las drogas. Reacciones más severas que afectan la piel son dermatitis exfoliativa y eritema multiforme exudativo de tipo eritematopapular o vesiculoampollar. Estas lesiones pueden ser muy severas y de distribución atípica y constituyen el característico síndrome de Stevens-Johnson. La frecuencia de erupciones cutáneas parece ser mayor después del uso de ampilicina, llegando entonces al 9% ; las erupciones siguen a la administración de ampilicina en casi todos los pacientes con mononucleosis infecciosa. Cuando se administran simultáneamente alopurinol y ampilicina también aumenta la frecuencia del rash. Las erupciones cutáneas inducidas por ampilicina en estos pacientes pueden representar una reacción tóxica más que realmente alérgica. Pueden faltar las reacciones cutáneas positivas a los determinantes mayores y menores de la sensibilización a la penicilina. El rash puede desaparecer aunque continúe la administración de la droga.

Las reacciones de hipersensibilidad más serias producidas por las penicilinas son angioedema y anafilaxia. El angioedema con marcada hinchazón de labios, lengua, cara y tejidos periorbitarios, acompañado frecuentemente de respiración asmática y "urticaria gigante" se ha observado después de la administración tópica, oral o sistémica de penicilinas de diferentes tipos.

Las reacciones agudas anafilácticas o anafilactoides son inducidas por diversos preparados de penicilina. El uso de adrenalina es el tratamiento de elección para una reacción inmediata o

acelerada a la penicilina. Las reacciones anafilactoides pueden aparecer a cualquier edad. Se cree que su frecuencia es del 0.015 al 0.04% en las personas tratadas con penicilinas. Aproximadamente el 0.002% de los pacientes tratados con estos agentes mueren por anafilaxia. Se ha estimado que hay por lo menos 300 muertes por año debidas a esta complicación del tratamiento. Aproximadamente el 15% de los que sucumben ha tenido otros tipos de alergia, el 70% ha recibido penicilina anteriormente y un tercio de ellos reaccionó a ella en una ocasión anterior. Casi siempre la anafilaxia ha seguido a la inyección de penicilina, aunque también se ha observado después de la ingestión oral de la droga, e incluso ha resultado de la instalación intradérmica de una cantidad muy pequeña con el fin de probar la presencia de hipersensibilidad. Los cuadros clínicos que se desarrollan tienen severidad variable. El más llamativo es de hipotensión severa repentina y muerte rápida. En otros casos, broncoconstricción con asma grave o dolores abdominales, náusea y vómito o gran debilidad y caída de la presión arterial, o diarrea y erupciones cutáneas purpúricas han caracterizado a los episodios anafilácticos.

La enfermedad del suero varía desde fiebre ligera, rash y leucopenia hasta artralgia o artritis severa, púrpura, linfadenopatía esplenomegalia, cambios mentales, anomalías del ECG que sugieren miocarditis, edema generalizado, albuminuria y hematuria. Está mediada por anticuerpos IgG. Esta reacción aparece generalmente después de una o dos semanas de tratamiento con penicilina, pero puede demorarse hasta 1 o 2 semanas después de suspender la droga. La enfermedad del suero causada por penicilina puede persistir una semana o más.

La vasculitis de la piel o de otros órganos puede relacionarse con hipersensibilidad a la penicilina. La reacción de Coombs se

hace positiva durante el tratamiento prolongado con una penicilina o cefalosporina, pero la anemia hemolítica es rara. Puede haber neutropenia reversible. No se sabe si ésta es una verdadera reacción de hipersensibilidad, se la ha observado con todas las penicilinas y hasta en el 30% de los pacientes tratados con 8 a 10 g de nafcilina durante más de 21 días. La médula ósea muestra cese de la maduración.

La fiebre puede ser la única evidencia de una reacción de hipersensibilidad a las penicilinas. Puede alcanzar altos niveles y mantenerse, ser remitente o intermitente, con escalofríos ocasionales. La reacción febril desaparece generalmente de 24 a 36 horas después de cesar la administración de la droga, pero puede persistir durante días.

La eosinofilia es un acompañamiento ocasional de otras reacciones alérgicas a la penicilina. A veces puede ser la única anomalía y los eosinófilos pueden alcanzar niveles del 10 al 20% o más del número total de glóbulos blancos circulantes.

