

19  
20

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN



“Revisión bibliográfica de las reacciones adversas  
de algunos fármacos antimicrobianos inhibidores  
de la síntesis protéica, existentes en México”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA  
P R E S E N T A  
MIGUEL ANGEL CRUZ RODRIGUEZ

Cuautitlán Izcalli, Estado de México

1987.



## **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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

# I N D I C E G E N E R A L

I.	PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....	1
II.	OBJETIVOS GENERALES.....	3
III.	INTRODUCCION.....	4
IV.	GENERALIDADES	
IV-1.	Definiciones generales.....	8
IV-2.	Clasificación de las reacciones adversas.....	16
IV-3.	Clasificación de los fármacos antimicrobianos <u>in</u> hibidores de la síntesis proteica.....	38
5.	DESCRIPCION FARMACOCLOGICA DE LOS FARMACOS ANTI- MICROBIANOS INHIBIDORES DE LA SINTESIS PROTEICA A NIVEL RIBOSOMAL 30S.	
5.1.	Estreptomicina.....	36
5.2.	Gentamicina.....	57
5.3.	Kanamicina.....	70
5.4.	Neomicina.....	78

5.5	Paromomicina.....	89
5.6	Espectinomomicina.....	94
5.7	Tetraciclinas.....	99
6.	DESCRIPCION FARMACOLOGICA DE LOS FARMACOS ANTI-MICROBIANOS INHIBIDORES DE LA SINTESIS PROTEICA A NIVEL RIBOSOMAL 50S.	
6.1	Cloramfenicol.....	119
6.2	Eritromicina.....	136
6.3	Lincomicina.....	147
6.4	Espiramicina.....	154
7.	CONCLUSIONES.....	159
8.	RESUMEN.....	161
10.	BIBLIOGRAFIA.....	164

## P L A N T E A M I E N T O D E P R O B L E M A

Se ha observado que en el desarrollo de la clínica diaria, se hace uso indiscriminado de diferentes antimicrobiales, lo que ha traído como consecuencia, frecuentemente la presencia de reacciones adversas que pudieran evitarse o prevenirse,(8).

Las reacciones de esta índole son una de las caras de la enfermedad iatrógena, que abarca muy diversos efectos perjudiciales que se producen en forma involuntaria por el desconocimiento de sus efectos adversos por parte de los médicos al intentar la curación de enfermedades infecciosas en la terapéutica diaria. Incluyen no solo efectos directos que pueden ser el resultado de los fármacos o de métodos de diagnósticos o terapéuticos, sino también trastornos que pueden surgir después de administrar un fármaco, y es posible observar dos tipos de reacciones: el efecto deseado, esto es, la acción clínicamente conveniente y beneficiosa, y los efectos indeseados (que a la vez aparecen con los deseados), que son fenómenos adicionales no buscados originalmente. Estas últimas alteraciones pueden ser dañinas o inocuas y si son lesivas, reciben el nombre de reacciones adversas (o perjudiciales), a los fármacos,(8).

Por esta razón, se busca hacer una recopilación de datos que apoyen el hecho, de manejar con cautela la prescripción de éste tipo de fármacos; dedicándonos específicamente a los inhibidores de la síntesis proteica, haciendo resaltar la existencia de las reacciones adversas que éstos presentan y así sean tomadas en cuenta para evitar negligencias en la

prescripción de estos fármacos especialmente evitando dar sobredosis o prescribirlos innecesariamente a los pacientes que participan en la clínica diaria del médico.(8).

**OBJETIVOS GENERALES:**

Conocimiento de las reacciones adversas de algunos fármacos antimicrobianos inhibidores de la síntesis protéica, existentes en México.

Llevar a cabo la revisión bibliográfica de algunos fármacos antimicrobianos inhibidores de la síntesis protéica, existentes en México.

Conocimiento farmacológico general de algunos fármacos antimicrobianos inhibidores de la síntesis protéica.

Optimizar en el estudiante un conocimiento más claro y real, de los efectos adversos tras la administración de algunos fármacos antimicrobianos inhibidores de la síntesis protéica, existentes en México.

## INTRODUCCION.

A menudo es imprecisa la definición de lo que constituye, una reacción adversa a los fármacos. Por ejemplo, para algunos médicos la sequedad de la boca después de administrar atropina, constituye ya una reacción adversa, en tanto que para otros es simplemente un indicador útil para estimar la dosis exacta, surgiendo problemas similares con otros fármacos, como la sedación inducida por los antihistamínicos, (8).

La rapidez con que se pueden observar las reacciones difiere notablemente, según si se le consideró en forma prospectiva o retrospectiva, y los métodos usados para definir a un signo de reacción como propio adverso requiere de impresión clínica, estudio bioquímico o inmunológico, estimación por nueva administración del fármaco, y así sucesivamente, (8).

La terminología de las reacciones adversas no se ha uniformado, ni se han definido con toda claridad las diferencias, que existen entre términos como efectos colaterales, toxicidad por fármacos, alergia, intolerancia, idiosincrasias, y enfermedades "fármaco inducidas". Para evitar esta confusión, empleamos el término de la OMS, el cual la define como "cualquier respuesta a un medicamento que es nociva e involuntaria y que ocurre a dosis utilizadas para la profilaxis, diagnóstico y/o terapia, (8,147).

Cabe señalar que debido a la gran variedad de las reacciones adversas que se pueden presentar, es conveniente clasificar los efectos medicamentosos deseados e indeseados, porque el mismo efecto pudiera pertenecer a uno u otro grupo, según la situación clínica. En circunstancias óptimas



no surgirán efectos adversos si se administra el fármaco adecuado, al paciente indicado, en la dosis conveniente (forma, cantidad, e intervalo) y en la vía más apropiada, en el momento exacto y para la enfermedad perfectamente diagnosticada, (8). Sin embargo, esta situación rara vez se observa en la práctica porque ningún medicamento es tan específico que origine sólo los efectos deseados y buscados, en todos los individuos. Ningún medicamento de utilidad clínica (incluso los placebos) carecen absolutamente de efectos tóxicos. Las reacciones adversas también pueden surgir después de administrar medicamentos equivocados al paciente mal diagnosticado y en dosis inadecuadas, por la vía impropia y en el momento inoportuno en una enfermedad que no sea la que se pretende combatir, (98).

La frecuencia de las reacciones adversas ha aumentado en años recientes debido al hecho fundamental de que cada vez más pacientes se les administra mayor cantidad de fármacos, a menudo en lapsos mayores se utilizan más fármacos en combinación, el patrón o cuadro de las enfermedades cambia constantemente, esto es, participa cada vez más un porcentaje mayor de pacientes que reciben inmunosupresores a largo plazo y hay una mayor exposición a agentes ambientales que pueden modificar la respuesta a los medicamentos, (98).

De todo lo anterior se deriva la importancia de el estudio de las reacciones indeseables provocadas por los fármacos que ha adquirido, en los últimos años, una importancia y una trascendencia enormes y, por cierto, muy justificadas, (98).

Si el objetivo mayor de la medicina es el contribuir al bienestar del hombre, se comprende que ningún esfuerzo por

descubrir posibles efectos indeseables de los fármacos estará por demás, (98).

Algunas de tales reacciones aparecen en una proporción muy escasa de pacientes; en otras ocasiones, sólo después de un estudio sistemático de las condiciones y circunstancias en las que apareció una reacción es posible atribuir ésta a la presencia de el fármaco en el organismo humano, (98).

Estas y otras razones exigen un trabajo de colaboración personal e institucional, con participación de centenares y millares de médicos en general, (98).

Es conveniente englobar de una forma general, el viejo aforismo latino, que al propio tiempo debe constituir la primera promesa para el médico, *primum non nocere* (lo primero no hacer daño) cobra hoy más actualidad que en la remota época de su origen, (98).

El empleo de fármacos potentes, al propio tiempo que ofrece la maravillosa prospectiva de la rápida curación de la enfermedad, ofrece también el riesgo de serias reacciones indeseables que, a veces pueden ocasionar tanto o más daño que la enfermedad por sí misma, (8,98).

El médico está obligado a conocer, no sólo las propiedades terapéuticas de un fármaco y su posología, sino también y quizá, en primer lugar, los peligros que encierra el uso de cada una de ellas. Igual o mayor entusiasmo que en conocer las indicaciones de un medicamento ha de poner en el estudio de sus efectos colaterales y, en general, de las reacciones indeseables que puede producir dicha sustancia, (98).

Es cierto que los laboratorios farmacéuticos ponen hoy especial interés en el estudio de los posibles efectos indeseables de cada uno de los fármacos nuevos y que los organismos estatales que autorizan el uso terapéutico de éstas son más exigentes en pruebas de inocuidad, (98). Sin embargo esto no siempre es suficiente. Con ciertos fármacos ha sucedido que, por mucho tiempo dieron la impresión de estar libres de efectos indeseables, hasta que se administraron a cientos de miles o millones de pacientes y sólo entonces se descubrió que parte de la población humana o animal era portadora de una anomalía genética y en ésta, el fármaco era capaz de provocar graves efectos indeseables, (98).

En fin, el médico debe tener siempre no sólo "ojo clínico" para intuir lo patológico, sino también para distinguir lo indeseable en la acción del fármaco, (98).

En el apretado decurrir del tiempo en la práctica profesional, el médico apenas puede asimilar brevemente las propiedades más salientes de un fármaco, sus indicaciones y su posología. Muchas de las publicaciones que llegan a las manos del médico, aunque él no las haya solicitado, son trabajos destinados a la "promoción" de un medicamento, en los que no siempre se describen los efectos indeseables, cuando no se los oculta, (98). Así pues, de una manera general describiremos las reacciones indeseables más próximas a la realidad del médico, referidas específicamente a un grupo de antibióticos de uso clínico diario como son, los fármacos antimicrobianos inhibidores de la síntesis protéica de interés veterinario y existentes en nuestro país.

## DEFINICIONES:

A) REACCIONES ADVERSAS. La definición de las reacciones adversas no ha sido totalmente esclarecida; ni se han uniformado, con toda claridad, las diferencias entre los diversos conceptos que existen actualmente (reacción tóxica, idío sincrática, efecto colateral, etc.) que intentan englobar el término de las reacciones adversas. En forma general podemos decir que se reserva la palabra indeseable y también adverso para aquellos fenómenos que acompañan a la acción terapéutica y no son en aquel caso benéficos. Cabe señalar que debido a la amplitud de definiciones de reacciones adversas es conveniente englobar la clasificación de los efectos farmacológicos deseados e indeseados, según si se le considera en forma prospectiva o retrospectiva, porque el mismo efecto pudiera pertenecer a uno u otro grupo, según la situación clínica,(8).

B) EFECTO COLATERAL. Son aquellos que se originan por la propia acción farmacológica deseable, en lugares biológicos distintos de aquel en el que se ocasiona el efecto terapéutico principal,(56). Los efectos colaterales son consecuencia de la propia acción farmacológica que produce el efecto terapéutico, porque el médico ha de contar siempre con ellos en el uso clínico,(56).

Sin embargo, la distribución del fármaco en los distintos compartimientos biológicos puede manipularse por modificaciones en su fórmula química que, sin disminuir su acción farmacológica, hagan variar la afinidad por uno u otro compartimiento orgánico. También sucede que los efectos colatera-

les pueden deberse a partes diferentes de una molécula química, (56).

Algunos autores denominan a estos efectos indeseables; "efectos secundarios", para denotar que el efecto primario, de valor terapéutico, es otro. En este sentido, los calificativos: colateral o secundario, tendrían la misma acepción y podrían las dos palabras usarse como sinónimos, (56).

Sin embargo, sería mejor restringir el concepto de efecto indeseable sólo a la denominación de "efecto colateral", dejando el calificativo de secundario, para ciertos efectos terapéuticos de segundo orden, (8,56). Podría decirse que no existe fármaco que no ofrezca riesgo de algún efecto colateral. Unos son más indeseables y graves, otros lo son leves y sin importancia. En definitiva, de la gama o espectro de efectos de cada fármaco ligados a un solo mecanismo de acción, uno o unos tienen interés terapéutico y los otros pueden constituir efectos colaterales fácilmente pre-visibles, si se conoce el mecanismo de acción del fármaco, (8). Pero hay fármacos que actúan en el organismo por más de un mecanismo bioquímico y que, por lo mismo, algunos de sus efectos colaterales resultan inesperados. Tal es el caso del cloramfenicol utilizado como agente antimicrobiano y que puede producir, entre otros efectos colaterales, la agranulocitosis, (56).

En general podemos deducir que en esta categoría de reacciones adversas se describen los efectos que a menudo son inevitables cuando se administran dosis adecuadas del fármaco, (8).

C) EFECTO TOXICO. La mayoría de los fármacos tienen un espectro amplio de su actividad, mayor del deseado ya que no se puede diseñar fármacos que afecten a un órgano sencillo o un determinado tipo de célula receptora, una acción deseada en un momento puede ser indeseable o tóxica para otro, (56).

La toxicidad puede tener un efecto creciente al aumentar la dosis o al aumentar la dosis o al aumentar la sensibilidad por el fármaco en el paciente, (56). Buen número de reacciones indeseables se encuentran dentro de la categoría de reacciones de tipo tóxico, unas dependientes de la excesivas dosis, por encima de las dosis, terapéutica o otras, que aparecen con dosis terapéuticas y aun subterapéuticas y que dependen de la propia naturaleza biológica del paciente, las reacciones idiosincráticas, que se describen posteriormente, (8,56).

Sin embargo puede decirse que la palabra tóxico se aplica de preferencia para efectos graves, que ponen entredicho la acción terapéutica y limitan o excluyen su uso como medicamento, (56).

Por ejemplo, algunos quimioterápicos por el riesgo de la producción de agranulocitosis, con frecuencia mortal, no deben usarse más que en los casos que no tienen otro tratamiento posible (el cloramfenicol), (8,56).

Es prudente señalar que muchos aspectos prácticos de la toxicidad no son funciones directas de la actividad farmacológica del fármaco sino que obedece a otros factores, por ejemplo:

## **Fármacos parenterales.**

### **1.- Formulaciones con base irritante.**

- a) Causa irritación en el sitio de la inyección.
- b) Demora la absorción.
- c) Resulta en residuos.

### **2.- Sobredosis u otras fallas al observar.**

Las indicaciones de la etiqueta. Si las instrucciones no son leídas cuidadosamente, un producto po tente administrado a pequeños animales puede ser fá ci lmente dosificado, (57).

### **3.- Almacenaje incorrecto que puede resultar en degrada ci ón tóxica del fármaco, (57).**

### **4.- Formulación de un agente solubilizante tóxico, por ejemplo: alcohol, propilenglicol, dimetilsulfuro, (57).**

D) EFECTO SECUNDARIO, (de secundum, que sigue a), esta expresión es utilizada por muchos médicos con un significa do confuso. De acuerdo y conforme a la nomenclatura inter na cional, dicha expresión debe reservarse para ciertos efec to s que se siguen de la propia acción terapéutica. Por ejemplo, un quimioterápico produce la muerte de un agente infeccioso que es lo que deseamos pero las endotoxinas li ber adas de los cuerpos microbianos producen fenómenos tóxi co s.

cos a veces graves, incluso mortales, (56). Otro efecto secundario típico y frecuente es el que se origina tras la desinfección intestinal (efecto favorable), y posteriormente suspendida la medicación, el contenido intestinal es invadido por bacterias distintas de las que constituyen los simbioses habituales y producen trastornos manifiestos, este fenómeno es común tras la administración de tetraciclinas en el tratamiento de infecciones gastrointestinales que posteriormente da origen a una infección sobreañadida por gérmenes oportunistas, (56).

E) IDIOSINCRACIA. Con tal denominación se alude a la particular manera de reaccionar de algunos pacientes frente a los fármacos. Ciertos individuos responden a los fármacos según una pauta oscilante, entre límites estadísticos, (8,56). Todo médico tiene experiencia en que hay pacientes muy sensibles a los fármacos y otros muy resistentes, (56).

La sensibilización a los fármacos depende fundamentalmente del espectro enzimático del individuo que interviene en la metabolización y excreción de los fármacos en general o de un fármaco en particular. El espectro enzimático de cada individuo es condicionado fundamentalmente por factores genéticos. Por ello las mayores diferencias de sensibilidad a los fármacos se encuentra entre individuos de diferentes especies, (8). La dotación enzimática varía con la edad, el sexo e incluso la alimentación. Es necesario saber que el recién nacido tiene escasa dotación enzimática por lo que es muy sensible a los fármacos. También la mujer o la hembra en algunas u otras especies es más sensible que el va-



rón o el macho,(8). Dentro de una misma especie, la dotación enzimática que cada individuo recibe, depende naturalmente de los progenitores. Por ello la idiosincracia a los fármacos es una característica hereditaria,(8).

F) EFECTO TERAPEUTICO. Son aquellas reacciones que benefician en el curso de la enfermedad a un determinado paciente con trastornos fisiológicos. Ninguna acción terapéutica es exclusivamente beneficiosa. El efecto terapéutico debemos, pues, definirlo como la acción farmacológica que, en el curso de una enfermedad, influya favorablemente sobre sus causas o sus síntomas,(60).

G) REACCIONES ALERGICAS A LOS FARMACOS. Es una respuesta alterada a los mismos como resultado de una exposición previa sensibilizante y un mecanismo inmunológico. La alergia en cuestión difiere de la toxicidad de los fármacos en varios aspectos:

1) La reacción alterada ocurre sólo en una fracción de la población.

2) La relación dosis respuesta no es la habitual, por cuanto una muy pequeña cantidad de un fármaco, por otra parte inocuo, desencadena una reacción grave.

3) Las manifestaciones de la reacción difiere de los habituales efectos farmacológicos del fármaco.

4) Existe un período de sensibilización primario antes de que el individuo responda con una reacción anormal a una ulterior exposición del fármaco.

5) Cuando el fármaco sensibilizante es una proteína o un compuesto que forma enlaces covalentes en proteínas, pueden demostrarse anticuerpos circulantes en individuos sensibilizados y al propio tiempo las pruebas cutáneas, aunque peligrosas, pueden mostrar una reacción positiva frente al fármaco, (8,60).

En la mayoría de las alergias farmacológicas se desconoce cual es el antígeno completo o en que forma el fármaco actúa como hapteno. En general estas reacciones no dependen de la dosis, sino de la reactividad alterada o de la hipersensibilidad del paciente, (60).

H) EFECTO IATROGENICO. Se habla en la actualidad, de enfermedades iatrogénico (de: iatros= médico) para denominar los procesos morbosos inducidos por la acción del médico, ya sea por la prescripción impropia de fármacos o por el empleo prolongado de éstos, lo que puede ocasionar profundas e irreversibles alteraciones o ya, simplemente, por la perjudicial influencia psicológica que puede ejercer, imprudentemente, el médico sobre el paciente, (8,49). Por otra parte, sería muy forzado incluir las reacciones alérgicas o las idiosincráticas congénitas en la categoría de iatrogenopatías, (49).

I) CONTRAINDICACIONES. Se alude principalmente, con este término a todas aquellas recomendaciones prospectivas o retrospectivas que hace el fabricante, de las reacciones adversas observadas por el mal uso del fármaco o bien de los fármacos, además de que incluye un estudio profundo a que tipo de pacientes deben administrarse, así como la vía pro-

pia de la administración, según su calidad o reacción farmacológica, (8,49).

## CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Los grandes progresos de la química moderna, tanto en lo que se refiere a la síntesis de compuestos orgánicos como a los procesos fermentativos para obtener agentes antimicrobianos, permiten al médico de hoy disponer de poderosos agentes terapéuticos.

La dosis de los nuevos medicamentos se indican, salvo excepción, en miligramos y aun en microgramos. Esto mismo, de por sí, le obliga al médico a un manejo cuidadoso y cada vez más preciso, de dichas sustancias químicas, para así evitar las reacciones adversas de éstas, (98).

## A. Clasificación de las Reacciones Adversas.

No existe una clasificación ya establecida de las reacciones adversas. Teniendo en cuenta su naturaleza, su mecanismo de acción, podrían dichas reacciones agruparse en las siguientes categorías:

## I. Grupo: Reacciones de Tipo Tóxico.

1. Reacciones por Intoxicación.
2. Reacciones Idiosincráticas.

## Características:

1. Reacciones por Intoxicación. Son aquellas provocadas por dosis relativamente grandes del fármaco y consisten en cambios bioquímicos o tisulares que interfieren

el normal funcionamiento de un tejido, órgano o sistema o del organismo en su conjunto. Cualquier fármaco puede causar fenómenos tóxicos si se administra la dosis apropiada para producirlos. No existen fármacos atóxicos. Los hay poco o muy tóxicos,(88).

La intoxicación puede ser aguda o crónica. La primera depende de la administración de una dosis alta del fármaco. Los efectos son violentos y puede producirse la muerte. La intoxicación crónica depende de la administración prolongada, de pequeñas pero frecuentes dosis de una sustancia y los trastornos pueden ser de leve intensidad, pero de tipo progresivo,(88). Algunas de las intoxicaciones crónicas entran en la categoría de enfermedades profesionales. Las reacciones por intoxicación deben considerarse, por consiguiente, como fenómenos naturales y prevenibles, pero producidas ya varias veces más altas que las terapéuticas o por administración crónica de pequeñas dosis. Sin embargo las reacciones de tipo tóxico pueden ser producidas también y en forma aguda por dosis terapéuticas, cayendo así dentro de la categoría de las reacciones inesperadas e indeseables,(88,98). Esto se debería a una excesiva susceptibilidad de ciertos individuos. Por esta razón, algunos autores distinguen la intoxicación verdadera o en sentido estricto, la provocada por dosis superiores a las terapéuticas, de las otras reacciones de tipo tóxico, como las idiosincráticas, producidas por dosis terapéuticas o subterapéuticas,(88).

2. Reacciones idiosincráticas. La palabra idiosincracia ha sido empleada con varios y distintos significados.

Debería restringirse a la acepción de capacidad cuantitativamente aumentada de la reactividad ante agentes químicos, (43).

Hay que diferenciar claramente, por su distinta significación biológica, estas variaciones cuantitativas debidas a la susceptibilidad individual a los fármacos, de los fenómenos de hipersensibilidad debidos a la sensibilización antigénica, (43).

La idiosincracia o hiper-reatividad se debe a muchas causas. Unas son conocidas y fácilmente comprensibles, y en tanto que otras escapan aún a una explicación clara y convincente. El estado idiosincrático puede ser adquirido y de carácter ocasional o de naturaleza genética y de carácter permanente, (43).

A)..Reacciones Idiosincráticas Adquiridas. Bajo este título intentaríamos mencionar aquellas reacciones indeseables no imputables directamente al fármaco, sino más bien a condiciones circunstanciales del paciente, (43).

Los efectos de un fármaco dependen no sólo de la dosis en sí sino en relación a varios factores biológicos e individuales. Entre estos tienen gran importancia dos: eliminación y metabolismo del fármaco, (43).

Una dosis terapéutica que en el mismo paciente no había provocado ninguna reacción tóxica e indeseable, en caso de disminución de la eliminación renal, ya sea por alteración o lesión del propio riñón o por disminución del volumen-minuto circulatorio del riñón, puede provocar tales reacciones. No es preciso que la función renal esté profundamente alterada. Aún con trastornos poco evidentes que

produzcan escasa o ninguna sintomatología, puede ya disminuir selectivamente la eliminación de ciertos fármacos y aparecer reacciones "inesperadas", (43).

En cuanto al metabolismo, es sabido que los pacientes con alteraciones hepáticas toleran muy mal los fármacos, ya que el hígado es el principal órgano que transforma químicamente los fármacos, (ya sea por acetilación o metilación, por conjugación, oxidación, etc.). Algunos fármacos, al sufrir esta transformación química pierden actividad farmacodinámica y disminuyen también su toxicidad.