Las penicilinas pueden producir nefritis intersticial, se ha implicado más frecuentemente a la meticilina. Se ha observado hematuria, albuminuria, piuria, cilindros de células renales y otros en la orina, elevación de creatinina sérica y hasta oliguria. La biopsia muestra infiltrado mononuclear con eosinofilia y daños tubulares. Hay IgG en el intersticio. Esta reacción es generalmente reversible.

Tratamiento del paciente potencialmente alérgico a la penicilina

La evaluación de los antecedentes del paciente parece ser la

forma más práctica de evitar el uso de la penicilina en los pacientes con mayor riesgo de desarrollar una reacción adversa. La gran mayoría de los enfermos con antecedentes de alergia a la penicilina deben tratarse con otro antibiótico. En el caso poco común en el que el tratamiento con la penicilina es esencial, las pruebas cutáneas pueden ser una ayuda. La falta de respuesta a la benzilpeniciloil-polisina (prepen) hace muy improbable que un paciente pueda tener reacción inmediata o acelerada a la penicilina; este preparado no es inmunogénico ni capaz, en general, de provocar reacciones severas. Además, solamente el 3% de estos pacientes tienen una reacción tardía (generalmente rash). Los pacientes con respuesta positiva a la benzilpeniciloil-polisina corren un riesgo significativo de presentar una reacción seria y dos tercios de ellos tienen una reacción alérgica de alguna forma. Para reducir más aun la probabilidad de una reacción severa inmediata, debe estudiarse además la sensibilidad a los determinantes antigénicos menores. Lamentablemente, no se venden comercialmente mezclas de estos últimos. Puede hacerse una prueba simple con una solución de la penicilina a administrar (10 000 U/ml). Si es negativa, debe hacerse la prueba intradérmica con 0.02 ml de una solución de 100 U/ml. Si ésta también es negativa, puede administrarse la penicilina con cautela. El uso de adrenalina es el tratamiento de elección para una reacción inmediata o acelerada a la penicilina.

La desensibilización se recomienda ocasionalmente para los enfermos que son alérgicos a la penicilina, pero que deben recibirla. Este procedimiento consiste en administrar dosis crecientes de penicilina con la esperanza de evitar una reacción severa. Esto puede producir una descarga anafiláctica subclínica y la unión de toda la IgE antes de administrar dosis máximas. Puede

administrarse penicilina en dosis de 1, 5, 10 y 1000 U por vía intradérmica en el antebrazo con intervalos de 60 minutos entre las dosis. Si esto se tolera bien, pueden darse 10 000 y 500 000 U por vía subcutánea. Cuando se llega a las dosis máximas, la penicilina no debe suspenderse y luego volver a tomarse, pues pueden producirse reacciones inmediatas.

El paciente debe ser observado constantemente durante el procedimiento. Una vía intravenosa debe estar en posición y debe disponerse de adrenalina con equipos y expertos en ventilación artificial. Debemos destacar que este procedimiento puede ser peligroso y que su eficacia no está comprobada.

Los pacientes con riesgo mortal (endocarditis o meningitis) pueden continuar con penicilina, aunque tengan rash macopapular, que a menudo desaparece al continuar el tratamiento. Se cree que esto se debe al desarrollo de anticuerpos bloqueadores de la clase IgG. El rash puede tratarse con antihistamínicos o adenocorticoides, aunque no hay pruebas de que esta terapia sea eficaz. Rara vez, estos pacientes tienen dermatitis exfoliativa con o sin vasculitis si continúa el tratamiento con penicilina. Por lo tanto, otros agentes antimicrobianos deben utilizarse dentro de lo posible.

### Reacciones tóxicas

Las penicilinas tienen una toxicidad directa mínima para el hombre. El verdadero límite de la dosis de penicilina G que pueda administrarse por vía parenteral sin peligro, queda por determinar. Muchos individuos se han tratado por vía intravenosa con cantidades de 40 a 80 millones de U por día durante 4 semanas sin

efectos desagradables.

### Las cefalosporinas

El aislamiento del núcleo activo de la cefalosporina C, el ácido 7-aminocefalosporánico y el agregado de cadenas laterales, fue posible producir compuestos sintéticos de actividad antibacteriana mucho mayor que la sustancia madre.

### Mecanismo de acción

Las cefalosporinas y las cefamisininas parecen inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana en forma similar a la penicilina.

### Absorción, distribución, destino y excreción de las cefalosporinas

La absorción de cefalexina y cefradina es adecuada después de su administración por vía oral y estas drogas pueden ingerirse por esta vía. La cefazolina, el cefamandol, la cefoxitina y la cefaloridina se administran por vía intramuscular o intravenosa. La cefalotina y la cefapiridina causan dolor luego de la inyección intramuscular y su uso se restringe a la vía intravenosa.

Después de la absorción, el grado de unión de las cefalosporinas a las proteínas del plasma también depende del agente individual. La cefazolina (aproximadamente 80% ligada), la cefalotina y el cefamandol (aproximadamente 70% ligado) interactúan

con las proteínas del plasma en forma significativa. La cefalexina y la cefaradina son las que menos se unen (menos del 15%). Las cefalosporinas cruzan fácilmente la placenta y también se encuentran en grandes concentraciones en el líquido sinovial y pericárdico.

Todas las cefalosporinas se excretan por el riñón, por filtración glomerular y secreción tubular. El probenecid hace más lenta la eliminación de estos agentes. Las dosis de estas drogas deben alterarse en los pacientes con insuficiencia renal.

Cuatro cefalosporinas (cefalotina, cefaloglicina y ceface - tril) tienen residuos metoxiacetilados en la posición 3 del núcleo heterocíclico. Estos compuestos se metabolizan in-vivo dando deacetyl derivados que tienen menos actividad antimicrobiana que los compuestos originales; estos metabolitos también se excretan por riñón. Algunas de las otras cefalosporinas también parecen experimentar un metabolismo significativo.

#### Cefazolina

El espectro antibacteriano de la cefazolina es similar al de la cefalotina. Sin embargo, la cefazolina es algo más activa contra *E. coli* y especies de *Kleibseilla*. La cefazolina es algo más sensible que la cefalotina a la penicilina estafilocócica.

#### Cefamendol

Es particularmente evidente para *H. influenzae*, especies de enterobacter, cepas indol-positivas de *Proteus*, *E. coli* y espe -

cias de kleibisella. La utilidad especial de este último medicamento está en el tratamiento de microorganismos gram positivos resistentes a otras cefalosporinas.

#### Cefoxitina

La cefoxitina es una cefamicina. Es muy resistente a las beta-lactamasaas producidas por bacilos gram negativos; su mayor actividad es contra el *B. fragilis*. La cefaloridina es la más nefrotóxica de las cefalosporinas disponibles y aunque su toxicidad puede evitarse teniendo el cuidado necesario, el uso de este compuesto no se recomienda.

#### Cefalexina

Esta cefalosporina tiene esencialmente el mismo espectro antibacteriano que la cefalotina, pero es un poco menos activa contra los estafilococos que producen penicilinas.

La cefalexina es estable en medio ácido y se absorbe bien del tracto gastrointestinal. la ingestión de alimentos puede demorar la absorción. Menos del 10 al 15% del antibiótico se une a las proteínas del plasma y las concentraciones plasmáticas de la droga bajen rápidamente, pues la vida media normal de la cefalexina es de unos 50 minutos.

#### Cefaclor

El cefaclor es más activo contra los bacilos gram negativos

Esto puede ser especialmente importante para *H influenzae* que producen beta-lactamasas. El cefaclor es útil para el tratamiento de otitis media y de infecciones respiratorias superiores causadas por estos microorganismos.

#### Reacciones adversas

Las reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas son los efectos secundarios sistémicos más comunes y no hay pruebas de que ninguna cefalosporina sea más o menos capaz de causar esta sensibilización. Las reacciones parecen ser idénticas a las causadas por las penicilinas y esto puede tener relación con la estructura beta-lactamasa común a ambos grupos de antibióticos. Se observan reacciones inmediatas como anafilaxia, broncoespasmo y urticaria. Más comúnmente, los pacientes presentan rash macopapular, generalmente, después de varios días de tratamiento, acompañado o no de fiebre y eosinofilia. Fiebre y linfadenopatía se han asociado a la administración de cefalosporinas en ausencia de otras manifestaciones de fenómenos alérgicos.

Debido a la semejanza estructural de las penicilinas y cefalosporinas, los pacientes alérgicos a una de estas dos clases de agentes pueden manifestar reactividad cruzada cuando se administra un miembro de la otra clase. estudios inmunológicos han demostrado reactividad cruzada en hasta el 20% de los pacientes alérgicos a la penicilina, pero los informes clínicos parecen indicar una frecuencia menor (5 a 10%) de estas reacciones. No hay pruebas cutáneas que puedan predecir con precisión si un paciente va a manifestar o no una reacción alérgica a las cefalosporinas.