Es explicable entonces, que individuos con alteraciones hepáticas que interfieren el metabolismo de ciertos fármacos, por más que dichas alteraciones aún no hubieran dado manifestaciones clínicas se comporten como hiper-reactivos. Se trata de este caso de una idiosincracia temporal o circunstancial, (43). Cosa parecida sucede en pacientes en los que por una razón cualquiera está aumentada la absorción del medicamento. La reactividad a los fármacos varía de acuerdo a factores que modifican la velocidad de absorción, de eliminación o de metabolización de las mismas, (43).

B) Reacciones Idiosincraticas Congenitas. Estamos quizá en los albores de una nueva era: la farmacogenética, la cual, en términos bioquímicos va a explicar, entre otros difíciles problemas, algunos relacionados con la idiosincracia. Ciertos fármacos son capaces de provocar efectos de carácter tóxico en individuos portadores de alguna anomalía genética. Muchos de éstos son aparentemente normales. La anomalía genética no determina alteraciones mor-

fológicas, especialmente macroscópicas. Puede ocasionar solamente una alteración bioquímica, dando lo que algunos autores llaman un "error metabólico". La anomalía genética se manifiesta cuando estos individuos entran en contacto con determinados fármacos, produciéndose anemia, polineuritis, etc,(43).

Este hecho pone de manifiesto que existen, seguramente, de muchos mutantes, muchos genes "atípicos", especialmente recesivos, que determinan numerosas variedades de "anomalías" bioquímicas, como la presencia de un aminoácido o un radical químico dentro de una molécula, en el sitio en que debía "normalmente" estar otro aminoácido u otro radical, (95). Así pues, en el primer grupo de reacciones se engloban todas aquellas dependientes, por una parte de la acción de altas dosis de un fármaco y por otra, de variaciones cuantitativas de la capacidad de reaccionar de los individuos. Esta variabilidad puede deberse a muchas causas. Unas son adquiridas, y, por consiguiente pueden ser ocasionales y temporales, como la insuficiencia hepática que impide momentáneamente el metabolizar un fármaco, en cuyo caso, con dosis terapéuticas pueden producirse reacciones tóxicas; otras, son de carácter permanente por alteraciones congénitas, por carácter racial, o por la presencia de genes atípicos,(95).

## II. Grupo: Efectos Colaterales o Secundarios

1. Un mismo efecto producido por distintos fármacos.
2. Efectos producidos por un mismo grupo farmacodinámico.



**Características:** El segundo grupo, muy rico en reacciones, abarca aquellas dependientes de las propiedades farmacodinámicas de los fármacos, y que, a veces, no están directamente relacionados con sus propiedades terapéuticas.

Así entonces el estudio del vastísimo campo de los efectos colaterales podría sistematizarse agrupándolos en dos grandes categorías:

1) Un mismo efecto colateral producido por varios fármacos. Ciertos efectos colaterales, ciertos trastornos bioquímicos y aún alteraciones morfológicas pueden ser producidas por una variedad de fármacos, indiferentemente de su estructura química. Esto podría significar que una misma alteración morfofuncional puede producirse por más de un mecanismo bioquímico, (98).

En esta categoría interesa, en primer término, el tipo de trastorno o efecto colateral y en segundo lugar, los fármacos que lo producen, (97,98). Por consiguiente, el estudio podría dividirse en:

- A) Alteraciones de la médula ósea y discrasias sanguíneas.
- B) Hepatopatías.
- C) Nefropatías.
- D) Osteopatías; osteoporosis, etc.,
- E) Trastornos cardíacos.
- F) Trastornos gástricos.

- G) Trastornos electrolíticos y de pH.
- H) Psicopatías.
- I) Trastornos neurológicos.
- J) Otros trastornos.

Entre estas diferentes alteraciones o efectos colaterales tienen especial importancia la primera, es decir, los trastornos de la médula ósea y las discrasias sanguíneas, tanto por la gran frecuencia de su aparición, cuanto por los numerosos fármacos implicados en tales trastornos, (26,98).

2) Efectos colaterales producidos por un mismo grupo farmacodinámico. Aquí interesa en primer término, el grupo terapéutico o farmacodinámico y en segundo lugar, el espectro de efectos colaterales. De acuerdo a un principio general, los fármacos de estructura química semejante producen también efectos cualitativos semejantes, aunque difieren tales efectos en el orden cuantitativo, (26). Por lo tanto, fármacos emparentados químicamente entre sí producen efectos colaterales semejantes y todo el grupo farmacodinámico puede estudiarse comparativamente, (26,98).

El estudio se dividiría entonces, de acuerdo a dichos grupos de fármacos, como sigue:

- A) Antibióticos.
- B) Corticosteroides.
- C) Tranquilizantes.

D) Antihistamínicos.

E) Otros. .

Dentro de cada uno de estos grandes grupos pueden dividirse los fármacos en subgrupos afines químicamente. Entre los grupos puede haber diferencias cualitativas y en los subgrupos, más frecuentemente, sólo diferencias cuantitativas, (26,98).

III. Grupo: Reacciones por Distorsión del Metabolismo Normal.

1. Por alteraciones enzimáticas.
2. Por deficiencias inducidas.

Características:

Las investigaciones bioquímicas efectuadas en los últimos años nos ponen sobre la pista de un nuevo grupo de reacciones indeseables producidas por los fármacos, en la mayoría de los casos correspondiendo, en su primera fase, a esa categoría de reacciones calificadas como inesperadas, (98). Ciertamente que una vez descubierto su mecanismo de acción se vuelven predecibles y hasta podrían pasar al grupo de "efectos colaterales", (98).

Lo que caracteriza a esta nueva clase de fenómenos es la alteración singular, en cada caso, del metabolismo normal del paciente, produciéndose trastornos que, en apariencia, no estarían ligados a la estructura química o a la ac

ción del fármaco, (98).

1. Alteraciones de la actividad enzimática: algunos fármacos pueden actuar como sustratos enzimáticos, con la circunstancia de que la reacción entre fármaco y enzima, en algunos casos, a diferencia de lo que sucede en el metabolismo normal, es poco reversible o irreversible. Se dice entonces que la enzima ha sido "bloqueada". El fármaco entra en la categoría de "bloqueante" o "inhibidor", (98).

2. Por deficiencias inducidas. Esta acepción corresponde a ciertas reacciones inesperadas con trastornos en apariencia no vinculados a la acción del fármaco, y que se producen secundariamente a una modificación o distorsión del metabolismo normal inducido por el fármaco, (51,98).

#### IV. Grupo: Reacciones por Acostumbramiento.

1. Por hábito (dependencia psíquica).
2. Por adicción (dependencia física).

#### Características:

1. Por adicción. La Organización Mundial de la Salud ha propuesto la siguiente definición: "Adicción a los fármacos es un estado de intoxicación periódica o crónica, perjudicial para el individuo y la sociedad, producida por el consumo repetido de fármacos (naturales o artificiales), (71). Sus principales características son:

A) Un deseo incontenible (compulsión) para continuar ad ministrándose el fármaco y para obtenerlo por cualquier medio, (71).

B) Tendencia a aumentar la dosis.

c) Dependencia tanto psíquica como física de los fármacos, (71).

La naturaleza íntima del fenómeno de la adicción no es aún claramente conocida, (71). Es probable que se produzcan alteraciones bioquímicas a nivel de las células ner viosas, (71).

Se cree, por ejemplo, que el metabolismo normal puede distorcionarse en tal forma que el fármaco deviene en un metabolito esencial o en un sustrato especial de un determinado y nuevo sistema enzimático. Sea como fuere, el equilibrio biológico del organismo, es decir, la homeostásis, se vuelve dependiente de la presencia del fármaco en éste, con la circunstancia de que su concentración debe de ir en aumento progresivo, (71). Por consiguiente, no sólo la falta de administración del fármaco, sino la administración de una dosis insuficiente, desencadena un cuadro pato lógico que puede ser, inclusive fatal y que ha sido denominado el síndrome de abstinencia, (71,98).

No existen límites bien marcados para ciertos fármacos, entre el simple acostumbramiento y el hábito y la verdadera adicción. En el hábito hay la sensación de necesidad del fármaco, necesidad que se ha creado artificialmente pe ro que es satisfecha por la administración del fármaco.

La falta de administración del fármaco crea una sensación angustiosa pero que, sucesivamente en los siguientes días, va disminuyendo y por fin desaparece,(71).

En la adicción en cambio, como quedo anotado ya, la falta de administración del fármaco produce el llamado síndrome de abstinencia,(71,131).

La adicción es un fenómeno que se desarrolla en fases sucesivas comenzando con el simple acostumbramiento, luego el hábito, después se desarrolla la tolerancia y finalmente sobreviene la adicción,(71,131). Es conveniente aclarar que este tipo de cambio es muy esporádico en animales y solo se ha logrado científicamente con animales en experimentación a nivel de laboratorio,(71).

2. Por hábito. Se denomina hábito a la dependencia psíquica, es decir, a esa necesidad compulsiva del fármaco. La abstinencia ocasiona trastornos puramente psíquicos, como ansiedad, inquietud, desasosiego,(71). La constante administración de un fármaco, y sobre todo su aumento progresivo en dosis, permiten que el organismo "aprenda" a metabolizar cantidades crecientes de la sustancia en cuestión y que, en general, se vuelva adaptado a la presencia de cantidades cada vez mayores del fármaco,(131). Es decir se desarrolla en el fenómeno de tolerancia. En general podemos resumir que el cuarto grupo de reacciones, depende del acostumbramiento y el desarrollo de la dependencia, sea de carácter psíquico o de carácter físico, es menester aclarar que estas entidades habituales y psíquicas, rara vez se presentan en animales,(131).

#### V. Grupo: Reacciones por sensibilización.

1. Reacciones alérgicas:
  - a) Reacciones de tipo inmediato.
  - b) Reacciones de tipo tardío.
2. Reacciones anafilácticas.
3. Trastornos alérgosímiles por liberación de histamina.

#### Características.

1. Reacciones alérgicas. En las primeras épocas del conocimiento de los fenómenos de hipersensibilidad se consideró que la alergia era propia del hombre y de acción es pontánea, en tanto que la anafilaxis era propia de los animales y de acción experimental, (97).

En primer lugar, aunque la alergia y la anafilaxis son los tipos más característicos de las reacciones de hipersensibilidad, no son los únicos, muchos fenómenos difícilmente pueden ser encasillados en una de las dos categorías, (97).

a) Reacciones de tipo inmediato. Este tipo de alteraciones son más frecuentes y comunes que las reacciones de tipo tardío, (97).

Las primeras aparecen a los minutos o pocas horas después de la administración del fármaco a pacientes previamente sensibilizados, (97).

Entre las reacciones de tipo inmediato pueden distin-

guirse por lo menos dos clases:

1) Las reacciones alérgicas, con síndromes bien conocidos, como: eritema, urticaria, que son los más frecuentes, (97).

2) La reacción anafiláctica.

b) Reacciones tardías. Las reacciones de este tipo aparecen después de varios días, generalmente 3 a 4, pero a veces a los 10 o más días, (97). Entre las reacciones tardías se encuentra la reacción sérica, llamada así por su similitud con la provocada por sueros heterólogos, producidos por la penicilina y otros fármacos. En la reacción sérica frecuentemente hay fiebre, pero además hay fármacos que pueden producir fiebre, como única manifestación indeseable. Probablemente no se trate de un fenómeno alérgico. Por ejemplo en el caso del cloramfenicol que es un fármaco halogenado no se establece definitivamente aún si la agranulocitosis que producen ciertos pacientes se debe a idiosincrasia o alergia. (97).

2. Reacciones anafilácticas. No es aún de aceptación unánime en que el hombre se produzca la anafilaxis. Pero ciertas reacciones de hipersensibilidad a fármacos, particularmente a la penicilina y algunos otros antibióticos, como es el llamado "choque alérgico", "choque anafiláctico" o reacción anafilactoide, participan más de los caracteres de reacción anafiláctica que de reacción alérgica., (26).



Efectivamente, es un fenómeno provocado aunque solo en pacientes hipersensibles, por la administración repetida del fármaco, lo cual se asemeja al fenómeno experimental y el cuadro patológico, caracterizado por trastornos cardiovascular, caída de la presión arterial y colapso, es semejante en todos los pacientes, como sucede también en la anafilaxis. De momento, parece más apropiado calificar esta reacción como anafilactoide, (26).

### 3. Trastornos alérgicos por liberación de histamina.

Algunos fármacos son capaces de provocar, tanto en el hombre como en distintas especies animales de laboratorio ciertos trastornos parecidos a los que se observan en las reacciones alérgicas y anafilácticas. Los estudios más cuidadosos que se han realizado sobre la naturaleza y mecanismo de esta clase de reacción indeseable e inesperada, han demostrado que se debe a un fenómeno de liberación de histamina, (26).

Algunos fármacos producen una violenta liberación de histamina contenida en ciertas células, como los mastocitos, ya sea por un mecanismo parecido al de intercambio catiónico, o, por activación de un sistema enzimático, iniciando una cadena de reacciones químicas, en forma semejante a la que el alérgeno desencadena, al actuar sobre el antígeno, (98,100).

Los cambios patológicos secundarios a esta liberación de histamina son pues muy semejantes a aquellos imputables a igual mecanismo en el caso de la alergia y la anafilaxis, (26,100). Pero sin que medie el mecanismo antigénico, es

decir, los fármacos, en este caso no actúan como antíge nos sino simplemente como agentes químicos de liberación de histamina. En general podemos resumir que este quinto grupo está constituido por los trastornos dependientes de variaciones cualitativas de la capacidad de reaccionar de los individuos, ya sea animal o humano, (100). En esencia es el tipo de reacción inesperada. Está condicionada a la sensibilización previa. Es la reacción violenta y a veces fatal que desconcierta al médico como en el caso de la inyección de algún fármaco antimicrobiano que ocasiona choque y la muerte, (26,100).

#### VI. Grupo: Reacciones fotoinducidas.

1. Fenómenos fototóxicos.
2. Fotosensibilización.

##### Características.

1. Reacciones fototóxicas. Algunas fotodermatosis son de carácter puramente tóxico y pueden ser provocadas en cualquier individuo. Por acción de la luz, el fármaco puede convertirse en un producto tóxico, o lo que parece más frecuente, el fármaco actúa como fotosensibilizador o fotocatalizador, que acelera y potencializa los efectos no civos de la luz, especialmente de la zona violeta y ultravioleta del espectro, (6,98).

Cuando recién se descubrió el fenómeno, se encontró que para que se produjera era indispensable la presencia de oxígeno en las capas de la piel. Por oclusión de la arte ria correspondiente podía prevenirse experimentalmente, la

fotodermatosis. Se habla entonces de "reacciones foto dinámicas", (6).

La reacción fototóxica depende, entre otros factores, de la localización y concentración del fármaco a nivel de las diferentes capas de la piel. Si el fármaco solo alcanza a localizarse en la dermis y es fotosensible a longitudes de onda que no alcanzan a penetrar hasta la dermis no se produce la reacción fototóxica; en cambio si es sensible a la luz ultravioleta o violeta, se produce la reacción, (6). Si la respuesta fototóxica se produce a nivel de la dermis, la manifestación patológica es de carácter inmediato y de tipo urticariano, (6).

En cambio, si tiene lugar a nivel de las capas de la epidermis, es de carácter tardío y de tipo eritematoso, con hiperpigmentación residual. Si el fármaco fotoactivo se difunde tanto en la dermis como en la epidermis, la reacción será tanto como inmediata, (6,99).

2) Reacciones fotoalérgicas. (fotosensibilización alérgica). A nivel de la piel y por acción de la luz pueden producirse sustancias que actúan como antígenos. En algunos casos hay la evidente intervención del fármaco, mientras en otros, al parecer, la reacción fotoalérgica puede producirse sin la mediación del fármaco, (6). El papel que puede jugar el fármaco en las fotoalérgias no es único. En algunos casos, el fármaco, por una reacción fotoquímica, puede transformarse en una sustancia que actúa como un potente alérgeno, (6,99). En otros casos, no es directamente el fármaco sino alguno de los productos metabólicos el que actúa como fotosensibilizador, (6). Otras

ocasiones el producto de la fotoreacción es el que adquiere el carácter de hapteno y se liga fácilmente a las proteínas, actuando entonces como antígeno; en otros, sería el complejo proteico, ya previamente formado, el que se activaría por influencia de la luz,(6).

Cualquiera que sea el mecanismo de este primer proceso, el resultado final es el de la sensibilización alérgica, con la consiguiente producción de anticuerpos,(6).

Sólo la fase alergosensibilizante requiere de la presencia de la luz, en tanto que en la llamada fase desencadenante ya no se requiere de este agente físico y sí, en cambio, el fármaco alergógeno. En el llamado periodo de incubación o de latencia, no se produce ninguna reacción patológica ni por nuevas exposiciones a la luz ni por nuevas administraciones del fármaco,(99).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la fotoalergia corresponden a una dermatitis eczematoides. A diferencia de lo que sucede en la reacción fototóxica, en la reacción fotoalérgica, la dermatopía puede producirse no precisamente en la zona de irradiación solar, sino en cualquier otro sitio del organismo,(99).

Por otra parte, mientras la reacción fototóxica se produce en cualquier individuo a condición de que haya la apropiada irradiación y la presencia del fármaco fotosensibilizante, en el caso de la reacción fotoalérgica, se produce solo en pacientes con tendencia o predisposición alérgica,(99).

## VII. Grupo: Reacciones teratógenas y embriotóxicas.

1. Efectos teratógenos.
2. Toxicidad embriotrópica.
3. Toxicidad neonatal.
4. Toxicidad selectiva en el recién nacido.

### Características.

1. Teratogenicidad. Muchos fármacos o sus metabolitos pueden alterar o interferir el proceso embriogénico normal y convertir en un monstruo al ser que está en formación, (18). Por hoy, la norma general debería ser evitar, hasta donde sea posible, el empleo sistemático de fármacos a lo largo del embarazo, (18).

Numerosos fármacos, pueden provocar malformaciones congénitas en diferentes especies de animales de laboratorio.

Con toda probabilidad, conforme se siga investigando sistemáticamente este efecto para otros fármacos, tanto las que actualmente están en uso terapéutico, como las que en un futuro se sintetizen, irá incrementandose la lista de fármacos teratógenos en animales, (18).

Fármacos de muy variadas estructuras químicas pueden provocar efectos teratógenos. Esto hace pensar que el mecanismo de acción teratógeno no es uno solo. El periodo de organogénesis es muy crítico para la acción de muchos fármacos, los cuales pueden provocar muy diversas alteraciones, (18). Por ejemplo, las tetraciclinas y la penicilina pueden inducir malformaciones de las extremidades.

Otras sustancias probablemente alteran la actividad mitótica de determinados grupos celulares, provocando hipogenesia o agenesia de determinados órganos o sectores del organismo, (18).

2. Toxicidad embriotrópica. La placenta no es una barrera infranqueable para la mayoría de los fármacos. Como ha sido analizado, normalmente, pasan a través de la placenta muchos metabolitos de 100 a 500 de peso molecular, (52). Se considera que la mayoría de fármacos de un peso molecular de hasta 1000, pueden atravesar sin dificultad la placenta, (52).

Algunos fármacos, administrados a las madres en dosis terapéuticas y aunque en ellas no provoquen ningún efecto tóxico, pueden actuar como tóxicos selectivos en sus respectivos fetos. La toxicidad selectiva de ciertos fármacos para el embrión obedece a varias causas y se produce por más de un mecanismo bioquímico, (52).

El ritmo biológico del feto, su actividad metabólica y citogenética, en general, lo que se ha denominado "tiempo biológico", difiere considerablemente del de la madre, (52).

Cualquier fármaco que estimula o inhibe la actividad mitótica o la diferenciación, si logra franquear la placenta se comportará como "selectiva" sobre el feto y mientras en la madre podrá provocar sólo leves cambios, en el feto puede ocasionar graves trastornos tóxicos, (52).

Pero la actividad metabólica y biológica del feto, no obstante que es más acelerada que la del adulto, no difiere sólo cuantitativamente, sino que es distinta, difiere

cualitativamente, (52). Algunos de los sistemas enzimáticos no llegan a su completo desarrollo sino varias semanas después de iniciada la vida extrauterina, (52).

Entre estos sistemas están los considerados como "detoxicantes", como es el caso de los sistemas enzimáticos que intervienen en los procesos de glucorono-conjugación, sulfo-conjugación, etc. La conjugación de muchos fármacos determina su disminución de actividad y sobre todo de toxicidad, (52). Por otra parte, mientras el adulto y, por consiguiente la madre, tiene un doble mecanismo para librarse del efecto de los fármacos: la conjugación o en general, la metabolización de éstas y la eliminación renal, el feto tampoco cuenta con el segundo mecanismo y depende, para la eliminación, de la disminución de concentración del fármaco en la sangre materna. Por lo tanto la eliminación, desde el feto es más lenta y tardía, (52).

El cloramfenicol, por ejemplo, en el adulto, se elimina hasta en un 90% en forma glucoronada y en un 10% en forma libre. El feto es incapaz de conjuguar con ácido glucorónico en tan grande proporción y tampoco puede eliminar el fármaco rápidamente, por lo cual este antibiótico se comporta como un tóxico selectivo para el feto y el recién nacido, (52).

3. Toxicidad neonatal. Los fármacos administrados a la madre antes del parto o durante el mismo pueden cruzar la placenta, y el producto nacer bajo los efectos de su acción persistente, (52). En casi todos los casos, incluyen anestésicos, tranquilizantes, antibióticos. En el recién nacido suelen observarse los efectos adversos de la dosifi

cación excesiva, similares a los que aparecen en el adulto o en animales maduros, (52). Por ejemplo, otros fármacos ya mencionados, como sulfas de acción prolongada, el cloramfenicol, etc., administradas en el periodo perinatal pueden provocar alteraciones tóxicas en el feto, el cual nace con evidentes signos de intoxicación, (34).

4. Toxicidad selectiva sobre el recién nacido. Cuanto se dijo anteriormente con relación al feto, puede repetirse aquí con relación al recién nacido. Efectivamente el recién nacido tiene su propio ritmo biológico, (34). Cada fase del desarrollo tiene sus propias características biológicas, su propio ritmo biológico y metabólico. Esto hace que la susceptibilidad del recién nacido a los fármacos sea, casi en la totalidad de los casos, cuantitativamente distinta de la del adulto. La mayoría de los fármacos son más tóxicos en el recién nacido, en tanto que un pequeño grupo de fármacos son más bien menos tóxicos en éste, (34). El metabolismo de la mayoría de los fármacos se encuentra disminuido en el recién nacido. Donde se divide en dos fases el proceso del metabolismo detoxificador, (34).

La fase I de la detoxificación incluiría reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis, los cuales, en muchos casos, constituirían un prerrequisito para la conjugación.

La fase II corresponde a las llamadas reacciones de (conjugación); entre las cuales las más importantes son las de glucorono-conjugación y sulfuro-conjugación, (34).

De entre las reacciones que constituyen la fase I, es la oxidación la que aparece deficientemente en el recién nacido, en comparación al ritmo biológico del adulto, (34).



Un déficit oxidativo, naturalmente, trae como consecuencia una lenta conjugación de aquellos fármacos que previamente a la conjugación tienen que ser oxidados,(34).

Además, también la fase II, por sí misma, puede estar disminuida en el recién nacido. Este déficit metabólico puede traer como consecuencia la prolongación del tiempo de acción del fármaco y su aumento de toxicidad en el recién nacido,(34). Sin embargo, hay ciertas excepciones, sobre todo en lo que se refiere a la potencia y actividad de ciertos fármacos que se vuelven activos solamente después de un proceso oxidativo en el organismo,(34)..