Los pacientes con antecedentes de una reacción leve o tempo-

ralmente distante a la penicilina parecen correr poco riesgo de sufrir un rash u otra reacción alérgica después de la administración de una cefalosporina, pero los pacientes que han sufrido una reacción inmediata severa reciente a una penicilina, deben recibir una cefalosporina con gran cautela o no recibirla en absoluto. Una reacción de Coombs positiva aparece frecuentemente en los pacientes que reciben grandes dosis de una cefalosporina. La hemólisis no se asocia generalmente a este fenómeno, aunque se le ha citado. La cefalotina ha producido casos raros de depresión de la médula ósea, caracterizada por granulocitopenia. Se ha descrito trombocitopenia, pero puede tratarse de un efecto tóxico que se parece al efecto de la agregación plaquetaria causada por la carbencilina.

Las cefalosporinas se han implicado como agentes potencialmente nefrotóxicos, aunque son mucho menos tóxicos para el riñón que los aminoglucósidos o las polimixinas.

La administración intravenosa de cualquier cefalosporina puede causar tromboflebitis. Todas las drogas parecen causar este problema con la misma frecuencia.

Las cefalosporinas se usan ampliamente en cirugía para la profilaxis de la infección. *Stafilococcus aureus* y *Stafilococcus epidermidis* son los principales patógenos en la cirugía que incluye la implantación de una prótesis. En estos casos, es lógico el uso de las cefalosporinas. Estas son efectivas como agentes profilácticos para gran variedad de procedimientos quirúrgicos abdominales, ginecológicos, urológicos y ortopédicos.

## Capítulo VII

### Los Aminoglucósidos

Los antibióticos aminoglucósidos, gentamicina, tobramicina, amikacina, kanamicina, estreptomina y neomicina

Como indica el nombre del grupo, todas estas drogas contienen aminoazúcares en unión glucosídica. Son polielectrolitos y su polaridad es en parte responsable de las propiedades farmacocinéticas comunes a todos los miembros de este grupo. Por ejemplo, ninguno se absorbe bien después de su administración por vía oral, ninguno penetra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo y todos se excretan con una relativa rapidez por el riñón normal.

Los aminoglucósidos se usan casi exclusivamente para tratar infecciones causadas por bacterias gram negativas, actúan interfiriendo en la síntesis de proteínas en microorganismos susceptibles; el mecanismo de acción se conoce mejor para la estreptomina, pero los otros comparten probablemente una acción similar. Las mutaciones que afectan a las proteínas del ribosoma bacteriano, blanco efector de estas drogas, puede conferir marcada y rápida resistencia a su acción, La resistencia puede deberse también a la adquisición de un plásmido, asociada a la elaboración de enzimas que metabolizan drogas. Las bacterias que adquieren resistencia a un aminoglucósido pueden presentar resistencia a los demás.

La seria toxicidad es una limitación importante de la utilidad de los aminoglucósidos y el mismo espectro de toxicidad es común a todos los miembros del grupo. La más notable es la ototoxicidad que puede comprometer las funciones auditivas y vestibulares del octavo par craneal. La nefrotoxicidad es también un

problema importante.

### Química

Los aminoglucósidos consisten en dos o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un núcleo de hexosa, generalmente central. Esta hexosa, o aminocitol, es estreptidina (que se encuentra en la estreptomina) o 2-deoxiestreptamina (característica de todos los otros aminoglucósidos conocidos). Estos compuestos son aminocitales aminoglucosídicos, aunque el término más simple es aminoglucósidos que es el término que se usa comúnmente para describirlos.

### Mecanismo de acción

Los antibióticos aminoglucósidos tienen rápida acción bactericida; actúan directamente sobre el ribosoma bacteriano, donde inhiben la síntesis de proteínas y disminuyen la fidelidad de la traducción del código genético. Para llegar al ribosoma, las drogas deben transportarse a través de la membrana celular. Como estos compuestos son muy polares, hay poca difusión pasiva. Su transporte parece ser un proceso activo estrechamente relacionado con el transporte de electrones, la fosforilación oxidativa y las quinonas respiratorias de la membrana celular.

La cinética del transporte puede alterarse notablemente por la obra del pH, de cationes bivalentes, de la osmolaridad y la tensión de oxígeno. En esta forma, la actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos puede estar marcadamente reducida en el medio anaerobio de un absceso, en una orina ácida, etc.