Por ejemplo, otros factores que influyen igualmente, en el metabolismo de los fármacos con la deficiencia de cofactores esenciales, por ejemplo de coenzimas de los nucleótidos piridínicos, los mismos que se encuentran en concentración menor en los tejidos del recién nacido; también el desarrollo glandular influye considerablemente en el metabolismo de ciertos fármacos,(34).

Asimismo, ciertas diferencias histológicas, más que diferencias bioquímicas pueden ocasionar diferencias en el metabolismo de los fármacos. Otro de los importantes factores es la acción de los fármacos, su toxicidad y duración del efecto, es el ritmo de excreción renal,(34).

La excreción renal del recién nacido, en comparación a la del adulto, es deficiente para muchos fármacos. El sistema excretor renal del recién nacido no está totalmente desarrollado. La toxicidad de muchos fármacos se debería entonces, no sólo a una retardada conjugación sino también a una retardada eliminación,(7).

## CLASIFICACION DE LOS FARMACOS ANTIMICROBIANOS INHIBIDORES DE LA SINTESIS PROTEICA.

Aproximadamente el 75% de las personas que lean esta frase han recibido alguna vez en su organismo un antibiótico administrado por un médico para ayudar a combatir algunos tipos de faringitis, amigdalitis, bronquitis, neumonía bacteriana, tuberculosis o alguna otra enfermedad bacteriana, (64). Los antibióticos han llegado a constituir una parte tan importante en nuestra vida diaria, que deberíamos saber algo de lo que son, su clasificación y obviamente como actúan, (64).

Se denomina antibióticos a las sustancias químicas producidas por microorganismos de diversas especies (bacterias, mohos, actinomicetos) o por vía sintética, los cuales reprimen la proliferación de otros organismos y en muchos casos los destruyen, (64). Se piensa que la lista ya grande y aún creciente, de fármacos antimicrobianos hace en cierta forma imposible conocer a fondo a cada uno de ellos, (64).

Actualmente se conocen centenares de antibióticos, y más de 60 son útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Estas sustancias presentan diferencias considerables en sus propiedades químicas, físicas y farmacológicas, en el espectro antibacteriano y en el mecanismo de acción. La mayor parte de los antibióticos han sido identificados químicamente, algunos cuantos se obtienen hoy por síntesis, (59).

Los antibióticos actuales pueden clasificarse en varios grupos tomando como base su mecanismo de acción:

1) Antibióticos que inhiben la síntesis de la membrana de la célula bacteriana: las penicilinas, la cefalotina, ciloserina, vancomicina, ristocetina y bacitracina, (59).

2) Agentes que modifican la permeabilidad de la membrana celular: polimixinas, colistimetato, y los agentes antimicóticos de polieno, nistatina y anfotericina, (59,123).

3) Agentes que inhiben principalmente la síntesis de proteínas por sus efectos sobre los ribosomas: cloramfenicol, tetraciclinas, aminoglucósidos, los antibióticos macrólidos, eritromicina y oleandomicina, lincomicina y su congénere clindamicina, (59,123).

4) Agentes que afectan el metabolismo del ácido nucléico: rifampina y ácido nadilíxico, (59,123).

5) Antimetabolitos: sulfonamidas, trimetoprim, ácido aminosalicílico y sulfonas, (59,123).

Aunque esta clasificación parece valedera en la actualidad fundándose en los datos disponibles, quizá necesite modificarse al acopiar datos más definitivos. Además, aún no se ha dilucidado el mecanismo general de acción de algunos agentes, (123).

Una clasificación de agentes quimioterápicos basada en la eficiencia clínica esta relacionada con el "espectro" de microorganismos atacados. Así, se considera que algunos antibióticos, como la penicilina G, poseen un "espectro estrecho" porque, en las dosis que suelen emplearse, el fármaco actúa principalmente contra las bacterias Gram-positivas y Neisseria, (123). Las bacitracinas pertenecen al mismo grupo puesto que su actividad queda limitada a

los microorganismos Grampositivos. En cambio las tetraciclinas son compuestos de "espectro amplio" porque reprimen la multiplicación de las bacterias Grampositivas y Gramnegativas y son también eficaces en el tratamiento de las rickettsiasis, (61,123).

Para que un antibiótico tenga valor práctico en el tratamiento de la infección, debe actuar sobre los microorganismos invasores, sin causar daños graves en las células del huésped. Es admirable que se hayan logrado elaborar tantos compuestos con actividad selectiva, (123). El resultado primordial de la actividad antibiótica se traduce por un retraso en el desarrollo bacteriano. Cuando su concentración es lo suficientemente elevada, algunos antibióticos matan las bacterias tanto "in vivo" como "in vitro", (123).

Sin embargo, debemos recalcar que los agentes antimicrobianos, aún los más poderosos, no curan una infección salvo en casos excepcionales, simplemente en virtud de su actividad contra el microorganismo causante, y tal vez los compuestos bactericidas necesitan también la intervención de los mecanismos de defensa humoral y celular del huésped, (123).

Existe en particular un grupo de fármacos antimicrobianos, a los que avocaremos especial interés, debido al creciente uso en la clínica diaria por parte de los médicos en general, y al hecho esencial de que la mayoría de estos fármacos actúan directa o indirectamente sobre la síntesis de proteínas, llegando a provocar lesiones que muchas veces ocasionan daños irreversibles en los pacientes susceptibles al fármaco, (123).

Es un hecho establecido que el cloramfenicol, las tetraciclinas, aminoglucósidos, eritromicinas y las lincomicinas pueden inhibir la síntesis de proteínas en células diversas, entre otras las células animales. Los conceptos de síntesis de proteínas cambian tan rápidamente, que el mecanismo preciso de la acción de estos fármacos no está completamente establecido. Lo cierto es que las bacterias tienen ribosomas 70S, mientras que las células de los mamíferos tienen ribosomas 80S,(61,123).

Las subunidades de cada tipo de ribosoma, su composición química y sus especificidades funcionales son lo suficientemente diferentes para poder explicar por qué los fármacos antimicrobianos pueden inhibir la síntesis proteica en los ribosomas bacterianos sin tener mayor efecto sobre los ribosomas de las células de los mamíferos,(61,123).

En la síntesis normal de las proteínas de las bacterias, el mensaje del RNAM es "leído" simultáneamente por diversos ribosomas que están ensartados a lo largo de la tira de RNAM. A estos ribosomas se les llama polisomas,(123).

Se puede agrupar a los fármacos antimicrobianos inhibidores de la síntesis proteica de acuerdo al mecanismo de inhibición proteica a nivel celular, de la siguiente forma:

A) Fármacos que actúan en la subunidad ribosomal 30S. .

I) Antibióticos aminoglucósidos: estreptomina, gentamicina, kanamicina, neomicina, tobramicina, paromomicina, (61).

II) Las tetraciclinas: clortetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina, rolitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, minociclina, (61).

III) Fármacos que actúan en la subunidad ribosomal 50S.

- 1) Cloramfenicol.
- 2) Macrólidos: eritromicina, oleandomicina, troleandomicina.
- 3) Lincamicinas: lincomicina, clindamicina.

I) Antibióticos Aminoglucósidos. Se ha estudiado el modo de acción de la estreptomina mucho más que el de otros aminoglucósidos (kanamicina, neomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina) pero probablemente todos actúan en forma semejante, (61).

a) La primera etapa es la inserción del aminoglucósido a una proteína receptora especial (P 12 en el caso de la estreptomina) sobre la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, (61).

b) Segunda: el aminoglucósido bloquea la actividad normal del "complejo de iniciación" de la formación del péptido (RNAM + formilmetionina + RNAt), (61).

c) Tercera: el mensaje del RNAM es "leído mal" sobre la región de reconocimiento del ribosoma y como resultado, se inserta al aminoácido equivocado en el interior del péptido, produciéndose una proteína no funcional, (61).

d) Cuarta: la inserción del aminoglucósido resulta en una demolición de los polisomas y en su separación en "mo-

nosomas", incapaces de efectuar la síntesis proteica, estas actividades ocurren más o menos simultáneamente y el efecto global es, por lo general, un evento irreversible que destruye a la célula bacteriana, (61).

La resistencia cromosómica de los microorganismos contra los aminoglucósidos depende principalmente de la ruta de la proteína receptora específica sobre la subunidad 30S del ribosoma. La resistencia depende del plásmido contra los aminoglucósidos y está directamente relacionado con la producción por el microorganismo de enzimas adenililantes, fosforilantes o acetilantes que destruyen al fármaco antimicrobiano, (61).

Un tercer tipo de resistencia consiste en un "defecto de la permeabilidad", debido quizás a la falta de transporte activo del aminoglucósido hacia el interior de la célula, de modo que el fármaco no puede llegar al ribosoma.

En algunas ocasiones, por lo menos este proceso es mediado por plásmidos, (61).

II) Las tetraciclinas. Las tetraciclinas se enlazan a la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos. Inhiben la síntesis proteica bloqueando la inserción del RNAt- aminoacilo cargado, (61,123). Por lo tanto, las tetraciclinas previenen la introducción de nuevos aminoácidos a la cadena naciente del polipéptido, (61).

La acción por lo general, es inhibitoria y reversible al suspender el fármaco. La resistencia a las tetraciclinas resulta por cambios en la permeabilidad de la cubierta de la célula bacteriana. En células susceptibles, el fár

maco se concentra a partir del medio y no abandona el sitio celular,(123). En las células resistentes, el fármaco no es transportado activamente al interior de la célula, o sale de ésta tan rápidamente que no se mantienen las concentraciones inhibitorias,(61). Esto a menudo es controlado por plásmidos,(61,123).

### III) Fármacos que actúan en la subunidad ribosomal 50S.

1) Cloramfenicol. El cloramfenicol se fija a la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos e interfiere con el enlace de los aminoácidos a cadenas peptídicas nascentes, primordialmente debido a que el cloramfenicol inhibe la peptidiltransferasa,(61).

El cloramfenicol es primordialmente bacteriostático y el desarrollo de microorganismos se reanuda (es decir, el efecto del fármaco es reversible) cuando éste es suspendido,(61).

El cloramfenicol también inhibe la síntesis mitocondrial de proteínas en las células de la médula ósea de los mamíferos, pero no afecta grandemente a otras células intactas,(61).

Los microorganismos resistentes al cloramfenicol producen la enzima cloramfenicolacetiltransferasa que destruye la actividad del fármaco,(61). La producción de esta enzima está, por lo general, bajo el control de los plásmidos,(61,123).



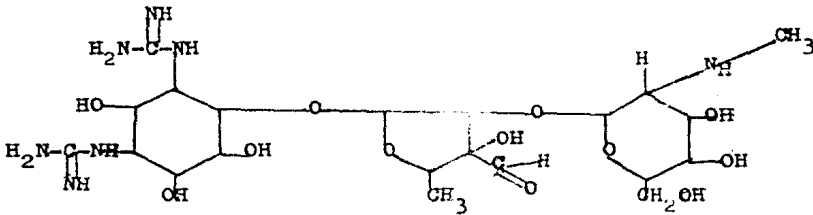
2) Macrólidos (eritromicina, clindamicina, oleandomicina). Estos fármacos se eslabonan a la subunidad 50S del ribosoma y el sitio de unión es una 23S RNAr. Pueden interferir con la formación de los complejos iniciales para la síntesis de la cadena peptídica o con las reacciones de translocación de aminoácidos,(123). Algunas bacterias resistentes a los macrólidos carecen del receptor apropiado sobre el ribosoma (por metilación del RNAr). Esto puede hallarse bajo el control del plásmido o del cromosoma,(61).

3) Lincomicinas (lincomicina, clindamicina). Las lincomicinas se eslabonan a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano y se parecen a los macrólidos en la actividad antibacteriana y en su modo de acción,(123). Puede haber interferencia mutua entre estos fármacos. Los cromosomas mutantes son resistentes debido a que carecen del sitio de enlace sobre la subunidad 50S,(61,123).

## ESTREPTOMICINA

**HISTORIA Y ORIGEN.** La estreptomicina fué el primer aminoglucósido aislado, fué aislada en Nueva Jersey en 1944 a partir de un actinomiceto del suelo Streptomyces griseus y fué el primer antibiótico de importancia en medicina, proveniente de tal fuente. Diversos antibióticos más, químicamente relacionados con los aminoglucósidos, han sido aislados de cultivos de microorganismos del suelo, (69).

**ESTRUCTURA QUIMICA.**  $C_{21}H_{39}O_{12}N_7$ , y consiste en tres componentes: estreptidina, estreptosa y N-metil-L-Glucosamina. Y su nombre químico es el siguiente: 0-2-desoxi-2-(metilamino-L-glucopiranosil)-(1-2)-0-5-desoxi-3-C-formil-L-luxafurancosil-(1-4)-N,N-bis(aminoiminometilo)-D-estreptamina, (8,58,110).



Estreptidina

Estreptobiosamina

ESTREPTOMICINA

**PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.** La estreptomycinina base, originalmente aislada del microorganismo del suelo Streptomyces griseus es un polvo blanco, higroscópico, inodoro, con un ligero sabor amargo, soluble en alcohol, éter y cloroformo, (69,110).

**FARMACOCINETICA.** La estreptomycinina se absorbe poco del tubo digestivo, pero la absorción de los depósitos subcutáneos e intramusculares es alta, así como también en las superficies serosas, (42). Por vía intramuscular, las concentraciones máximas en la sangre se alcanzan en 30 o 90 minutos. La vida media plasmática es de 2 a 3 horas; sin embargo la vida media del antibiótico enlazado a las proteínas del plasma es de 300-700 horas. Su naturaleza polar condiciona que el volumen de distribución corresponda al del líquido extracelular, (110).

Las concentraciones en los tejidos son bajas, excepto para la corteza renal. Prácticamente no penetra al SNC, a menos que exista inflamación, ni al globo ocular. Cruza la barrera placentaria y puede acumularse en el plasma y líquido amniótico. Se elimina casi totalmente por filtración glomerular; 50-60% de una dosis se excreta en la orina y los inhibidores de la anhidrasa carbónica aumentan su eliminación, (42,110).

**FARMACODINAMIA.** La acción del antibiótico es bactericida y bacteriostática, (42). Esta última es la consecuencia tanto de la participación de un mecanismo de transporte activo dependiente de oxígeno que lleva al fármaco al interior de la célula, como del enlace del fármaco a la subunidad 30S

del ribosoma bacteriano, que inhibe al menos, en inicio de la síntesis de proteínas, no se conoce el mecanismo de acción bactericida. Con la penicilina, el último efecto se incrementa por sinergismo. La estreptomycinina es un fármaco muy efectivo contra gran número de gérmenes Grampositivos, (42,90).

USOS TERAPEUTICOS. Posee un espectro antibacteriano más bien reducido que incluye la mayoría de las cepas de Mycobacterium tuberculosis; bacilos Gramnegativos como Francisella tularensis, Yersinia (Pasteurella pestis), Pseudomonas mallei, Brucella, Colymatobacterium granulomatis y Haemophilus ducreyi y cocos grampositivos, Streptococcus faecalis (Enterococo) y Streptococcus del género Viridians, (110).

Expuestos a la sola estreptomycinina un gran número de microorganismos, incluyendo los anteriores desarrollan rápidamente resistencia; es más, algunos se vuelven dependientes del antibiótico, (107,110).

INTERACCIONES. Con otros aminoglucósidos, metoxifluorano; pueden incrementar ototoxicidad de la estreptomycinina, (75).

INDICACIONES. Se utiliza como el tercer fármaco de elección en el tratamiento de formas serias de tuberculosis pulmonar y en la tuberculosis diseminada. Se emplea asociada a la penicilina en el tratamiento de la endocarditis bacterianas (Enterococo y Estreptococo del grupo Viridians) y a una tetraciclina para tratar el glánders (P. mallei) y las

brucelosis (Brucella) graves. Otras infecciones en la que es efectiva son: la tularemia (F. tularensis) y la peste bubónica (Y. pestis). También como alternativo de las tetraciclinas y del cloramfenicol, puede indicarse en el tratamiento del granuloma inguinal (C. granulomatis) y del chancroide (H. ducrei), (110,111).

Asociado a penicilinas de larga duración, es útil en infecciones bacterianas mixtas, agudas o crónicas, producidas por gérmenes grampositivos y gramnegativos susceptibles a ambos fármacos, tales como infecciones neumocóccicas; son además susceptibles los siguientes gérmenes: Estreptococos, Neumococos, Clostridium, Corynebacterium, Estafilococos no productores de penicilasa, Pasteurella, Haemophilus, Klebsiella y Mycobacterium, (107,110). Además su empleo simultáneo con isoniacida, etambutol o PAS es imperioso para evitar la resistencia del Mycobacterium tuberculosis, (110).

Todo tratamiento efectuado con los tres fármacos, llamados de primera elección, tiene una pauta cuya característica principal es la supresión o disminución de la dosis de estreptomycin cuando se ha cumplido un ciclo de tratamiento; el empleo de la estreptomycin en la neumonía por Klebsiella o en otras localizaciones del mismo microorganismo es útil cuando se asocia a cloramfenicol, colistina, cefalosporinas. La vía oral se emplea para el tratamiento de enterocolitis o gastroenteritis y se asocia generalmente a otros fármacos con efecto antidiarreico: sulfas y neomicina; su influencia es efectiva contra numerosas bacterias del tracto intestinal, (107,110). Para reducir la lesión renal, el paciente deberá estar bien hidratado. Observar periódicamente la función renal y reducir la dosificación

en casos de trastornos,(107). La estreptomina y la dihidroestreptomina han sido vastamente empleadas en todo tipo de terapéutica. Esta amplia difusión comercial ha permitido, al cabo de muchos años, balancear cuidadosamente sus indicaciones,(110). El advenimiento de otros antibióticos que permitan suplir a la estreptomina y el conocimiento de los riesgos tóxicos producidos por la estreptomina han disminuido el entusiasmo por el uso de este fármaco,(110).

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES. Preferentemente debe administrarse junto con otros antibióticos para reducir la dosis y el riesgo de toxicidad. Deben evitarse las dosis altas y el uso prolongado por lo anteriormente mencionado, además por la rápida resistencia que adquieren las bacterias al fármaco. Debe considerarse la posibilidad de rebreinfección y de reacciones de hipersensibilidad. No debe administrarse por vía intratecal ni por vía intravenosa,(107).

En medicina veterinaria, no debe usarse este antibiótico 30 días antes del sacrificio de los animales destinados para el consumo humano, ni utilizar la leche procedente de animales tratados con este antibiótico hasta 24 horas después de la última aplicación,(107).

La aplicación intravenosa de la estreptomina, que no es recomendable, a veces produce hipotensión transitoria,(110,111).

La aplicación intramuscular origina dolor, y deben alternarse los sitios de la inyección para evitar que surjan ab-

acesos estériles, además la diuresis debe ser vigilada en todo tratamiento activo con estreptomocina. Los pacientes oligúricos o anúricos están muy expuestos por el aumento de la concentración sanguínea del fármaco, porque la vida media de la estreptomocina, que normalmente es de 2-5 horas. Se prolonga de 27 a 110 horas. En caso de extrema necesidad, por ejemplo en el riñón miloideo tuberculoso, la dosis será solamente de 0.25 g con vigilancia de sus efectos tóxicos,(110,111). Se contraindica en pacientes con trastornos del laberinto; usese con precaución en pacientes con edad avanzada y en aquellos con disfunción renal. Es posible que exista depresión respiratoria tras la administración; puede aparecer una infección superpuesta (fiebre continua y otros signos de infección nueva, en especial de las vías aéreas superiores). Concentraciones máximas en la sangre de 25 mcg/ml se asocian con un incremento en la frecuencia de intoxicación,(78,107).

VÍA DE ADMINISTRACION Y DOSIS. 25-50 mg/kg de peso corporal. Se puede disolver un gramo en 20 ml del diluyente e inyectar a razón de 0.5 ml a las aves menores de 4 meses y 1 ml a las aves mayores. Pollitos hasta de 3 semanas: 0.25 ml. Pavos 2 ml. Bovinos: 10-20 mg/kg de peso corporal diluidos en 10 ml de agua destilada estéril,(111).

Equinos: 10-20 mg/kg de peso corporal, diluidos en 20 ml de agua estéril. Ovinos y caprinos: 10-20 mg/kg de peso corporal diluidos en 5 ml de agua destilada estéril,(111).

Caninos y felinos: 25-50 mg/kg de peso corporal diluidos en 3 ml en agua destilada estéril,(111).

PRESENTACIONES. Ambistryn 5 g y 25 g (Lab. Squibb), Ampiestrep (Panamericana Veterinaria de México S.A.), Antibiocort (Lab. Gortie), Bencipenil (Lab. Dayton), Bencipenestrep (Lab. Loeffler), Benza-estrep (Lab. Tornel), Benzetacil-V-Sm para aves (Lab. Wyeth Vales), Cortipenil (Lab. Dayton), Dicrystacina (Lab. Squibb), Estreptobanzetacil V fortificado (Lab. Aranda), Estreptos 2, 4, 6 MP (Lab. Anchor), Fiori estreptoenzim (Lab. fiori), Flucyna (Lab. Syntex), Hidropenil L-P (Lab. Gortie), Mastibiotic (Lab. Brovel), Pendextrep (Lab. Loeffler), Pronapen (Lab. Avi-Mex), Reverticiclina F (Lab. Revetmex), Romex-treps (Lab. Farmaceutico Andromaco), Sintopen (Lab. Wyeth Vales), Tetrabiocil (plus), (Lab. Veterinarios Nacionales S.A.), Veta dicrysticina (Lab. Squibb), (111).

REACCIONES ADVERSAS. Reacciones de hipersensibilidad: en estudios llevados a cabo en pacientes humanos que fueron tratados con estreptomocina a dosis terapéuticas, se observó que en un porcentaje del 5% de los pacientes sometidos a la terapia, desarrollaron erupción cutánea, que puede ser de tipo morbiliforme, maculopapular, eritematoso o urticarial, (36). En otro porcentaje inferior al anterior de pacientes tratados, se observó fiebre, trastornos hemáticos, dermatitis y choque anafiláctico, (137).

Han sido reportadas discrasias sanguíneas en un 0.7% de los pacientes tratados con estreptomocina, las que en algunas ocasiones han trascendido hacia agranulocitosis, (36).

Reacciones tóxicas e irritativas. Se han demostrado efectos cardiovasculares depresivos, acompañados de hipotensión transitoria y arresto cardiaco, en 4 especies de prima



tes sometidos a una terapia en base a estreptomocina, (62).

Es bien conocido que la estreptomocina tiene un efecto tóxico mayor sobre la función vestibular que sobre la auditi-  
va del octavo par craneal a dosis altas y prolongadas; del 4 al 15% de los pacientes que se les administró este fármaco durante 7 días presentaron una baja audición, la que en algunos casos llega a ocasionar sordera completa, (65). El signo primario del daño vestibular es un zumbido de oídos durante varios días y que llega a prolongarse por varias semanas. El fármaco al dañar la zona vestibular, ocasiona que exista una pérdida de la percepción de sonidos de alta frecuencia vibratoria, el enfermo no se da cuenta del daño vestibular y al progresar la pérdida de la agudeza auditiva quedan afectados los sonidos graves y por lo tanto la conversación es dificultosa, (65).