Ninguna de las acciones conocidas de los aminoglucósidos explica satisfactoriamente el efecto bactericida de estas drogas. Por eso no sabemos por qué los aminoglucósidos son bactericidas y por qué otros antibióticos que deterioran la síntesis de proteínas son, por lo general, solo bacteriostáticos. Las diferencias pueden tener relación con la gran afinidad de estos agentes por el ribosoma o quizá con efectos secundarios de la envoltura celular.

#### Efectos indeseables de los aminoglucósidos

Todos los aminoglucósidos tienen el potencial para producir toxicidad vestibular, coclear y renal. Estos efectos secundarios reducen la utilidad de los compuestos y hacen difícil su correcta administración. La toxicidad varía según las drogas y como ya se anotó, puede minimizarse mediante el control minucioso de sus concentraciones plasmáticas.

#### Gentamicina

La gentamicina es un agente importante para el tratamiento de muchas infecciones serias por bacilos gram negativos, pero la aparición de microorganismos resistentes en algunos hospitales se ha convertido en un serio problema y puede limitar el uso futuro de este agente.

### Efectos desfavorables

Los efectos indeseables de la gentamicina son semejantes a los de la estreptomina e incluyen náusea y vómito, cefalea, aumento de las transaminasas y la fosfatasa alcalina sérica y erupciones cutáneas maculares transitorias. La sobreinfección por *Candida* puede seguir a la administración por vía oral de la droga. El efecto secundario más importante y serio del uso de la gentamicina es la ototoxicidad.

La gentamicina puede producir más nefrotoxicidad que los otros aminoglucósidos actualmente usados.

### Tobramicina

La actividad antimicrobiana y las propiedades farmacocinéticas de la tobramicina son muy semejantes a las de la gentamicina.

### Usos terapéuticos

Las indicaciones para el uso de la tobramicina son idénticas a las de la gentamicina. La actividad superior de la tobramicina contra *Pseudomonas aureoginosa* la hace aconsejable en el tratamiento de bacteremia, osteomielitis y neumonía causada por especies de *Pseudomonas*. Generalmente debe usarse en combinación con carbenicilina o con ticarcilina.

### Neomicina

Es un antibiótico de amplio espectro que se ha usado mucho para la aplicación tópica en diferentes infecciones de la piel y las mucosas, causadas por microorganismos susceptibles a la droga, como úlceras y dermatosis infectadas, pero el tratamiento no elimina las bacterias de las lesiones.

### Tetraciclinas

Poco tiempo después de su desarrollo inicial se comprobó que las tetraciclinas eran muy efectivas contra las rickettsias, muchas bacterias gram positivas y gram negativas y los agentes responsables del linfogranuloma venereo, la conjuntivitis por inclusión y la psitacosis, por lo que se las consideró como antibióticos de amplio espectro.

Las tetraciclinas poseen una amplia gama de actividad antimicrobiana contra bacterias gram positivas y negativas que se superpone a la de muchas otras drogas antimicrobianas.

También son efectivas contra algunos microorganismos de sensibilidad innata a muchos agentes quimioterápicos, como rickettsias mycoplasmas, chlamidias, algunas micobacterias atípicas y amibas.

### Absorción, distribución y excreción

Casi todas las tetraciclinas se absorben adecuada, pero incompletamente del tracto gastrointestinal. La mayor parte de la absorción tiene lugar en el estómago e intestino delgado superior,

y es mayor en ayunas; es mucho menos completa en las partes inferiores del tracto intestinal. La absorción de estos agentes se deteriora en grado variable con la leche y los productos lácteos. Particularmente, con la administración simultánea de geles de hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio, sales de calcio o magnesio y preparados de hierro. Los mecanismos responsables de la menor absorción parecen ser la quelación y el aumento de pH gástrico.

La penetración de estas drogas en casi todos los tejidos y líquidos da por resultado excelentes concentraciones en el líquido sinovial y en la mucosa del seno maxilar, se acercan a las plasmáticas. La minociclina alcanza una concentración suficiente en las lágrimas y la saliva para eliminar el estado de portador meningocócico. Esta característica es exclusiva de la minociclina entre las tetraciclinas y se ha atribuido a su mayor liposolubilidad. Las tetraciclinas se almacenan en las células reticulo-endoteliales del hígado, bazo, la médula ósea, en el hueso, dentina y esmalte de los dientes no erupcionados. Las tetraciclinas atraviesan la placenta y penetran en la circulación fetal y en el líquido amniótico. Las concentraciones de tetraciclina en el plasma del cordón umbilical llegan al 60% y en el líquido amniótico al 20% de la circulación materna. Concentraciones relativamente altas de estas drogas se encuentran también en la leche.