Otro reporte indica que la instilación post-operatoria de estreptomocina en la cavidad peritoneal, práctica común en cirugía; pueda ocasionar una reacción de bloqueo neuromuscular grave que puede trascender incluso hasta la muerte del paciente. Con dosis de 2 g por día aumentandolas paulatinamente, incrementa el riesgo del bloqueo neuromuscular. Este bloqueo neuromuscular se explica por la supresión en la liberación de la acetil colina, con una reducción secundaria de sensibilidad de la membrana post-unión, aunque en un estudio más reciente, utilizando preparados neuromusculares de rana, se indica un orden inverso, (35).

A nivel respiratorio, si este bloqueo neuromuscular no es detectado clínicamente, puede evolucionar pronto hasta la muerte del paciente; este efecto puede ser remediado

tras la administración de sales de calcio,(122). Otro efecto tóxico observado menos frecuente, en pacientes que se les ha administrado estreptomina por vía parenteral, es el desarrollo de neuritis periférica que es ocasionada por una inyección accidental de un nervio que puede tener entre otras reacciones un dolor intenso en el sitio de la inyección, inflamación y en casos graves pueden ocurrir parestecias en los pacientes tratados con este fármaco,(101).

Clínicamente han sido detectados, en pacientes tratados con estreptomina, una serie de trastornos a nivel renal cuando las dosis diarias exceden 3 g, los trastornos observados con este proceso incluyen disminución en la producción de orina, proteinuria, cilindruria e irritación a nivel renal,(84).

Estudios de 100 casos reportados de antibióticos que inducen disfunciones respiratorias en humanos, fueron revisados y la tasa de mortalidad asociada con tales complicaciones se ha estimado en un 9%. No obstante, tal advertencia de los problemas relacionados con el bloqueo neuromuscular continua ocurriendo en pacientes humanos,(128). La ocurrencia clínica de apnea persistente y muertes eventuales en animales tras la administración de estreptomina en la cavidad peritoneal, ha sido atribuido al bloqueo neuromuscular que ejerce este fármaco. La incidencia clínica de antibióticos relacionada con disfunciones respiratorias, en animales domesticos, no ha sido determinada,(128).

Un estudio funcional retrospectivo del octavo par craneal en niños cuyas madres habían recibido estreptomina en altas dosis y en terapias prolongadas durante el embarazo como tratamiento antituberculoso, encontraron que 8 de

17 niños de 6 a 13 años tenían defectos menores, (24).

Un estudio más reciente (1980) señala que los nuevos aminoglucósidos son poco nefrotóxicos en comparación con los descubiertos primeramente, por ejemplo la netilmicina es poco nefrotóxica comparativamente con gentamicina o estreptomina, (19).

Otro estudio en gatos, quienes fueron sometidos a terapias con aminoglucósidos, se observó daño vestibular y renal a los pocos días del tratamiento, por el contrario al suspender la terapia, existió un daño reversible en los animales para los demás miembros del grupo aminoglucósidos a excepción de la estreptomina, que ocasionó un daño renal y vestibular mayor en gatos; por lo tanto podemos aseverar que los gatos son altamente sensibles a la estreptomina. La dosis tóxica (15-25 mg/kg de peso) es frecuentemente rápida y ocurrió en 2 semanas, la terapia fué descontinuada por los signos clínicos de daño vestibular, además se observó aumento en sangre de urea, creatinina sérica, poliurea y la presencia de proteínas, de células en la orina que indican nefrotoxicosis, es por esto que en los últimos años se ha perdido el interés por el uso de los aminoglucósidos, (84).

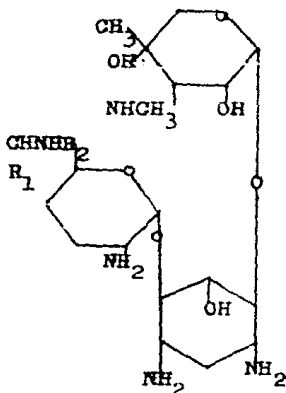
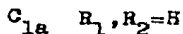
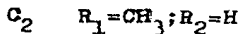
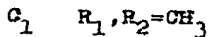
Alteraciones biológicas en el paciente. En estudios exhaustivos posteriores al uso de la estreptomina, fueron observados ciertos cambios biológicos que incluyen sobreinfecciones tras la terapia del fármaco, este trastorno no tuvo relación con la vía de administración, puesto que por cualquier método de administración se desarrolló el trastorno, (136). El fármaco ocasiona cambios importantes en la microflora normal del conducto digestivo y de las vías res-

piratorias, en este estudio con un total de 172 enfermos con diferentes tipos de infecciones tratadas con estreptomocina por vía parenteral, mostró un orden del 4% en la aparición de sobreinfecciones, (136).

## GENTAMICINA

**HISTORIA Y ORIGEN.** Antibiótico descubierto en 1963 por los Laboratorios Schering. Fue aislado de una especie de Micromonospora purpúrea y posee características químicas que permiten su inclusión en el grupo de los aminoglucósidos, (78,79,110).

**ESTRUCTURA QUIMICA.**  $C_{18}H_{36}O_{10}N_4$ , y su nombre químico es el siguiente: aminociclitol aminoglucósido, (16).

GENTAMICINA

**PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.** Es un polvo amorfo de color blanco que tiene un punto de fusión de 102-108°C; es soluble en agua, piridina, metanol, etanol, acetona y prácticamente insoluble en benceno; es un antibiótico complejo producido en depósitos de fermentación por Micromonospora purpúrea o Micromonospora echinospora y variantes. Su peso molecular es de 425,(11,110).

**PHARMACOCINETICA.** La actividad antibacteriana de la gentamicina, como la de otros aminoglucósidos, depende del pH; todos son más activos en medio alcalino. La absorción de la gentamicina es pobre en el tubo digestivo, razón por la cual se administra por vía parenteral,(69).

Se une a proteínas plasmáticas de 70 a 85%. Los informes de difusión son escasos, aunque existe buena difusión al líquido cefalorraquídeo. Se excreta por filtración glomerular, alcanzando concentraciones urinarias de 50 a 200 mcg/ml un poco más de 55% de una dosis administrada por vía parenteral se excreta sin cambios durante las primeras 24 horas. La vida media en sangre es de 2 a 3 horas,(69,92,110).

**PHARMACODINAMIA.** La gentamicina esta constituida por tres componentes relacionados, la gentamicina C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>1a</sub> y la gentamicina A, que es diferente a estos aunque similar a la kanamicina C. La estructura de la serie de gentamicina C, tiene dos azúcares (la purpurosamina y la garosomi) unidos a 2-deoxiestreptamina,(110). Se postula que la combinación de las sustancias llamadas gentamicina inhibe la síntesis de proteínas en la célula bacteriana, su

efecto es bactericida. El sitio de acción intracelular, tal vez el principal, es la subunidad 30S. Algunos autores señalan que la gentamicina altera el ribosoma en tal forma que el mecanismo de traducción resulta perturbado y el mensaje genético se lee equivocadamente, de manera que se producen proteínas inactivas o tóxicas, (92,110).

Existen evidencias de afinidad selectiva de la gentamicina para unirse a las subunidades ribosomales 30S y 50S y de participación de otros mecanismos de acción sobre la membrana que explicarían sus efectos bactericidas, (92,110).

USOS TERAPEUTICOS. La gentamicina es activa contra Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerógenos, Proteus mirabilis, especies de proteus indol positivos, Pseudomona aeruginosa y algunas especies de Neisseria, Serratia no pigmentada, Shigella, Aerobacter, Staph. aureus, (92,110).

Prácticamente todos los microorganismos Grampositivos son resistentes a la gentamicina, excepto Staph. aureus y Staph. epidermidis y no actúa contra el anaerobio Bacteroides fragilis, hecho remarcable cuando se pretende tratar una sepsis de origen intestinal; sin embargo, este fármaco no se usa en estas infecciones porque existen otros menos tóxicos que pueden ser utilizados (penicilina resistentes a la penicilasa), (92,110).

INTERACCIONES. Con ácido etacrínico intravenosos, furosemida intravenosa; aumentan ototoxicidad, (78).

Dimenhidrinato: puede enmascarar los síntomas de ototoxi

cidad, (75,78).

Carbeniciclina: antagonismo con gentamicina. No deben mezclarse en la misma solución para infusión intravenosa, (78).

Cefalosporinas: potencializan la nefrotoxicidad, (75).

Otros aminoglucósidos, metoxifluorano: incrementan la ototoxicidad y nefrotoxicidad, (75,78).

INDICACIONES. La gentamicina es un fármaco útil en el tratamiento de bacteremias por E. coli, por Pseudomona aeruginosa y por Acinetobacter; colibacilosis de los recién nacidos, disentería porcina, enteritis necrótica, salmonelosis, infecciones estreptocócicas y estafilocócicas, enteritis inespecíficas, coriza infecciosa, mycoplasmosis, salmonelosis, enfermedad crónica respiratoria; es también de gran utilidad clínica en el manejo de las infecciones del conducto urinario por Enterobacter aerógenes, Proteus mirabilis, otras especies de Proteus, en pielonefritis, siempre que el microorganismo infectante sea E. coli, (110).

Se debe recordar que el uso combinado de gentamicina y una penicilina antipseudomonal ha sido efectiva en infecciones severas de corazón, de pulmones y otras, (110).

En asociación con sustancias antiinflamatorias y vasoconstrictoras se utiliza en: conjuntivitis agudas, alérgicas, escleritis, uveítis, iridociclitis, iridoqueratitis, queratitis, queratoconjuntivitis agudas, edemas, blefaritis, y en general, todos aquellos padecimientos inflamatorios o infecciosos que responden a esta combinación de fármacos, (110,111).



Cabe subrayar que, debido a su elevada toxicidad, el uso de este antibiótico debe restringirse a la terapia de las infecciones que ponen en peligro la vida del paciente y para aquellas en que los agentes menos tóxicos no son efectivos, (110,111).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.** Este antibiótico está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad severa, insuficiencia renal. Se debe recordar que la gentamicina puede producir destrucción progresiva de las células sensitivas vestibulares o cocleares y causa sordera, además, que este fármaco origina a dosis altas y prolongadas necrosis tubular aguda que se manifiesta por una reducción del índice de filtración glomerular, (110).

Esta lesión es generalmente reversible y hay regeneración de células renales si se suspende la administración de gentamicina la oto y nefrotoxicidad es función de las concentraciones plasmáticas que permiten que la gentamicina se acumule por lo que es fundamental reducir las dosis de mantenimiento, sobretudo, en pacientes con deterioro de la función renal (estados de deshidratación y choque, con deterioro de la función renal), (110,111). En la actualidad las indicaciones para el uso de este fármaco se deberá utilizar solo en casos especiales, sin olvidar sus efectos tóxicos y la rapidez de los microorganismos de adquirir resistencia a los aminoglucósidos, (110).

Este fármaco no deberá administrarse a animales enfermos y débiles, ni usar este fármaco 20 días antes del sacrificio de animales destinados para el consumo humano, (111).

VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS. Aves por vía intramuscular de 0.5 ml a 1 ml por kg de peso corporal. Bovinos, porcinos, ovinos y caprinos 1 a 2 ml por cada 10 kg de peso corporal. En solución oftálmica de 1 a 2 gotas en cada ojo, 3 ó 4 veces al día,(111).

PRESENTACIONES. Gentamycin-Vrot (Lab. Vrot), gentamycin-G-vrot (Lab. Vrot), Avigent (Lab. Parm), Alin solución oftálmica (Lab. Chinoín),(111).

REACCIONES ADVERSAS. Efectos tóxicos: los efectos tóxicos más importantes de la gentamicina son la ototoxicidad y la nefrotoxicidad. Esta ototoxicidad de gentamicina ha sido investigada en 12 monos rhesus, sujetos a varios tipos de dosis. En estos animales, los órganos del laberinto fueron estudiados por medio del microscopio electrónico y se observó que en general 20 mg/kg, desarrolló desequilibrio (ototoxicidad) en la mayoría de los animales, ocurrió cuando se administró gentamicina en altas dosis en un periodo corto de la terapia; que posteriormente dió origen a un trastorno irreversible en las células vestibulares del oído,(134).

Otro experimento en perros de series de biopsias, que se examinaron tras la administración de gentamicina, indican lesiones nefrotóxicas, que fueron observadas con la ayuda del microscopio electrónico y se relacionaron con un incremento en la actividad de enzimas urinarias y anormalidades bioquímicas que se relacionan con una deficiente función renal (urea en sangre y creatinina sérica),(40).

Es bien conocido por estudios científicos que la gentamicina tiene alta afinidad por los túbulos renales; es por ésta que es el sitio por excelencia donde el fármaco causa nefrotoxicidad y en general es el lugar donde producen daño los antibióticos aminoglucósidos,(28).

Por otro lado, la mayor parte de estudios realizados sobre la gentamicina y su nefrotoxicidad en animales, con dosis totales en una sola inyección por día (12 mg/ml), se demostró que se desarrollo ototoxicidad y nefrotoxicidad.

En este rubro Kosek et. al., establece la toxicidad del fármaco en riñones de rata en dosis mucho más pequeñas que las anteriores, administradas diariamente,(79).

Otra investigación en ratas, se demostró que la gentamicina produce lesiones en el epitelio tubular renal, en dosis terapéuticas usadas comparativamente a las del hombre, por vía intramuscular; la información ha sido relacionada con unos cambios secuenciales observados por medio de microscopía electrónica de el desarrollo de toxicidad a nivel renal,(48). Otros investigadores documentan que la gentamicina debería usarse, solo en casos necesarios a donde el microorganismo involucrado sea Pseudomona aeruginosa.

Pero la seguridad en su uso, aún tiene muchos inconvenientes y es bien conocido que ocasiona nefrotoxicidad bajo ciertas condiciones, aún cuando se administren dosis subterapéuticas del fármaco,(124). Estas lesiones nefrotóxicas han sido observadas en ratas, bajo varios experimentos y condiciones que están relacionadas con la dosis y tiempo de duración de la administración del aminoglucósido, existiendo daño agudo a nivel del epitelio tubular con dosis relativamente bajas,(124).

Labovitz et. al.,(82). Reporta un estudio clínico de una infección urinaria, en el cual pacientes tratados con una dosis simple intramuscular de gentamicina por 9 ó 11 días, desarrollaron deterioro en la función renal, comparativamente con otro grupo de pacientes que recibieron gentamicina en 3 inyecciones, por vía intramuscular cada 8 horas, existió un cambio en la función renal,(82).

Asimismo, la gentamicina es un antibiótico de amplio espectro, pero es inactivo contra algunos anaerobios y tiene poca penetración celular. El potencial nefrotóxico de la gentamicina y de algunos aminoglucósidos se ha observado en ratas cuando han desarrollado acidosis y estados de deshidratación,(16).

Análisis retrospectivos indican que la gentamicina no es totalmente metabolizada en el hígado y se elimina casi totalmente por vía renal. Como la gentamicina es potencialmente ototóxica, cuando las concentraciones en el plasma exceden 12 mg/ml y cuando la excreción es dañada, por una deficiencia en el nivel de filtración glomerular, da origen a un aumento en los niveles circulantes del fármaco en el plasma, desarrollándose así el trastorno fisiológico, aunque la nefrotoxicidad posiblemente ha sido baja, con efectos clínicos muy bajos y aparentemente relacionados con la dosis o duración del tratamiento,(143).

Las lesiones de nefrotoxicidad por parte de la gentamicina, han sido observadas en ratas, bajo una serie de condiciones experimentales que responden a una respuesta con la dosis y duración del tratamiento; además de la respuesta aguda del daño en el riñón y la fase subsecuente de reparación renal,(142).

Aunque las lesiones producidas en el epitelio tubular renal de ratas con dosis terapéuticas, desarrollaron cambios agudos en el riñon que sugieren nefrotoxicidad, en forma similar al ser humano. Estudios realizados en perros, bajo las mismas condiciones, antes descritas con que fueron examinadas durante la administración de dosis nefrotóxicas de gentamicina, se observó el desarrollo de lesiones precoces, que observadas con el microscopio electrónico, se han correlacionado con el aumento de la actividad de enzimas urinarias, con anormalidades que comunmente señalan una deficiencia en la función renal,(106).

Kleeman y Maxwell et. al.(77), enfatizaron las dificultades en el estudio clínico de la nefrotoxicidad de los antibióticos. Sin embargo, pacientes que recibieron gentamicina sufrieron cambios renales por el potencial tóxico del fármaco a ese nivel,(77).

Se han reportado estudios sistémicos de los cambios en la función renal y su histología conjuntamente con sus características de nefrotoxicidad y ototoxicidad en pacientes que han recibido gentamicina,(77).

Otro estudio efectuado en 36 pacientes, analizados por varias tecnicas, aplicándoles dosis terapéuticas y subterapéuticas del fármaco, se reportó que decrece progresivamente, la proporción de filtración glomerular y la observación paulatina de toxicidad a nivel renal,(5). En este mismo trabajo científico, estudios en suero y niveles urinarios de proteínas de bajo peso molecular, como la microglobulina, indican que la gentamicina afecta el riñon entre el nivel glomerular y túbular de filtración. Los estudios retrospectivos señalan que el daño nefrotóxico se incrementa

cuando existe daño renal preexistente,(5). Ocasionalmente se ha descrito una frecuencia del 2% en la aparición de nefrotoxicidad por parte de la gentamicina en pacientes que recibieron altas dosis del fármaco por cualquier vía, cuando la condición se presenta como un daño renal preexistente,(4).

Existen varios factores asociados con un alto peligro de nefrotoxicidad y estos se vinculan directamente con la edad avanzada en el paciente, disfunción renal, dosis total, duración del tratamiento e inclusive, aunque indirectamente, algunas interacciones con el uso de fármacos como la furosemida y metoxifluorano, o el uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos como las cefalosporinas,(127).

Los nuevos aminoglucósidos, son poco nefrotóxicos en comparación con los que se usaron primeramente, así por ejemplo la netilmicina, es poco nefrotóxica en comparación con la gentamicina, kanamicina, estreptomina en perros,(127).

En un reporte temprano de los constituyentes de la gentamicina, se señala que no existe diferencia substancial en la toxicidad aguda de varios componentes de gentamicina y posteriormente se reporta que la gentamicina C<sub>1</sub>, causa toxicidad vestibular en gatos y nefrotoxicidad en monos ar dilla,(115).

Otros científicos señalan que en estudios comunes, de animales sometidos a terapias con el aminoglucósido gentamicina, encontraron que las propiedades nefrotóxicas son similares a todo el grupo de aminoglucósidos,(137).

Para corroborar la toxicidad de gentamicina C<sub>1</sub>, en ra-

tas después de 7 días de tratamiento, se evaluó histológicamente, el tejido renal cortical de ratas y existió nerosis tubular en un 13% de los túbulos renales y regeneración activa túbular en un 4% de los animales, esto sugiere nefrototoxicidad aguda de la gentamicina C<sub>1</sub> en los animales con la terapia de este fármaco, (137).

Asimismo, este fármaco se halla asociado con una falla renal aguda en el perro. Este trastorno fué diagnosticado en 10 perros que fueron sometidos a una terapia con este fármaco. La enfermedad se caracteriza por una prognosis escasa y una hospitalización prolongada de los animales. Clínicamente se observó hipoalbuminemia, desórdenes en la homeostásis de potasio, proteinuria, hematuria y cilindruria son comunes tras la terapia, en la falla renal.

Fiebre y deshidratación son comunmente identificados como factores predisponentes, (116). La gentamicina ha sido comparada con otros fármacos, que recientemente han sido puestos en venta en las farmacias. Tal es el caso de la netilmicina, que es un aminoglucósido semisintético, que posee actividad bactericida in vitro, similar a la gentamicina, contra algunas especies bacterianas gram-negativas y contra el Estafilococo aureus, (46). Este fármaco es activo contra algunos microorganismos resistentes a la gentamicina; pero es bajamente activa contra Pseudomona aeruginosa. Estudios previos en animales indican que la netilmicina es bajamente ototóxica y nefrotóxica a diferencia de la gentamicina. Este estudio se llevó a cabo en monos "ardilla" y puso a prueba la capacidad tóxica de la netilmicina y la gentamicina, resultando esta última la más tóxica, (46).

En contraposición a lo susodicho, con la esperanza de reducir el daño renal por este fármaco, se examinó la influencia de la L-lisina en la nefrotoxicidad de la gentamicina en ratas macho. Después de 3 días de tratamiento de lisina, no existió evidencia de una disminución en la acumulación de la gentamicina en la corteza renal, (141).

Resultados observados 10 días después, indican que el tratamiento con lisina acentuó los signos de nefrotoxicidad en la corteza renal. Una combinación preeliminar describe un incremento en la nefrotoxicidad de tobramicina en conejos después de haber recibido una solución hiperalimenticia de aminoácidos con tobramicina, después de un período de 2 días. El mecanismo del incremento de nefrotoxicidad por parte de la lisina, aún no es muy claro. Esto puede ser posible por la alta concentración intraluminal de lisina y una toxicidad directa de células tubulares, (141).

La gentamicina comparte ciertos efectos tóxicos con los miembros de su grupo, así lo revelan estudios científicos en gatos, que demuestran los problemas frecuentes ocasionados por los aminoglucósidos, como son el bloqueo neuromuscular y depresión cardiovascular. La ototoxicidad se manifiesta por un daño en el octavo par craneal que incluye disfunción auditiva y vestibular como resultado de la destrucción progresiva de las células sensitivas vestibulares o cocleares. El daño vestibular es inicialmente reflejado por ataxia progresiva, incoordinación severa con nistagmus. El nuevo aminoglucósido netilmicina señala una toxicidad vestibular similar a la gentamicina, (1).

Tal vez, una de las reacciones adversas más actuales y mejor estudiadas lo constituye, el bloqueo neuromuscular,



que ha ocurrido en pacientes durante el tratamiento con gentamicina. En estudios en pacientes que recibieron tratamientos previos con aminoglucósidos, especialmente estreptomycin durante un mes y posteriormente de gentamicina, han desarrollado el bloqueo neuromuscular, que es similar a un efecto curariforme. Este trastorno neurológico es reversible, si se administra a tiempo una infusión de sales de calcio, (96).

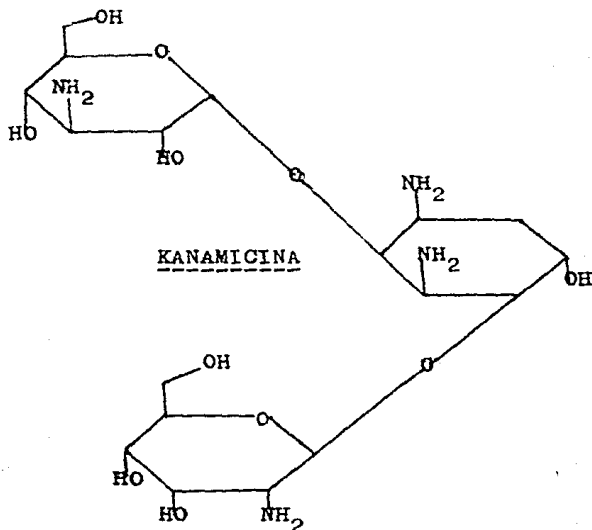
Miller et. al. (93), demostró que la toxicidad aguda de la netilmicina en ratas es de 3 ó 4 veces aproximadamente, la de gentamicina después de la administración subcutánea y está el mecanismo de toxicidad aguda y básicamente el desarrollo del bloqueo neuromuscular, (93).

## KANAMICINA

**HISTORIA Y ORIGEN.** La kanamicina fué aislada del Streptomyces kanamycéticus por el investigador japonés Umezawa en 1956. Contiene tres componentes denominados, kanamicina A, B, C, pero la proporción del específico comercial es del 98% de kanamicina A, con un peso molecular de 484,(42).

**ESTRUCTURA QUIMICA.** La kanamicina tiene la fórmula empírica  $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$  y como la estreptomycinina consiste de 3 componentes denominados, kanamicina A, B, C,(42,110).

Su nombre químico es el siguiente: 3,6-diamino-3,6, di-desoxi-alfa-D-glucósido de 4,6-diamino-2-hidroxi-1,3-ciclohexileno,(110).



**PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.** El sulfato de kanamicina disponible para la práctica clínica, conocido simplemente como kanamicina B, es un compuesto blanco cristalino, soluble en agua e insoluble en alcohol y propilenglicol, (110).

**FARMACOCINETICA.** La kanamicina es muy escasamente absorbida por el tracto gastrointestinal; en cambio se absorbe bien de los sitios de administración i.m. y pronto aparecen en sangre, líquido peritoneal, sinovial, pleura y orina. Su volumen de distribución es igual al del líquido extracelular y casi no se une a las proteínas plasmáticas, (107). Normalmente solo pequeñas cantidades pueden encontrarse en la bilis, en el líquido prostático o en el líquido amniótico. Solamente cantidades insignificantes pueden encontrarse en el líquido cefalorraquídeo; la inyección intramuscular de 0.5 g permite alcanzar niveles eficaces del fármaco, que van declinando lentamente hasta 8-12 horas después de su aplicación, (110).

Con este intervalo se aplican las inyecciones, además es posible utilizar la vía intravenosa en casos graves, ya fuese en inyección directa o en perfusión venosa gota a gota, (92). La vía venosa directa provee elevadas concentraciones séricas. La difusión al líquido es escasa en condiciones normales, pero en la meningitis es posible obtener concentraciones de 8-10 gammas, equivalentes al 30% del valor máximo del suero, (92,107).

La difusión a la pleura y articulaciones es del 15% del nivel sérico. Hay excreción por la bilis pero principalmente por vía renal, el cual filtra del 50 al 80% del total del fármaco, (107,110).

**FARMACODINAMIA.** Es una sustancia de origen natural producida por el Streptomyces kanamycéticus; su estructura es compleja y su denominación de aminoglucósido solo significa que se trata de un compuesto en el cual un azúcar que contiene un grupo amino está unido mediante un enlace glucosídico a algún otro fragmento. Como esta descripción resulta poco específica, se ha propuesto el término de deoxiestreptamina que al parecer representa mejor su naturaleza química; los antibióticos de esta subclase tienen la característica de que sus variantes constituyen en cada caso un solo compuesto; tales como la kanamicina (2 variantes A, B, C), la neomicina (B y C), la paromomicina (2 variantes) y la gentamicina (4 variantes). Su mecanismo de acción está en relación con la inhibición de la síntesis de proteínas que produce en bacterias susceptibles; actúa directamente sobre la subunidad 30S ribosomal e induce alteraciones en la traducción del código genético bacteriano; sin embargo, no se explica aún satisfactoriamente, (110).

**USOS TERAPEUTICOS.** Los microorganismos sensibles a la kanamicina incluyen: gramnegativos, E. coli y cepas de Klebsiella, Aerobacter, Shigella y especies de Salmonella. La kanamicina también es eficaz contra algunas micobacterias y ciertas cepas de Proteus y Neisseria. Aunque este fármaco es activo contra Staph. aureus, otros patógenos grampositivos comunes tales como Streptococcus, (69,110). Los neumococos usualmente son resistentes a concentraciones obtenidas en los líquidos corporales. La mayor parte de cepas de Pseudomonas son resistentes. La terapéutica parenteral con kanamicina ha sido usada con éxito en pacientes con infecciones gramnegativas del aparato respiratorio, los teji-

dos blandos y el aparato urinario, así como en la osteomielitis y en la bacteremia, (69,107).

**INTERACCIONES.** Con el ácido etacrínico, furosemda: aumentan ototoxicidad, (78).

Dimenhidrinato: puede enmascarar los síntomas de ototoxicidad, (78).

Otros aminoglucósidos, metoxifluorano: aumentan ototoxicidad y nefrotxicidad, (75).

**INDICACIONES.** Es útil para el tratamiento de infecciones sistémicas producidas por gérmenes susceptibles (por vía i.m.); también para disminuir las bacterias aeróbicas del tracto intestinal previamente a cirugía abdominal y para disminuir las manifestaciones del coma hepático, (110).

Debido a su gran espectro bacteriano está indicada en un gran número de padecimientos tales como:

- 1) infecciones del aparato respiratorio: neumonías, bronquitis y pleuritis.
- 2) infecciones del aparato urinario: nefritis, cisteítis, uretritis.
- 3) infecciones del aparato genital: piometras, metritis, cervicititis.
- 4) infecciones gastrointestinales: colibacilosis, salmonelosis e infecciones neuromentéricas por Staphylococcus, (111).

También es eficaz para irrigar cavidades de los abscesos

y cavidades pleural y peritoneal, en infecciones osteoarticulares, furunculosis e infecciones de la piel, infecciones específicas como leptospirosis, adenitis equina, erisipela porcina, septicemia hemorrágica. Infecciones de la glándula mamaria, infecciones secundarias a virus, parásitos, traumatismos, mastitis bovinas, (111).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.** No deberá emplearse la vía i.v. en pacientes con enfermedad renal preexistente; no deberán administrarse conjuntamente con otros fármacos que produzcan daño renal u ótico, (110).

No usar este fármaco 15 días antes del sacrificio de los animales destinados para el consumo humano, (111).

La valoración previa al uso de la kanamicina deberá hacerse en función de su toxicidad, de la aparición de resistencia y también a la disponibilidad de otros antibióticos más eficaces y menos tóxicos, (110,111).

**VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS.** Aves y especies menores: 0.7 ml a 1 ml por kg de peso vivo. Especies mayores: 1 g por cada 100 kg de peso vivo. Por vía intramuscular profunda, (111).

**PRESENTACIONES.** Kanacil (Productos Veterinarios Nacionales), Kanamix (Lab. Lapisa S.A.), Kanamicin-vrot (Lab. Vrot S.A.), Koptisin (Lab. Chinoin), Mastijet (Lab. Parfarm), Peniseptyl (Lab. Chinoin), Prokan bolos (Productos Veterinarios Nacionales), Trofoseptyl (Lab. Chinoin), (111).

**REACCIONES ADVERSAS.** Reacciones de hipersensibilidad: en estudios con pacientes que recibieron kanamicina por vía intramuscular 15 mg/kg de peso diariamente, se observaron ciertos trastornos posteriores a la terapia experimental que consisten en reacciones máculopapulares, fiebre, eosinofilia, anafilaxia, (36).

Reacciones tóxicas e irritativas. Una de las implicaciones más frecuentes tras la administración de kanamicina, es la relacionada con el bloqueo neuromuscular, que ha sido observado análogamente con otros miembros del grupo aminoglucósidos. Esta actividad es frecuente y poco detectable en algunos pacientes con infecciones complicadas. Sin embargo, en pacientes con enfermedad neuromuscular preexistente, aumenta el margen de toxicidad del fármaco con sus complicaciones posteriores, (101).

La kanamicina es recomendada por vía subcutánea a razón de 11 mg/kg, en dosis fraccionadas cada 12 horas y es usada para el tratamiento en perros con enfermedades tales como cistitis, pielonefritis, sinusitis, traqueitis, neumonía, heridas infectadas, osteomielitis y artritis causadas por microorganismos susceptibles. Sin embargo en los Estados Unidos ha sido útil para usarla en alimentos para animales, la kanamicina también ha sido usada con buen éxito, para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, y en el ganado bovino, además es efectiva contra mastitis y otras condiciones infecciosas. Aunque es necesario aclarar que su uso se ha limitado a casos especiales por sus efectos ototóxicos y nefrotóxicos, (68).

En otros estudios retrospectivos de este fármaco, han sido observados casos clínicos de nefrotoxicidad y hepatotóxi

cidad, cuando se administran dosis altas y prolongadas de kanamicina y estos trastornos se acrecentan cuando existe coma hepático, (86). Como pasa con algunos otros aminoglucósidos (gentamicina, neomicina, estreptomycinina), la acción tóxica del sulfato de kanamicina es directamente en la zona auditiva con cambios vestibulares en la histología del oído. Se ha observado también cambios de los túbulos renales, que se vinculan con nefrotoxicidad, (86). El daño renal se caracteriza por una baja en la filtración de creatinina, oliguria, proteinuria, baja en la gravedad específica urinaria o evidencias de incremento en la retención de nitrógeno (aumento del BUN, NPN o creatinina sérica), (86).

Este fármaco tiene predilección para acumularse en altas concentraciones en los tejidos renales de animales y del hombre, especialmente en las células proximales tubulares del riñón, este es el sitio de desarrollo de la nefrotoxicidad por parte de este fármaco y en general para los demás miembros del grupo de aminoglucósidos, (114). Se ha descrito nefrotoxicidad tubular proximal, en pacientes que recibieron altas dosis de kanamicina por vía parenteral y, en general todos los aminoglucósidos producen daño en los túbulos proximales del riñón, los que pueden ser reversibles e irreversibles, dependiendo de factores como dosis, duración del tratamiento y condición del nefrón en el tiempo de exposición, (85).

Estudios histológicos indican que el efecto tóxico primario de la kanamicina se ejerce sobre las células ciliadas externas, (114). El daño ototóxico en estas células, desarrollan un grado intenso de degeneración; las células de



sostén del órgano de Corti también están lesionadas, (114). Las dosis elevadas del fármaco disminuyen el sodio y aumentan el potasio en la endolinfa. Estos fenómenos sugieren que el antibiótico interfiere con el proceso de transporte activo observado en el caracol. La concentración de kanamicina en los líquidos laberínticos aumenta considerablemente cuando la dosis del antibiótico se eleva ligeramente y se logran valores mayores que los del plasma, (114). Por lo tanto, pueden alcanzarse concentraciones tóxicas en el oído interno, incluso al administrar dosis dentro de límites terapéuticos bajos, (114).

Otro estudio llevado a cabo en ratas, a las cuales se les administró kanamicina en altas dosis por vía intramuscular, desarrollaron un efecto neuromuscular intenso, que fue reversible tras la administración de calcio, (101).

La interacción farmacológica del ácido etacrínico, administrado conjuntamente con kanamicina aumenta el peligro de ototoxicidad, (144).

Trastornos biológicos. Estudios médico clínicos en pacientes humanos que recibieron kanamicina por períodos prolongados y a dosis terapéuticas, se observó sobreinfección por Staph. aureus, Pseudomonas y otras bacterias Grampositivas y Gramnegativas, (25).

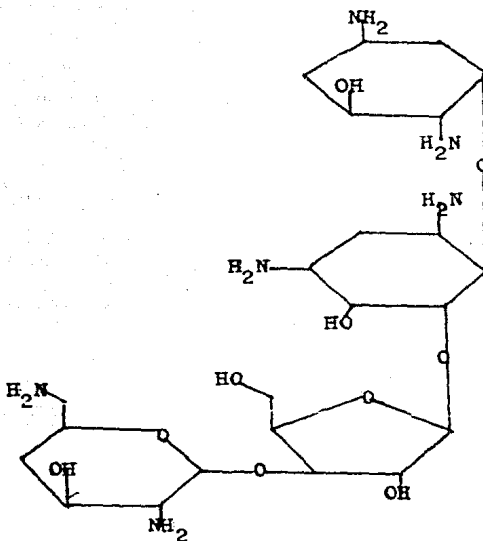
## NEOMICINA.

HISTORIA Y ORIGEN. La neomicina fué descubierta por Waksman en el suelo de Nueva Jersey en 1949, aislandóla del Streptomyces fradiae, y se conocen varios componentes (neomicina A, B, C, D), pero esencialmente consiste en dos componentes biológicamente activos descritos como B y C; y una tercera sustancia denominada neomicina A resultó ser un producto de degradación. La neomicina B es idéntica a un antibiótico descrito bajo el nombre de framicitina, aislada en 1947 de un parche húmedo de la pared de una casa en París Francia, (10,107).

ESTRUCTURA QUIMICA.  $C_{23}H_{46}O_{13}N_6$ . Las neomicinas B y C; consiste cada una de dos componentes: uno es una desaminohexosa, unida a D-ribosa, y está eslabonada al segundo componente que consiste en una diaminohexosa ligada a 2-de<sub>soxiest</sub>reptamina, (69).

Neomicina B y C difieren una de la otra sólo en la desaminohexosa del componente uno. Las preparaciones comerciales son una mezcla de neomicinas B y C, (58,69).

La neomicina A es la neamina (desoxiestreptamina enlazada con 2,6-diamino-2,6-didesoxi-D-glucosa). Las neomicinas B y C son isómeras; cada una contiene neamina y una neobiosamina (D-ribosa unida con una diaminohexosa), (69).

NEOMICINA C

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS. La neomicina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos; se obtiene del Streptomyces fradiae. Es una molécula compuesta por tres azúcares unidos por enlaces glucosídicos a un núcleo central de 2-desoxiestreptamina que se presenta como un polvo blanco amorfo, muy soluble en agua y poco soluble en solventes orgánicos. La neomicina es una sustancia polibásica, hidrosoluble y termoestable que forma sales fácilmente con diversos ácidos, (107,110).

**FARMACOCINETICA.** La neomicina se absorbe poco del trao gastrointestinal y se excreta por el riñon, lo mismo que los demás aminoglucósidos. El producto es eliminado rápidamente por el riñon; del 30 al 50% de una dosis pararental puede descubrirse en la orina. Concentraciones plasmáticas próximas a las que ocurren por la inyección pararental pueden producirse por ingestión de 4 a 8 g diarios en pacientes cirróticos con disfunción renal,(107).

Una dosis oral de 3 g produce una concentración plasmática máxima de solo 1 a 4 mg/ml; en una ingesta diaria total de 10 g durante 3 días, da una concentración sanguínea menor que la de toxicidad sistémica,(89). Aproximadamente el 97% de una dosis oral de neomicina escapa a la absorción y se elimina sin cambio por las heces,(107).

**FARMACODINAMIA.** La neomicina es un antibiótico de amplio espectro, estable en un rango amplio de pH, que no es inactivado por exudados, enzimas o productos de crecimiento bacteriano,(110).

Inhibe por un lado la síntesis proteica a nivel de la subunidad 30S de los ribosomas y, por otro lado, induce lecturas erróneas del RNAm, incorporando aminoácidos incorrectos a la cadena peptídica en crecimiento; sin embargo, el mecanismo de acción bactericida se desconoce,(107,110).

**USOS TERAPEUTICOS.** Es eficaz contra un número de gérmenes gramnegativos que incluyen: E. coli, Enterobacter aerógenes, K. pneumoniae, Pasteurella, Pr. vulgaris, Salmonella, Shigella, Haemphillus influenzae, Neisseria meningitidis, Vibrio cholerae y B. pertusis,(90).

Los microorganismos grampositivos inhibidos son: Bacillus anthracis, Corynebacterium diphtheriae, Staph. aureus, Strep. faecalis, Listeria monocitogenes y M. tuberculosis, Borrelia, L. interrogans (icterohaemorrhagiae) también se suprimen, cepas de Pseudomona aeruginosa, hongos y virus son resistentes a la neomicina, (90,110). Los microorganismos se inhiben a concentraciones de 5 a 10 mcg/ml o menores y este fármaco reduce los niveles plasmáticos de lípidos y colesterol, probablemente como fenómeno secundario a la formación de complejos insolubles con los ácidos biliares y con el colesterol del intestino, (90,110).

INTERACCIONES. Con el ácido etacrínico, furosemida: aumentan ototoxicidad, (78).

Dimenhidrinato: puede enmascarar los síntomas de ototoxicidad, (75).

INDICACIONES. Aplicada tópicamente tiene utilidad en el tratamiento de las infecciones superficiales de la piel causadas por bacterias susceptibles. También es útil en el control de procesos del oído externo y medio, y oculares (blefaritis, conjuntivitis y queratitis), (107,110).

La neomicina se utiliza para esterilizar el intestino en el preoperatorio de la cirugía del colon. Debe señalarse que tiene poca o ninguna acción contra el anaerobio Bacteroides, principal causante de las complicaciones postoperatorias de la cavidad abdominal; otra indicación es en el coma hepático, (110). Se administra neomicina por sonda, en dosis elevadas, con el objeto de disminuir la formación de amonio por las bacterias intestinales, además está indicado

en las diarreas por gastroenteritis o enterocolitis ya fuere como fármaco único o asociado con sulfas, (107,111).

En especies de animales mayores se utiliza en casos de: neumonía, bronquitis, pleuresía, pasteuriosis, gubarro, mastitis sistémica aguda, metritis, (111). En especies menores se utiliza en: neumonía, bronquitis, amigdalitis, abscesos, dermatitis pustular, complicaciones bacterianas en moquillo, hepatitis y en infecciones secundarias y panleucopenia felina. Está indicado para: prevención y tratamiento de la enfermedad crónica respiratoria, causada por gérmenes de asociación así como en la tifoidea, paratifoidea, cresta azul y enteritis bacteriana, (111). En cerdos para: prevención y tratamiento de enteritis infecciosas, salmonelosis, enteritis asociadas con E. coli, (107,111).

En algunas ocasiones este fármaco se ha empleado en el tratamiento de concentraciones sanguíneas elevadas de colesterol, (107).

Disponible en combinación con polimixina B como irrigante vesical. El paciente deberá mantenerse bien hidratado durante el tratamiento con este fármaco para evitar la irritación química en los túbulos renales, (107,110).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.** Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la neomicina y a otros aminoglucósidos, así como en aquellos con insuficiencia renal y obstrucción intestinal. El uso de la neomicina conjuntamente con otros aminoglucósidos (estreptomina, kanamicina, gentamicina), ya que incrementan el riesgo de toxicidad, (107).

Uno de los efectos más importantes que resulta de la administración oral de la neomicina son: fallas en la absorción intestinal y sobreinfección,(110). En el hombre el fármaco produce un moderado síndrome de mala absorción para diversas sustancias como: proteínas, colesterol, carotenos, glucosa, lactosa, calcio, vit. B-12, hierro; además produce cambios morfológicos de las vellocidades intestinales, precipita sales biliares dentro del lumen del intestino, reduce la actividad de la lactasa intestinal, bajas concentraciones plasmáticas de colesterol y en los pacientes sensibles a este fármaco pueden existir reacciones cruzadas con otros aminoglucósidos; también es posible la sobreinfección por levaduras,(90).

En la mayoría de presentaciones comerciales de neomicina está asociada a otros fármacos; por ello es recomendable el uso de aquellas formulaciones con menor número de ingredientes,(90).

En medicina veterinaria, no usar este fármaco 5 días antes del sacrificio de los animales destinados para consumo humano; y generalmente se asocia con otros fármacos antimicrobianos como: lincomicina, gentamicina, penicilina, etc., por lo que las precauciones y contraindicaciones se hacen extensivas a los otros componentes en particular,(90,111).

VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS. Bovinos, equinos, ovinos y porcinos: 2-4 mg/kg por vía i.m. o i.v. cada 8-12 horas. Ferros y gatos: 10 mg/kg/día, en dosis fraccionadas cada 6-8 horas por vía i.m. o vía i.v.,(111).

Administrada en bebida:

1. Estimar el peso en kg a tratar.
2. Basándose en una dosis de 10 mg de actividad de neomicina por kg de peso, estimar la cantidad a utilizarse.
3. Disolver la cantidad adecuada del fármaco en el agua de bebida que se consuma en un día (12 a 24 horas).
4. Mezclar 100 a 200 g de actividad de neomicina (200 a 400 g del fármaco por tonelada de alimento terminado), (111).

PRESENTACIONES. Bonase (Lab. Dayton S.A.), Colmin (Lab. Parfarm S.A.), Cortimex (Lab. Syntex S.A.), Diacin (Lab. Loeffler), Diarrefin (Lab. Sanfer), Diarrevet (Lab. Lavecav S.A.), Flomastin (Lab. Fiori S.A.), Kanamix (Lab. Lapisa, S.A.), Kandone (Lab. Brovel S.A.), Kaosulin (Lab. Syntex S.A.), Lincocin-forte (Lab. Tuco), Mamitrol fuerte (Lab. Trianon), Mastex (Lab. Syntex S.A.), Mastibiotic (Lab. Brovel S.A.), Mastitar (Lab. Serva S.A.), Neomfo (Lab. Squibb), Neomastil (Lab. Loeffler), Neomix inyectable (Lab. Tuco), Neomix polvo soluble (Lab. Tuco), Neo-terramicina polvo soluble super concentrado (Lab. Pfizer), Neo-terramix (Lab. Pfizer), Pentabiotic (Lab. Veterinarios Nacionales, S.A.), Predef 2X (Lab. Tuco), Prontaformo b-los uterinos (Lab. Parfarm), Rhodilac (Lab. Rhone-Poulenc), Terramicina con neomicina (Lab. Pfizer), (111).



REACCIONES ADVERSAS. Reacciones de hipersensibilidad: han sido reportados 14 casos de alérgia por contacto (dermatitis), en pacientes humanos tras la administración tópica de sulfato de neomicina, por periodos prolongados de infecciones en la piel,(74). Cuando se administra este fármaco en forma tópica o por vía parenteral, también se ha observado erupción cutánea, aunque realmente no es tan frecuenta como el signo anterior,(36).

Reacciones tóxicas e irritativas. El aminoglucósido neomicina tiene un espectro más reducido que la gentamicina y esto es también en sus efectos tóxicos. Su farmacocinética es similar aunque existe una variación individual en la fracción absorbida después de una inyección intramuscular. En hembras recién paridas a las cuales se les administró dosis de 2.25 o 4.5 mg/kg de peso corporal por vía intramuscular durante 2 días, causó nefrototoxicosis y ototoxicosis que evolucionó hacia una sordera que fué irreversible en la mayoría de los casos,(27).

En equinos la dosis comunmente usada es de 4.4 mg/kg de peso corporal, administrada en 2 o 3 aplicaciones diariamente por vía intramuscular, ocasionó dolor en el sitio de la inyección y administrada intravenosamente ocasionó flebitis en el sitio de la inyección, los reportes de ototoxicidad en esta especie no han sido bien documentados cuando la posología es similar a la anterior,(27).

Este fármaco ha sido comunmente usado en combinación con otros antimicrobianos aminoglucósidos por vía parenteral, y se ha observado un efecto nefrotóxico y ototóxico potencializado con la acción de ambos fármacos, los trastornos por el efecto potencializado han aparecido más rá-

pidamente que si se usara un solo fármaco,(63). Dosis altas de neomicina administradas a babuinos, se ha observado que ocasiona una baja en la contracción miocárdica y se relaciona con una alteración en la función del calcio en ese sitio,(63).

Estudios comparativos de concentraciones de neomicina en el interior del oído, aplicada por medio de técnicas especiales en diferentes partes del órgano, demostraron en los conejillos de indias, un claro daño coclear, pérdida del equilibrio, pérdida paulatina de la audición y en general se observaron trastornos de ototoxicidad bajo la administración de este fármaco,(121). Asimismo ha sido observado por estudios científicos, una pérdida de la audición en pacientes con función renal normal después de la aplicación tópica del fármaco o de lavado de heridas cuando se usa el fármaco a una concentración de 0.5%,(121).

Otros estudios realizados sobre este fármaco indican que dosis administradas de neomicina cada 8 horas en vacas y a una posología de 2.25 a 4.5 mg/kg de peso corporal intramuscularmente, causan nefrotoxicidad y ototoxicidad con resultados muchas veces mortales,(27).