Las tetraciclinas se prescriben generalmente para uso oral pero pueden administrarse en inyección por vía intravenosa.

Las tetraciclinas nunca deben inyectarse por vía intratecal.

### Efectos indeseables. Tóxicos gastrointestinales

Todas las tetraciclinas producen diversos grados de irritación gastrointestinal en algunas personas, pero no en todas. Estos efectos son más comunes después de la administración por vía oral de las drogas.

### Fototoxicidad

La demeclocilina puede producir reacciones leves a severas en la piel de individuos tratados y expuestos a la luz solar. Esta reacción parece desarrollarse con mayor frecuencia cuando existen dosis de 600 mg/día o con menos puede encontrarse fiebre alta con o sin eosinofilia. También puede aparecer onicolisis y pigmentación de las uñas. La fototoxicidad se hace evidente cuando la piel se expone a la luz solar que contiene rayos de 270 a 320 nm, que no pasan por los vidrios comunes de las ventanas y solamente existen en verano y en las zonas templadas. También puede causar toxicidad hepática y renal.

Sus efectos sobre los tejidos calcificados son, por ejemplo, los niños que reciben tratamiento con tetraciclina a corto o largo plazo pueden presentar coloración marrón de los dientes. Cuanto mayor es la dosis con respecto al peso corporal, más severa es la deformidad, más oscuro es el color y más intensa la hipoplasia del esmalte. La duración del tratamiento parece ser menos importante que la cantidad total del antibiótico administrada. Los tratamientos repetidos con tetraciclina aumentan la coloración. El depósito de la droga en los dientes y huesos, probablemente a su propiedad quelante y la formación de un complejo tetraciclina-ortofosfato de calcio.

### Usos terapéuticos

Estos agentes son útiles en enfermedades causadas por rickettsias y bacterias, en infecciones producidas por algunos mycoplasmas, en trastornos causados por chlamydia y en algunas enfermedades debidas a bacteroides y clostridium.

### Cloremfenicol

El cloramfenicol inhibe la síntesis de proteínas en las bacterias y, en menor grado, en las células eucarióticas. La droga penetra fácilmente en las células bacterianas, probablemente por un proceso de difusión facilitada.

### Usos terapéuticos

El tratamiento con cloramfenicol debe limitarse a las infecciones en las que los beneficios de la droga son mayores que los riesgos de su toxicidad potencial. Cuando se dispone de otras drogas igualmente efectivas, pero potencialmente menos tóxicas que el cloramfenicol, éstas deben usarse. Se usa principalmente en fiebre linfóidea, meningitis bacteriana, para combatir las bacterias anaerobias, enfermedades rickettsiales, brucelosis e infecciones del tracto urinario.

Drogas usadas en la quimioterapia de la tuberculosis y de la lepra

## Drogas para la tuberculosis

La introducción en la década de 1960 de dos nuevas drogas para la quimioterapia de la tuberculosis, etambutol y rifampicina, cambió muchos de los conceptos y prácticas que prevalecían hasta entonces. Las drogas usadas son las de primera elección, combinan el mayor nivel de eficacia con un grado aceptable de toxicidad. Dichos agentes incluyen isoniazida, rifampicina, etambutol y estreptomycinina. La administración de rifampicina en combinación con el agente más antiguo, pero todavía dominante, la isoniazida, puede representar un tratamiento óptimo para todas las formas de enfermedad causadas por cepas sensibles de *Mycobacterium tuberculosis*. Ocasionalmente, debido a la resistencia microbiana o factores propios del paciente puede ser necesario recurrir a una droga "de segunda línea". Esta categoría de agentes incluye pirazinamida, etionidamida, ácido aminosalicílico, amikacina, kanamicina, capreomicina, cicloserina, viomicina y amitiozona. La isoniazida se absorbe fácilmente cuando se administra por vía oral o parenteral.

### Rifampicina

Las rifamicinas son un grupo de antibióticos macrocíclicos complejos estructuralmente similares producidos por el *Streptomyces mediterranei*.

### Mecanismo de acción

La rifampicina inhibe la RNA polimerasa, dependiente del DNA

de las mycobacterias y otros microorganismos, llevando a la supresión de la iniciación de la formación de cadenas (pero no de la elongación de las mismas) en la síntesis de RNA.