Estudios científicos llevados a cabo en 4 especies de primates, buhos (*Actus trivirgatus*), ardillas (*Saimiri sciureus*) y monos rhesus (*Maca mulata*), quienes fueron anestesiados en el proceso científico con pentobarbital sódico y a los cuales se les administró conjuntamente neomicina-estreptomina, desarrollaron efectos cardiovasculares depresivos, depresión en la fuerza de contracción miocárdica, arresto cardiaco, inhibición en la contracción del músculo liso de las arterias. Estos trastornos fueron reversibles

y los pacientes recuperaron su capacidad cardiovascular normal tras la administración de calcio por vía intravenosa, (63). También es sabido que los antibióticos aminoglucosidos, afectan directamente la resistencia periférica vascular y causan vasodilatación, (63).

Estudios realizados en diferentes especies animales in vitro, indican que los efectos vasculares mediados por estos fármacos, se debe a una inhibición del calcio dependiente de las funciones contractiles de el músculo liso de las arterias. Recientemente, esto ha sugerido que los efectos cardiacos depresivos por parte de estos fármacos, se debe a una alteración en la función del calcio. Una rápida administración de calcio, antagoniza la baja disminución en la fuerza de contracción miocardiaca inducida por dosis altas del fármaco (neomicina), en babuinos, (63).

Ha sido observado un bloqueo neuromuscular en monos ardilla tras la administración de neomicina, cuando previamente fueron anesteciados con pentobarbital sódico, así como otros efectos adicionales observados incluyen disnea y apnea, que normalmente fueron reversibles tras la administración posterior de borogluconato de calcio, (12).

Efectos biológicos. Se ha comprobado por estudios científicos en ratas que la neomicina produce necrosis de las células de las criptas intestinales y como a ese nivel se lleva a cabo la síntesis de colesterol, ello explicaría el efecto (disminución neta de la concentración plasmática del colesterol). Esto sin proporción alguna con la mala absorción moderada que se produce, así se han utilizado pequeñas dosis del fármaco por largo tiempo para lograr este fin, (33). Además en el hombre, el fármaco ha demostrado pro-

ducir un síndrome de mala absorción para una variedad amplia de sustancias que incluyen grasas, proteínas, colesterol, carotenos, glucosa, lactosa, sodio, potasio, cianocobalamina y hierro. Se ha demostrado que este efecto puede desarrollarse con dosis de 3 g del fármaco diariamente y se exagera el efecto adverso si se aumenta paulatinamente la dosis del mismo, (33).

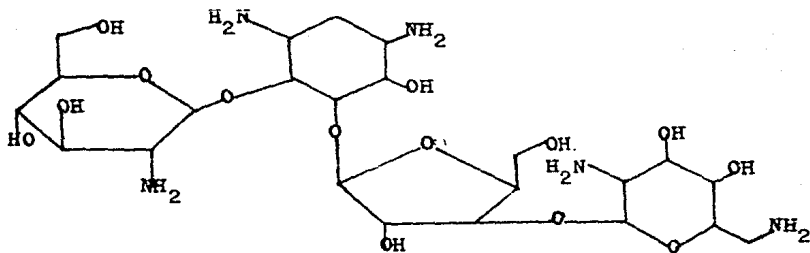
Una circunstancia patológica que ha mermado su uso por parte del personal médico es la aparición de enterocolitis estafilocócica aguda cuando el fármaco es administrado por vía oral, (36).

Otro trastorno observado en pacientes humanos que tiene vinculación directa con la administración de neomicina por vía oral, es relacionado con la aparición de gran proliferación de levaduras en la luz intestinal que ocasionalmente va precedido de diarrea u otros síntomas, (103).

## PAROMOMICINA

**HISTORIA Y ORIGEN.** La paromomicina es un antibiótico glucosídico aislado de cultivos de Streptomyces catenuale y S. paramonycinus, (58).

**ESTRUCTURA QUIMICA.**  $C_{23}H_{45}O_{14}N_5$ . Su nombre químico es el siguiente: O-2,6-diamino-2,6-dideoxi-B-L-idopirangil-(1-3)-O-B-D-ribofuranosil-(1-5)-O-2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosil-(1-4)-2-desoxiestreptamina, (58,90).



**PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.** La paromomicina es una sustancia blanca, amorfa, higroscópica, soluble en agua, soluciones acuosas al 3%, tiene un pH de 5-7.5, (44,58).

**FARMACOCINETICA.** Se absorbe poco a través del tracto gastrointestinal y esta propiedad es aprovechada para combatir localmente a los parásitos (Entamoeba histolytica) susceptibles a nivel de la luz intestinal, sin embargo, se pueden absorber pequeñas cantidades en presencia de lesiones ulcerativas del intestino así como en condiciones de motilidad aumentada en este caso la porción absorbida se elimina lentamente y sin cambio a través del riñon pero la mayor parte de este antibiótico se elimina por las heces fecales, (44,58).

**FARMACODINAMIA.** Este antibiótico es obtenido del Streptomyces romosus, pertenece a un grupo de antibióticos denominados aminoglucoósidos, que como su nombre lo indica contienen en su molécula grupos amino y azúcares, éstos últimos de bajo peso molecular, (44).

La paromomicina está compuesta por glucosamina y un disacárido unido a un derivado del grupo inositol. Este fármaco ha demostrado ser más activo a pH alcalino, (107).

La paromomicina inhibe, por un lado la síntesis proteica a nivel de la subunidad 30S de los ribosomas y, por otro lado, induce lecturas erróneas del RNAm, incorporando aminoácidos incorrectos a la cadena peptídica en crecimiento, (44).

**USOS TERAPEUTICOS.** La paromomicina combate prácticamente a todas las bacterias Gramnegativas del intestino, salvo a Pseudomona aeruginosa, pero además es el antibiótico único con actividad antiamibiana intrainestinal, pues los otros antibióticos como las tetraciclinas o eritromici-

nas combaten a la amiba en forma indirecta inhibiéndola a la flora comensal del trofozoíto, en la luz intestinal, además la paromomicina ha demostrado ser eficaz contra la teniasis, (44,107).

INTERACCIONES. Sin interacciones importantes, (78).

INDICACIONES. Este antibiótico se emplea para el tratamiento de la enteritis, disentería bacilar aguda; como pretratamiento para reducir la flora bacteriana intestinal en intervenciones quirúrgicas; se ha utilizado también en el coma hepático con la idea de abatir la actividad de la flora intestinal productora de amoníaco que agraba a la encefalopatía hepática, (44).

En medicina veterinaria tiene un amplio campo de actividad antibacteriana, en enfermedades como: mastitis bovina subaguda, aguda y crónica. En el aparato respiratorio: bronconeumonía, neumonías, bronquitis, abscesos pulmonares, plauritis, traqueítis, faringitis y laringitis. Aparato digestivo: enteritis necrótica superficial, enteritis manifestadas por diferentes tipos de diarreas infecciosas (mucosas, sanguinolentas, fétidas, semisólidas, acuosas).

Aparato urogenital: metritis, cervicitis, vaginitis, pielitis, uretritis, cistitis, infecciones testiculares y del prepucio, castración, puerperales, aborto séptico, (44,69).

Infecciones generalizadas como: estafilococos resistentes por gérmenes grampositivos y gramnegativos, septicemias y peritonitis. Infecciones localizadas como: fracturas infectadas, abscesos, (44,69).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.** La paromomicina es tá contraindicada en pacientes con alteraciones de la función renal, lesiones ulcerativas del intestino, en amibiasis intestinal con ulceraciones graves y obstrucción intestinal. Este antibiótico puede producir diarrea por superinfección provocada por microorganismos no susceptibles, (44,69). Antes de administrar el fármaco deberá investigarse si hay antecedentes de hipersensibilidad, (44).

Deberá evitarse las dosis altas y la terapéutica prolongada. No utilizar este fármaco 30 días antes del sacrificio de animales destinados para el consumo humano, ni la leche procedente de animales tratados con este fármaco, hasta 5 días después de la última aplicación, (44,69).

**VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS.** Bovinos, 1 jeringa en el cuarto de la ubre afectada después de una ordeña incompleta, aplicar un masaje de la ubre afectada después de una ordeña incompleta, aplicar un masaje de la ubre de abajo hacia arriba para tener mejor difusión del fármaco, repetir la dosis a las 24 horas. Por vía parenteral en grandes especies: 10 mg/kg. Especies medianas: 10 a 15 mg/kg, especies pequeñas: 10 a 20 mg/kg, (111).

**PRESENTACIONES.** Farminosidin-V intramamario (Lab. Farmitalia Carlo Erba, S.A.), Farminosidin-V inyectable (Lab. Farmitalia Carlo Erba, S.A.), (111).

**REACCIONES ADVERSAS.** Reacciones de hipersensibilidad: pacientes humanos que recibieron dosis terapéuticas de 25 mg/kg de peso y por día, administrada por vía bucal en va-



rias tomas con las comidas, durante un período de cinco a siete días, desarrollaron eritema, exantema, prurito, sensación de quemadura gástrica y calambres abdominales,(36).

Reacciones tóxicas e irritativas. Han sido comunicadas reacciones nefrotóxicas, ototóxicas y neurotóxicas en pacientes humanos quienes recibieron el fármaco en dosis habituales de 4 g en dosis divididas durante 1 hora por varios días en adultos y 75 mg/kg en los infantes,(125,146).

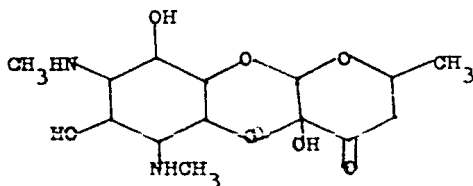
Otros reportes indican hasta ahora, que la paromomicina durante los días de tratamiento ocasiona trastornos gastrointestinales, irritación gástrica y diarrea,(50). Trastornos hematológicos como eosinofilia han sido reportados cuando el fármaco se administra por períodos prolongados y a dosis terapéuticas,(146).

Alteraciones biológicas en el paciente. Se ha reportado el crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles, tras la administración de la paromomicina a razón de 66 mg/kg por día,(36).

## ESPECTINOMICINA.

**HISTORIA Y ORIGEN.** La espectinomicina es producida por el Streptomyces spectralibis, S. flavopersicus y posteriormente por S. hygroscopicus var. sagamiensis, (58,90). La molécula del antibiótico es un glicósido, pero no es técnicamente un aminoglucósido, (58).

**ESTRUCTURA QUIMICA.**  $C_{14}H_{24}O_7N_2$ . El fármaco es un aminociclitol; su fórmula estructural es la siguiente:



**PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.** El antibiótico anhidro es un polvo amorfo, pero cuando cristaliza en  $(CH_3)_2CO-H_2O$  forma cristales incoloros del hexahidrato. El sulfato cristaliza en  $(CH_3)_2-CO-H_2O$  con p.f.  $185^{\circ}C$  (descomposición, seco).

La hidrólisis ácida da lugar a actinamina,  $C_8H_{18}O_4N_2$ , (58).

**FARMACOCINETICA.** La espectinomicina se absorbe rápidamente después de la inyección intramuscular. Una sola dosis de 2 g produce concentraciones plasmáticas máximas de 100 mg/ml. Ocho horas después de la inyección de 2 o 4 g,

las concentraciones plasmáticas son de 15 mg o 30 mg/ml, respectivamente,(58,90). El fármaco no se une mayormente a las proteínas plasmáticas. La espectinomicina se excreta biológicamente activa por la orina; toda la dosis administrada se recupera 48 horas después de la inyección,(58).

**FARMACODINAMIA.** La espectinomicina inhibe selectivamente la síntesis de proteínas en bacterias gramnegativas, este antibiótico se une a la subunidad ribosomal 30S y actúa sobre ella. Esta acción presenta semejanza con la de los aminoglucósidos, pero la espectinomicina no es bactericida, ni causa lectura errónea de polirribonucleótidos,(58). Alto grado de resistencia bacteriana puede desarrollarse a consecuencia de la mutación,(90).

**USOS TERAPEUTICOS.** La espectinomicina es activa contra muchas especies bacterianas Gramnegativas y Grampositivas, pero es inferior a otros fármacos a los que otros microorganismos son susceptibles, inhibe la mayoría de cepas de Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella y Staphylococcus epidermidis. Sin embargo, inhibe fácilmente gonococos en concentraciones producidas en el plasma por la administración de las dosis recomendadas,(58,90).

**INTERACCIONES.** Sin interacciones importantes,(78).

**INDICACIONES.** La espectinomicina se usa contra infecciones por microorganismos Gramnegativos y Grampositivos, esencialmente es útil contra Enterobacter, E. coli, Kleb-

siella y Staph. epidermidis, (58,111). Asociado con lincomicina tiene un gran campo de acción en contra de microorganismos susceptibles como en la prevención y tratamiento de disentería porcina, salmonelosis, enteritis asociada con E. coli, neumonía micoplasmica, neumonía bacteriana, erisipela y artritis infecciosa, onfaloflebitis, (58).

En aves está indicada para la prevención y tratamiento de la E.R.C. (enfermedad crónica respiratoria) de los pollos de engorda, pura (causada por mycoplasmas) o complicada (por bacterias secundarias). En ausencia de enfermedad, para incrementar ganancia de peso y mejorar la conversión alimenticia, (58,111).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.** La espectinomicina en una sola inyección intramuscular produce pocos efectos indeseables significativos. Urticaria, escalofríos y fiebre se han notado después de dosis únicas. La inyección puede ser dolorosa, (21).

No debe administrarse el fármaco a pacientes que demuestren hipersensibilidad, ni aquellos con daño hepático y renal. No se conocen casos de ototoxicidad y nefrototoxicidad, (10.110). No usar este fármaco 24 horas antes del sacrificio de los animales destinados para el consumo humano, (111).

**VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS.** El fármaco en el medio comercial generalmente se halla asociado a lincomicina base y benzoato de sodio, (111).

**Aves.** Tratamiento preventivo: al recibir al pollito se dosificará a razón de 150 mg por kg de peso vivo, diluyendo

0.5 g de actividad antibiótica en 1 litro de agua, una vez consumida esta se le administrará agua a libre acceso; esta operación se hace durante 3 días. Para dosificar en tre la tercera u cuarta semana de edad o durante la vacunación se utilizarán 50 mg por kg de peso vivo, diluyendo 0.5 g de actividad antibiótica en un litro de agua durante 1 día; una vez consumida ésta se le administrará agua a libre acceso, (111).

**Tratamiento curativo:** adicionar el contenido del envase (160 g) en 200 litros de agua de bebida y administrar durante 5 a 7 días. El tratamiento deberá iniciarse a los primeros síntomas de la enfermedad, (111).

**Cerdos:** 1 ml/10 kg. Administrar por vía intramuscular una vez durante los tres primeros días de edad; repetir a los 15 días de edad. En brotes de la enfermedad administrar la dosis recomendada cada 12 a 24 horas durante 5 a 7 días, (111).

En agua de bebida en situaciones de stress durante 3 a 5 días o en brotes de enfermedad durante 5 a 7 días, (111).

Mezclado en el alimento administrar a razón de 1 kg por tonelada de alimento, desde el primer alimento que consuman los cerdos hasta que éstos alcancen un peso de 60 kg, (111).

**PRESENTACIONES.** Lincoporcín inyectable (Lab. Tuco), Lincoporcín polvo soluble (Lab. Tuco), Lincoporcín premezcla (Lab. Tuco), Linco-spectin (Lab. Tuco), (111).

**REACCIONES ADVERSAS.** Reacciones de hipersensibilidad: han sido observadas tras la administración de dosis simples

(2 g) por vía intramuscular en pacientes humanos los siguientes trastornos: reacciones de tipo eruptivo, urticaria, fiebre y nauseas, (17,36). No han sido definidos con claridad los casos de anafilaxis posteriores al uso del fármaco, (17).

Reacciones tóxicas e irritativas. Pacientes que han recibido dosis únicas o prolongadas de este fármaco a dosis terapéuticas han reportado dolor intenso en el sitio de inyección del antimicrobiano, (36,119).

Estudios realizados posteriormente al uso de este fármaco en pacientes humanos voluntarios, durante ensayos clínicos de espectinomicina se han observado algunos cambios de los valores de laboratorio después de dosis múltiples que incluyen baja concentración de hemoglobina, hematocrito y filtración de creatinina; aumento de la fosfatasa alcalina y transaminasa glutámico pirúvica en el suero, (119).

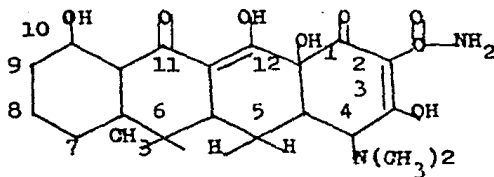
Se ha observado una disminución de volumen de orina, aclaramiento de creatinina en sangre, que han sido signos sugestivos de daño renal, (108,119).

## TETRACICLINAS

**HISTORIA Y ORIGEN.** Desde 1945, cuando Benjamín Duggan, trabajando con cepas de Streptomyces aureofaciens, obtuvo el aislamiento de una de valor terapéutico (aureomicina), se suceden nuevos descubrimientos de antibióticos similares en su origen y sus efectos, reunidos todos con el nombre de tetraciclinas, (107).

El desarrollo de las tetraciclinas antibióticas fué el resultado de una selección sistemática de muestras recogidas en muchas partes del mundo en busca de microorganismos productores de antibióticos. El primero de estos compuestos, la clortetraciclina, se introdujo en 1948; dos años después se conoció la oxitetraciclina. La elucidación de la estructura química de estos agentes confirmó su semejanza y sirvió de base para la producción de un tercer miembro de este grupo, la tetraciclina, en 1952. En 1957 se desarrolló una nueva familia de tetraciclinas, caracterizadas químicamente por la ausencia del grupo  $\text{CH}_3$  unido al anillo, presente en las otras. Una de ellas la demetilclortetraciclina, que luego recibió el nombre oficial de demeclociclina, se incorporó al uso general en 1959. La metaciclina un derivado de la oxitetraciclina, se introdujo en 1961, la doxiciclina en 1966 y la minociclina en 1972. Poco después de su desarrollo inicial, se comprobó que las tetraciclinas eran muy eficaces contra las rickettsias, muchas bacterias grampositivas y gramnegativas y los agentes responsables del linfogranuloma venéreo, la conjuntivitis por inclusión y la psitacosis, por lo que se les consideró antibióticos de amplio espectro. Al comprobarse su actividad antimicrobiana

## TETRACICLINAS.



Análogo	Sustituyente(s)	Posición(es)
Clortetraciclina	-Cl	(7)
Oxitetraciclina	-OH, -H	(5)
Demeclociclina	-OH, -H; Cl	(6,7)
Metaciclina	-OH, -H; =CH <sub>2</sub>	(5,6)
Doxiciclina	-OH, -H; -CH <sub>3</sub> , -H	(5,6)
Minociclina	-H, -H; -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(6,7)



erobiana in vitro, su efectividad en las infecciones experimentales y sus propiedades farmacológicas, así las tetraciclina comenzaron a usarse ampliamente en la terapéutica antimicrobiana en animales y en seres humanos, (90).

El término genérico tetraciclina describe a todo el grupo. Algunos médicos afirman que una tetraciclina es mejor desde el punto de vista clínico que otras, pero los compuestos principales son semejantes, esencialmente, y muestran sólo mínimas diferencias en cuanto a su estabilidad en ácido, grado o rapidez de absorción, magnitud del nivel tisular, rapidez de eliminación o grado de toxicidad; los matices propios de tolerancia o cualidades fisicoquímicas, estabilidad o vías de administración, serán consignados someramente porque no constituyen un elemento diferencial significativo, (90,107).

La clortetraciclina y la oxitetraciclina son elaboradas por el Streptomyces aureofaciens y Streptomyces rimosus, respectivamente. Los antibióticos se producen en caldo de fermentación en tanque profundo. La tetraciclina se produce semisintéticamente con clortetraciclina; también se ha obtenido de una especie de Streptomyces. La demecociclina es el producto de un mutante de la cepa de Streptomyces aureofaciens de la que se obtuvo por primera vez la clortetraciclina. Metaciclina, doxiciclina, minociclina son derivados semisintéticos, (90).

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS. Las bases cristalinas son compuestos ligeramente amarillos, inodoros y un poco amargos. Son poco solubles en agua a pH 7 (0.25 a 0.5 mg/ml) pero forman sales y clorhidratos solubles. Aunque las ba-

ses y los clorhidratos son muy estables en forma de polvo seco, casi todos estos agentes pierden actividad con relativa rapidez cuando estan en solución,(90).

FARMACOCINETICA. Todas las tetraciclinas se absorben en el aparato digestivo, pero a diferencia del cloramfenicol, su absorción no es completa,(69). Las tetraciclinas se fijan a las proteínas de la sangre y son inactivadas en distinto porcentaje. La escala de fijación varía del 25 al 60% según el tipo de tetraciclina correspondiendo el mayor porcentaje a clortetraciclina y dimetilclortetraciclina,(107).

El efecto terapéutico, disminuído por la fijación a las proteínas, puede reducirse aún más según el pH del medio,(69). El medio alcalino no lo favorece. El mejor efecto se obtiene con pH entre 6.1 y 6.6 y son dos factores que previenen su absorción: primero, las soluciones muy ácidas formadas por los clorhidratos tienden a precipitar en medio neutro o alcalino, y segundo, las tetraciclinas se combinan con iones bivalentes tales como calcio y hierro cuando ya no son absorbidos. La dificultad puede ser obvia en parte, en el caso del calcio, mediante la administración de tetraciclinas en cápsulas que contienen hexametafosfato sódico, el cual se combina con el calcio impidiendo que se enlace con la tetraciclina. También se ha empleado ácido cítrico con esa finalidad, pero posee la desventaja que vuelve al antibiótico menos estable y puede producir una preparación tóxica,(69).

Ciertos metaloides, como el calcio y el magnesio, se acoplan a las tetraciclinas formando complejos: los quelatos,

que las inactivan. Estos componentes pueden ser la causa de ineficacia cuando forman parte en la composición de cápsulas,(107).

La eliminación de las tetraciclinas se hace por filtración glomerular, pero en pacientes con déficit funcional renal la eliminación es muy lenta, la cual eleva la concentración sanguínea y puede provocar fenómenos tóxicos. De esto surge la importancia de la dosificación en pacientes con alteraciones renales y específicamente en pacientes oligúricos. La difusión en distintos parénquimas y líquidos es diferente. Se destaca la concentración en hígado, riñón, bazo y pulmón,(11,76). Con el sistema óseo tiene particular afinidad, donde puede acumularse. Lo mismo sucede en lactantes y niños menores, en quienes el depósito de tetraciclina es causa de una coloración amarilla y más tarde amarronada,(107).

En útero y vagina, tiene buenas concentraciones. Especial interés reviste la difusión en la bilis, donde se observa en cantidad apreciable con valor terapéutico, pero esto sucede si el funcionamiento del hígado es normal,(69).

Las tetraciclinas tienen difusión intracelular. Es una importante cualidad, porque al penetrar dentro de los leucocitos y macrófagos pueden atacar a los microorganismos acantonados,(107). Las concentraciones que se obtienen en líquido cefalorraquídeo son alrededor de la quinta parte de las obtenidas en sangre, y estos fármacos también atraviesan la barrera placentaria para dar alrededor de la mitad de la cifra en sangre materna al feto,(69). En las heces se encuentran importantes cantidades que llegan por la bilis o proceden directamente de la administración por vía oral y la

presencia de tetraciclina en elevada cantidad en las heces tiene importancia clínica para explicar trastornos de la flora intestinal y su repercusión orgánica, (69,107).

**FARMACODINAMIA.** El sitio de acción de las tetraciclinas es el ribosoma bacteriano, pero dos procesos por lo menos parecen ser necesarios para que estos antibióticos ganen acceso a los ribosomas de las bacterias gramnegativas, (90). El primero es la difusión pasiva a través de los poros hidrófilicos de la membrana celular externa. Estas estructuras se han localizado específicamente dentro de la proteína. La minociclina y quizá la tetraciclina son más lipofílicas que otros análogos y directamente a través de la capa doble de lípidos, segundo proceso que incluye un sistema de transporte dependiente de la energía que bombea todas las tetraciclinas a través de la membrana citoplasmática. Este transporte puede requerir un portador proteínico, (90). Aunque la permeabilización de las bacterias grampositivas por estos fármacos se conoce menos, también se requiere un sistema dependiente de energía. Es cierto que las tetraciclinas ganan acceso a la célula bacteriana inhibiendo la síntesis de proteínas y lo mismo que los aminoglicósidos se ligan específicamente a los ribosomas bacterianos, (90,107). Parece impedir el acceso del aminoacil RNAt al receptor del complejo RNAm-ribosoma. Esto evita la colocación de aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento, (11). Solo una pequeña parte de el fármaco se une irreversiblemente, y los efectos inhibitorios de las tetraciclinas pueden revertirse con lavajes. Por tanto, es probable que el antibiótico reversiblemente unido sea responsable de la

acción antibacteriana. Estos compuestos también deterioran la síntesis de proteínas en las células de los mamíferos, en las concentraciones altas, pero las células del huésped no poseen el sistema de transporte activo que se encuentra en las bacterias. Las tetraciclinas, incluso en concentraciones subinhibitorias, reducen la capacidad de E. coli para adherirse a las células epiteliales de los mamíferos in vitro, (11,110).

Es conveniente señalar que la resistencia a las tetraciclinas producida in vitro aparece lentamente en forma gradual por etapas, similar a la observada con la penicilina, (107). Los microorganismos que se han hecho insensibles a una tetraciclina muestran con frecuencia resistencia a otras. Los bacilos gramnegativos resistentes a la tetraciclina muestran insensibilidad moderada a grande al cloramfenicol, (107).

La resistencia a las tetraciclinas en E. coli y probablemente en otras especies bacterianas está mediada por un plásmido y es un rasgo inducible, es decir que las bacterias se hacen resistentes sólo después de la exposición al fármaco, (9,42). Los plásmidos que imparten resistencia contienen información genética para numerosas proteínas que parecen afectar el transporte de el fármaco al interior de la célula. En E. Coli por lo menos una de estas proteínas se ha localizado en la membrana citoplasmática, en donde puede interferir en la acumulación dependiente de la energía de la tetraciclina, (9).

USOS TERAPEUTICOS. Los microorganismos comunmente afectados por las tetraciclinas son: Actinobacillus mallei, Actinomyces israeli, Enterobacter aerógenes, Bacillus anthracis, Bacteroides spp, Ballantidium coli, Borrelia recurrentis, Brucellae spp, Chlamydea (Bedsonia), Vibrio cholera, Calymmatobacterium granulomatis, Clostridium perfringes, Clostridium tetani, E. coli, Entamoeba histolytica, Haemophilus duceyi, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Leptospira icterohemorrhagiae, Listeria monocytogenes, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella pestis, Pasteurella tularensis, pseudomona pseudomallei, Rickettsiae, Salmonellae, Shigellae, Staphylococcus aureus, Streptococci, Treponema pallidum, Treponema pertenue; además inhibe el crecimiento de la Entamoeba histolytica, (11,110).

INTERACCIONES. Antiácidos (incluso  $\text{NaHCO}_3$ ), laxantes que contengan aluminio, calcio y magnesio; alimento, leche y otros productos lácteos: disminuyen la absorción del antibiótico, (78). Adminístrese el fármaco una hora antes o 2 horas después de cualquiera de los fármacos relacionados con la estructura de las tetraciclinas, (78).

El sulfato ferroso y otros derivados de hierro y zinc: reducen la absorción del antibiótico, (75).

Metoxifluorano: puede originar nefrotoxicidad en presencia de las tetraciclinas, (78).

Fenobarbital, carbamacepina, alcohol: disminuyen el efecto del antibiótico, (78).

INDICACIONES. Las tetraciclinas son los más típicos antibióticos de "amplio espectro". Son efectivas contra una variedad grande de microorganismos y, por esta razón, se usan a menudo indiscriminadamente. Las tetraciclinas son los fármacos de elección en infecciones por Mycoplasma pneumoniae o Clamidae y Rickettsiae. Son útiles en las infecciones bacterianas mixtas relacionadas con las vías respiratorias, especialmente sinusitis y bronquitis,(9).

Pueden ser empleadas en muchas infecciones de bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo cólera, siempre y cuando el microorganismo sea susceptible,(9,38).

No se usarán las tetraciclinas en infecciones sensibles a antibióticos con espectro más estrecho debido a los peligros de superinfección,(38). Sin embargo, hay numerosos padecimientos para los cuales son superiores a otros antibióticos, ya que son los fármacos de elección contra la brucelosis, tularemia, fiebre recurrente, tifo y otras infecciones por rickettsias,(38,110).

Las tetraciclinas se han usado ampliamente para el tratamiento de enfermedades infecciosas y como aditivos en el alimento para animales con el fin de aumentar su crecimiento,(90). Su modo de acción habitual es de tipo bacteriostático, noción importante para el manejo de múltiples procesos clínicos, la bacteriostasis debe persistir el tiempo necesario para que el organismo desarrolle la inmunogénesis en conexión con la etiología del proceso. Los anticuerpos específicos requieren un período mínimo para formarse y entrar en circulación; por lo tanto el antibiótico deberá administrarse durante todo ese lapso,(90).

El empleo de estos fármacos en medicina veterinaria es muy amplio y las indicaciones para las diferentes especies son las siguientes: ganado bovino; para el tratamiento de anaplasmosis, neumonía, leptospirosis, infecciones de los recién nacidos, artritis infecciosa, necrobacilosis, actinobacilosis, mastitis, metritis, edema maligno, ántrax, piroplasmosis, infecciones puerperales, vibriosis, trastornos gastroentéricos crónicos, condiciones febriles causadas por traumatismos, retención placentaria, (111).

Ganado porcino: para el tratamiento de la neumonía enzoótica, infecciones respiratorias, leptospirosis, erisipela, mastitis sistémica, artritis infecciosa e infecciones por heridas expuestas, como castraciones. En la prevención y control de la septicemia hemorrágica, síndrome M.M.A. (metritis, mastitis, agalactea) en hembras reproductoras, infecciones postoperatorias, infecciones por microorganismos anaerobios, (107,111).

Ganado ovino y caprino: para el tratamiento de la neumonía infecciosa, aborto enzoótico (bedsoniasis), pierna negra, gabarro, mastitis sistémica, artritis infecciosa, heridas infectadas, en la prevención y control de infecciones posteriores al parto, (111).

Equinos: en el tratamiento de infecciones respiratorias, septicemia hemorrágica, heridas infectadas y en general para infecciones causadas por gérmenes sensibles a las tetraciclinas, (111).

Aves: para el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles a las tetraciclinas o para la prevención de enfermedades adicionada en el agua de bebida, como promotor del crecimiento, (107,111).



**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.** Están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de las tetraciclinas, en pacientes con insuficiencia hepática y renal, en casos de proliferación excesiva de microorganismos no sensibles. Se debe tener cuidado de no administrar conjuntamente tetraciclinas y penicilinas para que no interfieran en la acción bactericida de éstas y no se debe administrar conjuntamente con antiácidos que contengan aluminio, calcio o magnesio. En los pacientes que están recibiendo tratamiento con oxitetraciclina no se deben exponer al sol por sus efectos fototóxicos,(110).

Las tetraciclinas pueden prolongar la coagulación sanguínea en forma indirecta, al deprimir la síntesis de protrombina (por depresión de la flora bacteriana del colon) o en forma directa, al quelar el calcio sérico, por interferir en las lipoproteínas plasmáticas, o por ambos mecanismos,(110). Las tetraciclinas administradas por vía oral o parenteral pueden provocar sobreinfecciones debidas por lo general a cepas de bacterias o levaduras resistentes a estos fármacos,(78,110).

No usar estos fármacos 30 días antes del sacrificio de los animales destinados para el consumo humano, ni utilizar para consumo, la leche procedente de animales tratados con estos fármacos,(111).

**VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS.** Aves: subcutánea, intramuscular, 0.2 a 2 ml. Oral con agua de bebida, 2 ml por litro,(111).

1. Se aconseja inyectar en sitios abundantemente provistos de grasa.

2. Se aconseja inyectar intramuscular profunda.
3. Se aconseja inyectar lentamente y puede mezclarse con alguna solución estéril.
4. Puede diluirse con alguna solución estéril para mejorar su dispersión.
- 5.-6- Es recomendable diluirlo con agua estéril para mejorar su dispersión.
7. Es recomendable después de la aplicación dar masaje para facilitar la dispersión.
8. Puede diluirse para lavados o usarse torundas humedecidas con el fármaco.
- 9.-10. No se recomienda en herbívoros adultos (bovinos, equinos, ovinos, caprinos), por la alteración funcional del aparato digestivo al destruir la flora bacteriana, (111).

Bovinos y equinos: de 2 a 4 mg por kg de peso corporal, aumentando o disminuyendo la dosis a criterio del médico veterinario.

Cerdos: de 4 a 6 mg por kg de peso corporal.

Ovinos y caprinos: de 4 a 6 mg por kg de peso corporal.

Perros, gatos y aves: de 2 a 10 mg por kg de peso corporal. Todas las dosis anteriores ajustadas a criterio del médico veterinario, (111).

PRESENTACIONES. Anapiro (Lab. Panamericano Vet. de Méx. S.A.), Bactrosina M-bolos (Lab. Bayer), Deltamicin (Lab. Broval S.A.), Floriestreptoenzim (Lab. Fiori S.A.), Reverin hi-

drosoluble (Lab. Hoesch), Reverin suspensión oleosa (Lab. Hoesch), Steclin y steclin granulado soluble (Lab. Squibb and Sons de México S.A.), Tetranicol (Lab. Lapisa), Tetrasol (Lab. Salsburry S.A.), Tetraciclin bolos (Lab. Agroquímico S.A.), Vifecin (Lab. Brovel S.A.), Andociclina preconstituida (Lab. Andromaco S.A.), Atoxyn-F (Lab. Tornel), Cicloxin 100 (Lab. Farma S.A.), Clortetranil (Lab. Gortie S.A.), Cortexin (Lab. Syntex S.A.), Domatrin (Lab. Chinoín S.A.), Emicina (Lab. Pfizer S.A.), Emisol (Lab. Revetmex. de México S.A.), Lapimicina (Lab. Lapisa S.A.), L-Eticina (Lab. Tornel), Littocron (Lab. Litton S.A.), Littomicina (Lab. Litton S.A.), Neo-terramicina y Neo-terramix (Lab. Pfizer S.A.), Oxi-flu (Lab. Veter de Méx. S.A.), Oxiclina (Lab. Salsburry S.A.), Oxiteclin (Lab. E. R. Squibb S.A.), Oxytetraciclina (Lab. Bayer S.A.), Proclicina (Productos Vetrinarios Nacionales S.A.), Frontaformo bolos uterinos (Lab. Parfarm S.A.), Soloxyn (Lab. Brovel S.A.), Terramicina con neomicina, Terramicina fórmula especial con hiamina, Terramicina plus, Terramicina polvo soluble fórmula animal, Terramix (Lab. Pfizer S.A.), Tetravet 50 (Lab. Vetzoo S.A.), Triacyna (Lab. Trianon S.A.), (111).

**REACCIONES ADVERSAS.** Reacciones de hipersensibilidad: estudios llevados a cabo en diferentes especies animales (incluso en humanos), se demostró que en general todas las tetraciclinas comparten efectos similares de hipersensibilidad y que las variantes entre una y otra tetraciclina son menores, en su mayoría, las tetraciclinas causan diversas reacciones cutáneas como dermatitis exfoliativa, urticaria y erupción morbiliforme, (13).

En terapias prolongadas de este fármaco y a dosis habituales, se han observado otros efectos que pueden deberse a reacciones de hipersensibilidad como son: prurito anal, exacerbación del lupus eritematoso sistémico, edema angio-neurotico. Asimismo se ha reportado, un aumento de la presión intracraneal en infantes a los cuales se les administró tetraciclinas en altas dosis, este proceso es reversible cuando se suspende el fármaco,(36,80).

Efectos tóxicos e irritativos. Estudios realizados con tratamientos prolongados con tetraciclinas, se observaron alteraciones en la sangre periférica; se desarrolló leucocitosis, linfocitos atípicos, granulación tóxica en los granulocitos y púrpura trombocitopenica,(20).

La demeclociclina produce reacciones desde simples hasta muy intensas en los pacientes con terapias de 500 mg/día del fármaco; estos pacientes desarrollaron una reacción fototóxica que ocurre también con dosis inferiores a la anterior. (30). Por otro lado, la oxitetraciclina produce un efecto similar, al fármaco anterior aunque la reacción es menos frecuente y no ha sido observada con la minociclina. En otros individuos aparece simultáneamente onicolisis y pigmentación anormal en las uñas,(30).

Informes recientes (1974), indican que una proporción importante de pacientes que reciben una dosis recomendada de minociclina sufren toxicidad vestibular, que se manifiesta por vértigo, ataxia, náuseas y vómitos; estos signos aparecen poco después de la dosis inicial y suelen desaparecer en un plazo de 24 a 48 horas después de interrumpir la administración,(30). Dosis altas de oxitetraciclinas administradas experimentalmente en ruminantes, se observó un de-

desarrollo progresivo de nefrotoxicosis. Las tetraciclinas contienen un producto de degradación, 4-epiarhidrotetraciclina que ha desarrollado en hembras recién paridas, una nefrosis tubular aguda, (29).

Otro estudio retrospectivo en animales a los que se les administró tetraciclinas en dosis altas en su alimentación, desarrollaron también nefrotoxicosis. La administración de dosis excesivas de oxitetraciclinas tiene relación directa con los trastornos renales causados por la nefrotoxicosis. Ciertas propiedades de esta nefrotoxicidad de oxitetraciclina son atribuibles en parte al efecto inhibitorio del fármaco en las enzimas oxidativas de las células tubulares, (29). En adición, las tetraciclinas tienen una función en la inhibición de la capacidad del riñón para concentrar orina, (29).

El efecto cardiovascular de la oxitetraciclina y varios vehículos ha sido ampliamente investigado en hembras recién paridas, en donde la administración de oxitetraciclina en propilenglicol, induce hipotensión sistémica, disminución en la capacidad pulmonar y renal del flujo sanguíneo, (113).

La oxitetraciclina ha sido comunmente usada en hembras recién paridas por administración intrauterina, alcanzando buenos niveles de la concentración del fármaco en ese sitio, (129). También el fármaco penetra de buena forma en las secreciones bronquiales y aumenta sus concentraciones durante el curso del tratamiento a dosis experimentales de 10-30 mg/kg. Sin embargo, un aumento en la resistencia de pastorella ha sido descrita en el ganado bovino, esto ha sido sugestivo y tiene relación cuando se usan en la terapia antimicrobiana dosis de 11 mg/kg, incrementándose a 33 mg/kg, (129).

Sin embargo esta dosis es también nefrotóxica y puede ser evitada manejando en dosis correctas, la concentración del fármaco, (129).

Kuzucu (1970), demostró que la insuficiencia renal establecida puede empeorar netamente con terapia de tetraciclinas. Las tetraciclinas con excepción de la doxiciclina, no se recomienda para la administración a pacientes con disfunción renal, (81). Además ha llamado la atención la posibilidad de desarrollo de insuficiencia renal grave en pacientes que reciben tetraciclinas después de haber sido anesteciados con metoxifluorano, estos pacientes fallecidos presentaron muchos cristales de oxalato cálcico, (81).

Se ha observado diabetes insípida nefrógica pasajera en algunos pacientes que se les administró demeclociclina, (81).

En investigaciones realizadas por Lepper (1951), se describe por vez primera que el grupo tetraciclinas puede dañar el hígado; este investigador publicó, que pacientes que recibieron grandes dosis de tetraciclinas, por vía bucal o intravenosa, presentaron manifestaciones clínicas de disfunción hepática, (83). En el estudio microscópico del hígado de los pacientes tratados con este fármaco se descubrieron vacuolas finas, alteraciones citoplasmáticas y aumento de grasa en los hepatocitos. La oxitetraciclina y la tetraciclina son los fármacos menos hepatotóxicos de este grupo de fármacos, (83).

Más recientemente (1973), se publicó un caso de coagulación intravascular diseminada en una mujer embarazada que presentó insuficiencia hepatorenal después de haber recibido solamente dos dosis de 100 mg cada una de tetraciclinas por vía intramuscular, (105).

En altas dosis de tetraciclinas han sido descritas como productoras de trastornos neuromusculares en perros tratados con este fármaco,(37). Las tetraciclinas conjuntamente con otros fármacos, pueden potencializar un efecto tóxico adicional, como sucede experimentalmente con la conjunta administración de tetraciclinas y metoxifluorano en pacientes con función renal normal, ya que en primer lugar han dado origen a la aparición de cristales de oxalato en el riñón, aunque esto ha sido desarrollado en perros; el reporte resulta contradictorio, puesto que en esta especie animal, no se desarrollaron cambios significativos similares al anterior a nivel renal tras la administración conjunta de estos fármacos,(55).

Aunque las tetraciclinas han originado concentraciones renales dañinas en pacientes con capacidad renal normal, esto ha sido una observación rara en la toxicidad renal asociada con la administración conjunta de estos fármacos,(81).

Asimismo, resistencia a la vasopresina en la diabetes insípida ha sido reportada como un efecto tóxico resultante de la administración oral de las tetraciclinas,(81).

Las tetraciclinas pueden causar daño en el hígado, especialmente en hembras recién nacidas, a causa de la acumulación en el órgano y a la inmadurez para metabolizar dichos fármacos. Algunos casos han sido asociados con altos niveles plasmáticos de tetraciclinas, el cual resulta en todo caso por largas dosis del fármaco administrado por vía intravenosa y por un aumento en la concentración plasmática del fármaco, cuando existe daño renal preexistente,(29).

Se manifiesta fototóxicidad en pacientes que han recibido por largos períodos este tipo de fármacos, el caso clínico

ha sido descrito indiscriminadamente tanto en seres humanos como en animales domésticos, (36).

Efectos metabólicos. Las tetraciclinas han sido reservadas para algunas infecciones en las que han demostrado tener cierta utilidad o valor terapéutico. Estas infecciones incluyen las causadas por *Chlamydeas*, *Borreliia* y cierta mente organismos anaerobios. Las tetraciclinas han servido como substitutos en el tratamiento de la gonorrea y la sífilis en pacientes que son alérgicos a la penicilina y han demostrado tener cierto valor terapéutico contra enfermedades de la piel como en el caso del *á*ne, (145). Estas condiciones raramente afectan a niños menores de 3 años de edad, pero en contraposición a lo anterior, varios investigadores han observado que las tetraciclinas se depositan en los dientes y en los huesos de infantes y probablemente tenga relación con la propiedad quelante del fármaco y a la formación de un complejo ortofosfato de calcio y tetraciclina. Con el tiempo, la fluorescencia amarilla, es substituida por un color pardo no fluorescente que puede ser el resultado de un producto de oxidación del antibiótico, cuya formación es acelerada por la luz, este cambio de color es permanente, (145).

Otro estudio en neonatos e infantes, los cuales se les administró dosis terapéuticas de tetraciclinas; se encontraron depósitos del fármaco en ambos casos. En niños recién nacidos tratados con tetraciclinas, se observó una reducción del 40% en el desarrollo óseo, determinado por la medida de las fíbulas. Este proceso es rápidamente reversible si el período de exposición del fármaco es breve, (23).

Asimismo, estudios realizados tras la administración de



2.5 a 3.0 g de clortetraciclina, en pacientes desnutridos, se observaron efectos metabólicos intensos; estas fallas corresponden a pérdida de peso, aumento de la eliminación de nitrógeno urinario (no se ha observado en las heces en condiciones clínicas), balance nitrogenado negativo y aumento de las concentraciones séricas de nitrógeno no protéico, (54). Análogamente a lo anterior, se han observado cambios similares cuando se dá por vía oral dosis comparables de oxitetraciclina, o 1 g de clortetraciclina por vía oral o parenteral, el peso corporal y el nitrógeno sérico no protéico no se modifica con este último fármaco, (54). Algunas anomalías metabólicas producidas por dosis terapéuticas de tetraciclinas, se desarrollan en proporción del grado de disfunción renal, de la dosis utilizada y de la duración del tratamiento, la base de los cambios parece ser un efecto antianabólico, que se vincula directamente con la inhibición de la síntesis de proteínas por parte de las tetraciclinas, (117).

Otro trastorno metabólico muy común en la automedicación se ha observado en pacientes que ingieren tetraciclinas pasadas de la fecha de caducidad y degradadas, se ha observado que desarrollan un cuadro clínico caracterizado por náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, proteinuria, acidosis, glucosuria y gran aminoaciduria, una forma del síndrome de Fanconi, manifestaciones todas que desaparecen, un mes después de la suspensión del fármaco. También se ha observado una lesión fatal típica de lupus eritematoso diseminado, en los pacientes tratados con este fármaco. Así como sensibilidad a la luz solar, por la ingestión de tetraciclina pasada de la fecha de caducidad y degradada, (53).

Comparativamente, las tetraciclinas son diferentes a las penicilinas, porque estas primeras, inhiben completamente la síntesis de proteínas en microorganismos sensibles, el sitio de acción es sobre la subunidad ribosomal 30S. En conejos la administración oral de tetraciclinas (20 mg/kg diariamente), inhibe la incorporación de metionina S en las proteínas del hígado, mucosa gástrica, riñón y bazo, (118).

Otros cambios metabólicos observados en humanos quienes recibieron tetraciclinas incluyen incremento urinario y pérdida de nitrógeno que se ha relacionado con una manifestación en la inhibición de la síntesis de proteínas, (118).

Reacciones biológicas, diferentes a las alérgicas o tóxicas. Las tetraciclinas están sólidamente reconocidas como agentes valiosos en el tratamiento de una variedad amplia de infecciones, aunque su uso negligente ha ocasionado el desarrollo de infecciones sobreañadidas, cuando pacientes son sometidos a terapias continuas de estos fármacos (oxitetraciclina, minociolina, demecociclina), no son raras las infecciones bucales, faríngeas e incluso generalizadas, con levaduras y hongos, en particular Cándida; que tiene mayor impacto en pacientes con trastornos como diabetes, leucemia, lupus eritematoso y linfoma, se exacerba aun más el cuadro clínico si se le está administrando esteroides, (47). Tal vez las formas más comunes que afectan al intestino tras la administración de tetraciclinas son la candidiasis intestinal, colitis pseudomembranosa, enteritis estafilocócica, (47).

## CLORAMFENICOL

**HISTORIA Y ORIGEN.** El cloramfenicol, fué aislado de un actinomiceto denominado Streptomyces venezuelae por Burkholder en el año de 1947, procedente de una muestra de tierra de Caracas Venezuela, y fué sintetizada en 1949. Contiene un grupo clorina en su constitución química, que originalmente le dió el nombre de cloromicetina. Se comunicaron sus propiedades en 1947, fecha en la que se le confiere la categoría de primer antibiótico de amplio espectro y también el primero en producirse en forma sintética en escala industrial, (9,72).

Se comprobó que los filtrados de cultivos de líquidos de los microorganismos poseían marcada efectividad contra varias bacterias Gramnegativas y presentaban actividad antirickettsiana; luego se aisló una sustancia antibiótica cristalina (Bartz, en 1948) a la que se le llamo cloromicetina porque contenía cloro y se obtuvo de un actinomiceto, (9).