Más específicamente, la subunidad beta de esta compleja enzima es el sitio de acción de la droga. La polimerasa RNA nuclear de diversas células eucarióticas no liga a la rifampicina, y por lo tanto, la síntesis de RNA no está afectada, aunque la rifamicina puede inhibir la síntesis de RNA en las mitocondrias de los mamíferos. Para ello se necesitan concentraciones de la droga mucho mayores que para la inhibición de la enzima bacteriana.

La rifampicina es bactericida y se distribuye por todo el organismo. Está presente en concentraciones efectivas en muchos órganos y líquidos corporales, incluso en el líquido cefalorraquídeo. La droga puede impartir un color rojo-anaranjado a la orina, las heces, la saliva, el esputo, las lágrimas y el sudor. La rifampicina penetra en las células fagocíticas y elimina los microorganismos que sobreviven en el medio intracelular. Combinada con antibiótico beta-lactámico con vancomicina, la rifampicina puede ser útil para la terapéutica de casos seleccionados de endocarditis estafilocócica.

#### Agentes antibacterianos diversos

##### Eritromicina

La eritromicina puede ser bacteriostática o bactericida, según el microorganismo y la concentración de la droga. La actividad bactericida es máxima contra un pequeño número de microorganismos de división rápida y aumenta marcadamente cuando el pH del

medio es de 5.5 a 8.5. El antibiótico es más efectivo in-vitro contra cocos gram positivos, como el estreptococo pyogenes y el estreptococo pneumoniae. Las cepas resistentes de esta bacteria son raras, y generalmente se aíslan de poblaciones expuestas con anterioridad a antibióticos macrólidos. Hay cepas de estreptococo aureus que son resistentes a la eritromicina y éstas se encuentran frecuentemente en hospitales, la resistencia puede surgir durante el tratamiento de un paciente individual.

La eritromicina no es activa contra la mayoría de los Bacilos aerobios gram negativos. Su actividad antibacteriana útil se observa en pasteurilla multocida, borrelia, bordetella pertussis y menos de la mitad de las cepas de bacteroides fragilis.

#### Mecanismo de acción

La eritromicina y otros antibióticos macrólidos inhiben la síntesis de proteínas uniéndose a subunidades ribosomales 50 S de microorganismos sensibles. La eritromicina puede interferir en la unión del cloramfenicol, que también actúa en este sitio. Algunos microorganismos resistentes con cambios mutacionales en componentes de esta subunidad del ribosoma, no ligan la droga. La asociación entre la eritromicina y el ribosoma es reversible y solo se produce cuando la subunidad 50 S está libre de moléculas de RNA-t portadoras de cadenas nacientes de péptidos. La producción de pequeños péptidos continúa normalmente en presencia del antibiótico, pero la de homopéptidos altamente polimerizados se suprime. Las bacterias gram positivas acumulan unas cien veces más eritromicina que los microorganismos gramnegativos. La forma no ionizada de la droga es mucho más permeable a las células, y

esto explica, probablemente, la mayor actividad antimicrobiana que se observa con pH alcalino.

#### Absorción, distribución y excreción

La eritromicina base se absorbe adecuadamente de la parte superior del intestino delgado. Es inactivada por el jugo gástrico y la droga se administra, por ello, en tabletas con cubierta entérica que se disuelven en el duodeno. Los alimentos en el estómago demoran su absorción definitiva. Se han preparado varios ésteres de eritromicina para mejorar la estabilidad y facilitar la absorción, pero las concentraciones de eritromicina en el plasma difieren poco si el estearato se administra por vía oral. El estolato de eritromicina es menos susceptible que el compuesto original. Se absorbe mejor que otras formas de la droga y esta propiedad no es apreciablemente alterada por los alimentos.

El etilsuccinato de eritromicina es otro éster que se absorbe adecuadamente después de su administración oral, particularmente, cuando el estómago está vacío.

La vida media plasmática de la eritromicina es de 1.40 minutos aproximadamente. La eritromicina se difunde fácilmente por los líquidos intracelulares, y la actividad antibacteriana puede lograrse, prácticamente, en todas partes, excepto el cerebro y el líquido cefalorraquídeo.

#### Efectos indeseables

La eritromicina rara vez causa efectos indeseables serios. Entre las reacciones alérgicas tenemos fiebre, eosinofilia y erup-

ciones cutáneas que pueden aparecer solas o combinadas, cada una desaparece poco después de suspender el tratamiento.

La eritromicina produce, a menudo, efectos irritativos. La administración oral, especialmente a grandes dosis, se acompaña, con mucha frecuencia, de molestias epigástricas que pueden ser muy severas. La inyección intramuscular de cantidades mayores de 100 mg produce un dolor muy intenso que persiste durante horas. La infusión intravenosa de dosis de un gramo, incluso disuelto en gran volumen, está seguida casi regularmente de tromboflebitis.

No se conocen contraindicaciones para el uso de la eritromicina, salvo reacciones alérgicas previas a la droga. Los pacientes con disfunción hepática, probablemente no deben recibir el estolato.

#### Usos terapéuticos

Amplios estudios de la aplicación clínica de la eritromicina han demostrado su utilidad en diversas infecciones, pero actualmente es la droga preferida para un número escaso de ellas.

Infecciones por *mycoplasma pneumoniae*, difteria, coqueluche (tosferina), infecciones estreptocócicas, (faringitis, escarlatina y erisipela producidas por *estreptococo pyogenes*), neumonia neumocócica, tétanos, sífilis y gonorrea.

#### Polimixina B y colistina

Las polimixinas que son detergentes catiónicos, son polipéptidos básicos relativamente simples. Forman fácilmente sales hi-

drosolubles con ácidos minerales.

#### Usos terapéuticos

El uso principal de la polimixina B y la colistina es el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gram negativas, especialmente pseudomonas que son resistentes a las penicilinas y a los aminoglucósidos.

La actual disponibilidad de gentamicina y carbencilina ha reducido marcadamente el uso clínico de estas drogas.

Las infecciones de la piel, de las mucosas, de los ojos y los oídos debidas a microorganismos sensibles a la polimixina B, responden a la aplicación local del antibiótico en solución o un - güento.

#### Vancomicina

La vancomicina es un glucopéptido complejo y poco común, de peso molecular aproximado de 1500. Su fórmula estructural solo se determinó recientemente por análisis radiográfico.

#### Usos terapéuticos

La vancomicina debe emplearse únicamente para tratar infecciones serias y es particularmente útil en el tratamiento de infecciones debidas a estafilococo meticilinaresistentes, incluyendo neumonía estafilocócica, empiema, endocarditis, osteomielitis y abscesos de los tejidos blandos.

## Agentes antifúngicos

### Nistatina

Este es un antibiótico poliénico. Estos compuestos contienen una región hidrófila (que incluye un centro de hidrocarburo hidroxilado) y una secuencia de cuatro a siete uniones dobles conjugadas que son lipofílicas.

### Usos terapéuticos

La nistatina se usa principalmente para tratar infecciones por *Candida* de la piel, las mucosas y el tracto intestinal. La paroniquia, vaginitis y estomatitis (muget) causadas por este microorganismo se beneficia con el tratamiento tópico, la candidiasis oral, esofágica y gástrica es una complicación común en pacientes con procesos hematológicos malignos, especialmente los que reciben una terapéutica inmunosupresora.

### Drogas antivirales

La hidoxuridina es una pirimidina halogenada que se parece a la timidina. Después de la fosforilación dentro de las células, el trifosfato derivado se incorpora al DNA viral y mamífero. Este DNA es más susceptible a la ruptura y proteínas virales alteradas pueden resultar de la transcripción defectuosa. De este modo, la actividad de la hidoxuridina se limita, en gran parte, a

los virus DNA, principalmente miembros del grupo herpes-virus.

El principal uso clínico de la droga ha sido en la queratitis por herpes simple.

#### Videradina

Esta droga ha resultado más efectiva en el tratamiento de la encefalitis por herpes simple, queratoconjuntivitis y causa menos toxicidad que la citarabina, esta última droga ya no se usa como agente antiviral.

Bibliografía

Drill, Victor A.

Farmacología Médica

Prensa Mexicana, 1974

Burrows, William

Tratado de Microbiología

Editorial Interamericana, 1975

Goodman y Gilman Alfred

Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica

Editorial Medica Panamericana, 1981

Jawetz, Ernest

Manual de Microbiología

Editorial El Manual Moderno, 1975

Genong, William

Fisiología Médica

Editorial El Manual Moderno, 1978

Brainerd, Henry; Mergen, Sheldon; Chatton, Milton J;

Diagnóstico y Tratamiento

Editorial El Manual Moderno, 1966