Cuando se determinó la fórmula estructural del material cristalino, el antibiótico se preparó sintéticamente. Sma del y Jackson realizaron poco después estudios farmacológicos en animales y humanos (1947). A fines de este último año, la pequeña cantidad disponible de cloramfenicol se empleó en un brote de tifus epidémico en Bolivia, con resultados notables, (9,42). Luego se ensayo con gran éxito en casos de tifus de los matorrales en la península de Malasia, (72). En el año de 1948, el cloramfenicol se producía en cantidades suficientes para el uso clínico general, y luego se comprobó que era útil en el tratamiento de diversas in-

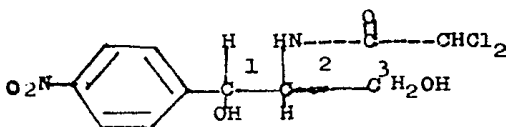
fecciones. En 1958, el cloramfenicol se hizo evidente que podía causar discrasias sanguíneas serias y fatales.

Sin embargo, dos eventos de la década de 1970 han aumentado el uso del cloramfenicol y la aparición de cepas ampicilina resistentes de H. influenzae y el mayor conocimiento de las bacterias anaerobias, especialmente B. fragilis, como patógenos importantes, (9,42,72).

**ESTRUCTURA QUIMICA.** La estructura química del cloramfenicol es la siguiente: D(-)-treo-1-P-nitrofenil-2-dicloroacetamino-1,3-propanodiol, (9).

El antibiótico es único entre los compuestos naturales por contener un resto de nitrobenzeno y es un derivado del ácido dicloroacético. La forma biológicamente activa es levorrotatoria. Es poco soluble en agua (1:400). El cloramfenicol se inactiva con las enzimas presentes en los filtrados de ciertas bacterias, que reducen el grupo nitro e hidrolizan la unión amida; también se acetila, (9).

La fórmula química revela la presencia de un núcleo nitrobenzénico, encontrado por primera vez en una sustancia biológica, al cual se le atribuyó la toxicidad del preparado. Su peso molecular es bajo 323, característica de cierto valor para explicar su capacidad de difusión, (72).



CLORAMPENICOL

**PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.** El cloramfenicol, se presenta en finas placas o cristales alargados de color amarillo o blanco grisáceo; es muy estable, poco soluble en agua y muy soluble en alcohol, propilenglicol, acetona y etilacetato. El éster palmitato también es insoluble en agua y escasamente en alcohol, en tanto que el éster del succinato sódico es soluble en ambos, (44,110,111). La solubilidad del cloramfenicol en el suero y la orina es similar a la que se presenta en el agua, (44).

**FARMACOCINETICA.** El cloramfenicol, es un antibiótico bacteriostático originalmente aislado del Streptomyces venezuelae; ahora se produce sintéticamente, (110). El cloramfenicol en base o en palmitato se absorbe bien después de la administración oral, introduce buenos niveles sanguíneos en perros; únicamente el succinato y el glicinato pueden ser aplicados parenteralmente, (110).

La suspensión del cloramfenicol base no se absorbe adecuadamente si se administra en forma intramuscular y subcutánea. En estudios en perros los niveles de glicinato fueron superiores al propilenglicol, (44). La absorción intestinal es muy buena, con un aumento correlativo entre dosis y la concentración sanguínea, es decir, que a medida que aumenta la dosis, se eleva también la cantidad circulante, propiedad ésta que no se repite en otros antibióticos, (44).

Así, las tetraciclinas tienen un límite de absorción intestinal y el aumento de dosis no trae apareado un incremento del nivel sérico. Esta condición explica la menor incidencia de trastornos intestinales, porque las heces tienen poca cantidad del preparado, y también la inoperancia de la

vía digestiva esta libre, porque la plena absorción va unida a una rápida difusión al medio circulante,(72).

También es absorbible, por el recto, pero en menor cantidad y se necesita aumento de la dosis, desde 25 al 50%, para obtener la misma concentración sanguínea. Estas reflexiones están referidas al cloramfenicol cristalino, por que otra presentación, muy utilizada, como el palmitato de cloramfenicol, requiere hidrólisis fermentativa del intestino, con elevación lenta de la concentración, pero más persistente,(72). En líquido cefalorraquídeo alcanza rápida y buena concentración después de la ingestión, equivalente al 30-50% de la concentración sérica,(87). El pasaje tarda 3 o 4 horas, es decir, un tiempo breve, si se compara con otros, por lo que es importante para el tratamiento de las meningitis purulentas,(87).

La difusión a pleura y peritoneo es abundante. También la vía placentaria es permeable, obteniéndose en el feto y en el líquido amniótico concentraciones aceptables, constituyéndose en otra referencia valiosa para la terapia médica. La leche contiene hasta el 50% de los índices hallados en el suero,(87).

La excreción renal es la más importante y esta eliminación no se halla modificada por sustancias nefropléjicas,(87). La insuficiencia renal consiente su utilización.

La bilis contiene cantidades especiales de derivados de cloramfenicol biológicamente inactivos, porque el hígado lo metaboliza mediante conjugación con el ácido glucurónico,(87). Esta circunstancia es de valor clínico, porque explica la inoperancia del cloramfenicol en el medio biliar y,

además, la potencialidad tóxica del quimioterápico cuando la glándula hepática está afectada y no puede cumplir su función depuradora. Por esta función del hepatocito, aún cumpliéndose normalmente. Tiene un límite de capacidad estimado de 3 g diarios del fármaco, de donde se deduce que las dosis superiores acarrear paulatina acumulación por incapacidad orgánica de conjugación,(87). El cloramfenicol se inactiva principalmente en el hígado por la glucuronil transferasa y se depura del plasma de los pacientes con cirrosis hepática con más lentitud de la normal. Su vida media tiene correlación directa con la concentración plasmática,(44). La dosis debe reducirse en los pacientes con insuficiencia hepática. El cloramfenicol y sus metabolitos se excretan rápidamente por la orina. Durante 24 horas del 75 al 90% de una dosis oral se excreta así, del 5 al 10% en forma biológicamente activa y el resto como un producto de hidrólisis y un conjugado de ácido glucurónico;(44,72). El antibiótico no alterado se elimina principalmente por filtración glomerular; los productos eliminados de degradación se eliminan en su mayoría por secreción tubular. La vida media del fármaco activo se prolonga poco con la insuficiencia renal (3 a 4 horas en los pacientes anúricos). Los metabolitos conjugados inactivos se acumulan y tienen una vida media en pacientes anúricos de 75 a 150 horas. No se sabe si los metabolitos inactivos contribuyen a la toxicidad, pero el fármaco puede ser más tóxico para la médula ósea de los pacientes urémicos,(44,72).

De todos modos deben darse dosis máximas de cloramfenicol para lograr concentraciones plasmáticas terapéuticas del fármaco activo en los casos de uremia,(44).

El preparado de cloramfenicol para administración por vía intravenosa es el éster de succinato inactivo, rápidamente hidrolizado in vivo a el fármaco biológicamente activo, (72). Las concentraciones máximas aproximadas son de 5 a 7 microgramos/ml, 2 horas después de la inyección; esta vía no se recomienda. Cuando la concentración sanguínea de cloramfenicol alcanza su valor máximo, aproximadamente el 50% de el fármaco está unido a la albúmina, (44,72).

**FARMACODINAMIA.** El cloramfenicol, es un antibiótico bacteriostático originalmente aislado del Streptomyces venezuelae; ahora se produce sintéticamente, (110). Son tres los principales compuestos de interés en la clínica: cloramfenicol USP, cloramfenicol palmitato USP, succinato sódico de cloramfenicol USP, (110).

Tiene un espectro de amplia actividad contra bacterias Grampositivas y Gramnegativas, Rickettsias, Chlamydeas, Mycoplasmas, su actividad se manifiesta inhibiendo el crecimiento bacteriano por medio de su interferencia en el metabolismo protéico, (44). Aún cuando el desarrollo metabólico para la síntesis protéica es similar entre mamíferos y las células bacterianas, el cloramfenicol es mucho más efectivo inhibiendo la síntesis protéica en los mamíferos y en las aves. Se requieren aproximadamente 10 mg/ml para inhibir la síntesis protéica en bacterias susceptibles y 100 o más microgramos/ml para inhibir la síntesis protéica en animales, (110).

Las proteínas formadas por los ribosomas bacterianos, son indispensables para su crecimiento, división celular y formación de enzimas, cuando la síntesis protéica es bloqueada



el crecimiento bacteriano y su reproducción cesan. Aún cuando el cloramfenicol no interrumpe la síntesis protéica en los ribosomas sí la inhibe en las mitocondrias; a niveles tan bajos como 10 mcg/ml, bloquea la síntesis protéica en los animales, después de éste bloqueo en la síntesis de proteínas que forman a la membrana de la mitocondria, ésta rápidamente se divide en tejidos tales como en el caso de la médula ósea, formando nuevas mitocondrias mucho más rápidamente que en células que no se dividen como en los músculos, en estos hay pocos cambios en las mitocondrias mucho más rápidamente como un proceso que es reversible cuando se retira el fármaco,(44). La función más importante de la mitocondria, es suplir la energía a la célula, y tanto el ciclo de Krebs, como el sistema citocromo, reducen su producción de energía debido a éstos efectos, en las células en división, el cloramfenicol reduce la cantidad de cromocitos A y B, A<sub>3</sub> y C, lo cual reduce la liberación de energía. El cloramfenicol no afecta apreciablemente la formación de cromocitos en las células que se dividen,(110).

La mitocondria también está envuelta en la síntesis de la porción hema de la molécula de la hemoglobina. El aro de porfirina de la molécula hema, se forma a partir de la glicina,(110).

Después de varios pasos enzimáticos, la glicina se convierte en protoporfirina IX,(44). Entonces, el hierro es añadido a través de una enzima, la ferrichelatasa, para formar hema y eventualmente la hemoglobina, reduciéndose de esta manera el nivel de hierro y las cantidades de hemoglobina formada,(44).

Una reducción de la formación de hemoglobina, reducirá

el número de reticulocitos y hemátíes. Si se usa cloramfenicol durante un período corto, no se desarrollará anemia clínicamente significativa, a menos que ésta se encontrara con anterioridad,(44).

El cloramfenicol se puede conseguir como base o como éster, tales como el succinato, palmitato, glicinato o undecilinato de cloramfenicol. El cloramfenicol base, es relativamente insoluble en agua, pero esta pobre solubilidad no interfiere con su absorción por vía oral,(44).

**INTERACCIONES.** Penicilinas: antagonizan el efecto antibacteriano. Adminístrese la penicilina una hora antes por lo menos,(75,78).

Acetoaminofén: eleva la concentración del cloramfenicol, debe vigilarse la posibilidad de intoxicación con el antibiótico,(78).

El uso combinado de cloramfenicol y barbitúricos prolongan el tiempo de anestesia,(75).

**INDICACIONES.** Debido a sus graves efectos indeseables, el cloramfenicol debe emplearse únicamente para el tratamiento de infecciones graves causadas por microorganismos susceptibles que no pueden ser tratados con otros agentes más seguros,(69).

En la práctica veterinaria sus indicaciones son: diarreas infecciosas, septicemias, mastitis, enteritis, bronconeumonía, salmonelosis, difteria de los terneros, gábarro, gastroenteritis, infecciones oculares, infecciones del aparato urogenital, en las intervenciones quirúrgicas o heridas ac-

cidentales, conjuntivitis, blefaritis, queratitis, cólera, catarro o coriza, shigelosis, cresta azul, hexamitiasis, E. coli y en general su uso esta indicado en todas aquellas entidades nosológicas causadas por microorganismos sensibles al cloramfenicol, (69). El cloramfenicol tiene además gran poder antimicrobiano en infecciones como: meningitis bacteriana; el tratamiento con cloramfenicol produce excelentes resultados contra H. influenzae, iguales o mejores que los logrados con ampicilina. Este tratamiento se recomienda para cepas de H. influenzae que son resistentes a la ampicilina; además la administración dual de ampicilina y cloramfenicol se recomienda actualmente para el tratamiento de la meningitis bacteriana, (69).

En infecciones por anaerobios el cloramfenicol es muy efectivo y puede usarse en lugar de la clindamicina en pacientes con infecciones anaerobias severas originadas en focos intestinales o pelvianos, (110). El cloramfenicol, generalmente combinado con penicilina, se recomienda para el tratamiento de abscesos cerebrales. Casi todas estas infecciones se deben a bacterias anaerobias o mixtas aerobio-anaerobias, incluso B. fragilis. Como el cloramfenicol se concentra en el tejido cerebral debe emplearse; la clindamicina está en gran medida excluida del cerebro y del líquido cefaloraquídeo. El cloramfenicol también puede usarse conjuntamente con una penicilina y un aminoglucósido en el tratamiento de abscesos intraabdominales o pelvianos, debido con frecuencia a bacterias anaerobias, (9,10).

Enfermedades rickettsiales. Las tetraciclinas son a menudo los agentes preferidos para el tratamiento de las enfermedades rickettsiales, pero en los pacientes sensibles a

este fármaco, en aquellos con menor función renal, el cloramfenicol es el fármaco de elección. Su notable efecto en las infecciones rickettsiales ha quedado demostrado por numerosos investigadores. El tifús epidémico, murino de los matorrales y recrudescente, así como la fiebre maculosa de las montañas rocosas y la fiebre Q, responden favorablemente al antibiótico,(9,69).

Brucelosis. El cloramfenicol no es tan efectivo como las tetraciclinas en el tratamiento de la brucelosis. En los casos donde el uso de una tetraciclina está contraindicado, el cloramfenicol puede tener efectos favorables en las formas agudas y crónicas de la enfermedad. Las recidivas responden generalmente al nuevo tratamiento,(9,69).

Infecciones del tracto urinario. El cloramfenicol es de uso común en el tratamiento de infecciones en vías urinarias, como pielonefritis e infecciones,(9,69).

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES. El cloramfenicol está contraindicado en sujetos con antecedentes de hipersensibilidad y/o toxicidad severa al cloramfenicol. Asimismo, en infecciones triviales y aquellas causadas por microorganismos no susceptibles,(111).

No debe usarse como profiláctico de infecciones bacterianas, cuando es posible, debe evitarse el uso frecuente y prolongado, así como la administración concurrente con otros depresores de la médula ósea, además es necesario ajustar la dosis en pacientes con daño hepático y renal, (111).

Se recomienda no consumir los huevos de aves tratadas

con este fármaco, hasta 24 horas después del tratamiento, ni usar este fármaco 30 días antes del sacrificio de los animales destinados para el consumo humano, (111).

Sin embargo, debe advertirse que el modo de acción del cloramfenicol es de tipo bacteriostático, deteniendo la vitalidad del microorganismo, y esto es una desventaja cuando el microorganismo es muy sensible a antibióticos bactericidas que actúan en el momento de la reproducción. Tal sucede con la meningitis por neumococo, donde el tratamiento con dosis altas de penicilina, en forma exclusiva, es más efectivo que si se asocia al cloramfenicol, (72).

La asociación del cloramfenicol con otros antibióticos, como las tetraciclinas, es posible por la ampliación del espectro, pero deberían estar perfectamente ajustadas a las dosis de cada uno, (73).

La asociación de cloramfenicol con sustancias antitérmicas, antiinflamatorias o expectorantes, deberían prohibirse porque origina un empleo indiscriminado, con los peligros consiguientes, ya que muchos de estos preparados son expendidos en forma de medicamento de uso popular, (72).

El cloramfenicol es un fármaco antibacteriano muy importante con un lugar destacado en el arsenal del médico porque proporciona éxitos terapéuticos en medicina, siempre y cuando se atiendan las reglas de su prescripción y administración, se regulan las dosis diarias y la total y se ejerce una vigilancia clínico-hematológica durante y después de haberse administrado. Es inoperante y peligroso indicarlo en procesos simples o que puedan tratarse exitosamente con otros fármacos, (110).

VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS. Bovinos adultos: 2 ml (1 g) por cada 100 kg de peso. Becerros: 2 ml (1 g) por cada 50 kg de peso. Caballos adultos: 2-4 ml (1 a 2 g) por cada 100 kg de peso. Potros: 2-4 ml (1 a 2 g) por cada 50 kg de peso. Cerdos adultos: 2 ml (1 g) por cada 50 kg de peso. Lechones: 0.2-0.4 ml (100-200 mg) por cada kg de peso. Aves: dosis preventiva: 1 ml por cada 2 litros de agua de bebida, (111).

PRESENTACIONES. Bactrosina M-bolos (Lab. Bayer), Bactrosina (Lab. Bayer), C-L-vitaminada (Lab. Avimex S.A.), Cloramfenicol 100 y 500 (Lab. Pfizer), Cloramfenicol 12% (Lab. Tornel), Cloramfenicol soluble 12% (Lab. Aranda), Cloramfenicol vitaminado (Lab. Loeffler), Cloramfenicol vitaminado 10% (Lab. Trianon), Cloran-vrot (Lab. Vrot.S.A.), Clortetranil (Lab. Gortie), Dialtyn (Lab. Gortie), Ericlor (Lab. Parfarm), Fórmula antidiarreica (Lab. Loeffler), KT-A plus soluble (Lab. Anchor), Mastibon (Lab. Dayton), Pentabiotik (Lab. Veterinarios Nacionales S.A.), Pisan (Lab. Parfarm), Prociclina (Lab. Veterinarios Nacionales S.A.), Quemicetina inyectable y Quemicetina pomada (Lab. Carlo-Erba), Spasmental porcino y Spasmental rumiante (Lab. Chinoïn), Tetraciclín bolos (Lab. Loeffler), Tetranicol (Lab. Lapisa S.A.), Vetazul (Lab. Litton S.A.), (111).

REACCIONES ADVERSAS. Reacciones de hipersensibilidad: estudios médico clínicos en pacientes humanos que recibieron cloramfenicol, demostraron que el efecto más importante de la hipersensibilidad al cloramfenicol ocurre en la médula ósea; puesto que el cloramfenicol es el fármaco que cau-

sa pancitopenia con más frecuencia, (41). Se ha demostrado que, como no hay casos señalados de aplasia de la médula ósea después de la administración parenteral de cloramfenicol. Es posible que cuando el fármaco se administre por vía oral, algún componente de la flora intestinal pueda modificarlo, con formación y absorción de productos metabólicos que deprimen la médula ósea, (67).

Se reunió una serie de estudios realizados en 576 casos de discrasias sanguíneas causadas por el cloramfenicol y se mostró que el trastorno más frecuente era la anemia aplástica, a la cual correspondía aproximadamente 70% del total de los casos; y un porcentaje inferior relacionado a la anemia hipoplástica, agranulocitosis, trombocitopenia e inhibición de la médula ósea, (102). Entre los pacientes con pancitopenia, el pronóstico final no parecía guardar relación con la dosis recibida de cloramfenicol. Sin embargo, cuanto más prolongado es el intervalo entre la última dosis de cloramfenicol y la aparición del primer signo de discrasia sanguínea, mayor era la mortalidad; en casi todos los pacientes éste intervalo era mayor de dos meses, murieron. En la mayor parte de los casos el trastorno por el cual se había empleado el cloramfenicol no justificaba su empleo, (102).

Por otro lado pacientes que se les administró cloramfenicol en tratamientos prolongados y casi exclusivamente aquellas que tenían antecedentes de haberlo recibido, se encontraron cambios en la sangre periférica, como aplasia de la médula ósea, trombopenia, leucopenia y algunos desarrollaron pancitopenia, que en la mayoría de los casos tuvo un desenlace fatal, (132).

Efectos tóxicos e irritativos. El cloramfenicol es tal

vez el antibiótico de amplio espectro por excelencia con actividad contra bacterias anaerobias; este fármaco penetra bien a las células en la mayor parte de los tejidos y secreciones en las recién paridas. Las soluciones orales se absorben bien en forma de cápsulas. El cloramfenicol (55 mg/kg) es usado oralmente en cuatro tomas diariamente en enfermedades del tracto respiratorio. Sin embargo, esta dosis en hembras recién paridas causa diarrea, que ocasionalmente llega a ser mortal. Además está contraindicado su uso innecesario por la aparición de cepas resistentes de salmonella y el peligro de la misma a nivel de salud pública, (66).

Se ha demostrado por estudios hematológicos en pacientes que recibieron cloramfenicol que el efecto tóxico más común del fármaco en la médula ósea es la anemia. Este trastorno se presentó indistintamente tanto en seres humanos como en animales domésticos. Este fenómeno está vinculado con la dosis del fármaco y se observa regularmente cuando el nivel sanguíneo del antibiótico es de 25 mg/ml o mayor y resulta más común con la terapia parenteral con altas dosis del fármaco y la duración del tratamiento. El fármaco inhibe la absorción del hierro por los normoblastos y en grado considerable, inhibe la incorporación de este elemento en el grupo hem, (133). Se observó que el cuadro clínico se caracterizó por disminución de la hemoglobina, reticulopenia, normoblastemia con desviación a las formas eritrocíticas tempranas y aumento del hierro en el plasma, (133).

Estudios en diferentes especies animales de la toxicidad del cloramfenicol realizados por Smith, McLean y Penner; de



mostraron que se desarrolló hipotensión aguda después de dosis únicas del fármaco por vía intramuscular, (120).

En estudios prospectivos de animales en experimentación, el cloramfenicol presenta análogamente la misma toxicidad aguda que las tetraciclinas; además éstos estudios clínicos demostraron que el cloramfenicol ocasiona reacciones adversas menores como molestias gastrointestinales, superinfecciones, glositis exantema cutáneo, diarrea y mareos, (45).

También se observó que cuando se administran dosis excesivas de cloramfenicol en el recién nacido, puede aparecer toxicidad mortal por el fármaco. Este antibiótico tiene alta afinidad por acumularse en la sangre del infante y alcanza una concentración muy alta al cuarto día de la terapia, ocasionando discrasias sanguíneas que pueden evolucionar hasta la muerte del infante, (70). Asimismo, niños que recibieron cloramfenicol con mucoviscidosis, en un porcentaje de 3-5% se presentó pérdida simétrica de células ganglionares de la retina y atrofia de las fibras del nervio óptico, (22).

Otros estudios han reportado casos excepcionales de infantes que fallecieron tras la administración del cloramfenicol por colapso cardiovascular, en estos casos la dosis administrada fué de 200 mg/kg de peso corporal por varios días. Se pudo observar que la enfermedad presentó los primeros signos a los 9 días de la terapia y teniendo como promedio 4 días; la sintomatología inicial de la enfermedad es distensión abdominal, cianosis, evacuaciones verdes de olor desagradable, vómitos, rechazo de la succión y en días posteriores, hay baja de la temperatura, color gris

cenizo. Al 5<sup>o</sup> día sobreviene la muerte en un 40% de los casos,(15). Otro estudio médico clínico en recién nacidos, indica que tras la administración de cloramfenicol durante los primeros días del recién nacido se ha desarrollado "el síndrome gris" y los signos clínicos consisten en cianosis, colapso vascular y presencia de niveles sanguíneos exacerbados del fármaco. El cuadro clínico se debe a la falta de desarrollo de la glucuronil-transferasa hepática, que normalmente detoxifica el fármaco transformándolo en glucurónido,(140).

El cloramfenicol induce la neuritis óptica en seres humanos e incluso en animales. Esta neuritis óptica es el resultado de una deficiencia del complejo B, causada por la interferencia del cloramfenicol en la producción de este complejo B por parte de la flora intestinal,(21).

En humanos se ha reportado que el cloramfenicol incrementa la toxicidad de tolbutamida y aumenta la concentración sanguínea del mismo así como también de la difenilhidantoína y el dicumarol,(32). El mecanismo de esta actividad se atribuye a una depresión reversible de las enzimas microsomales hepáticas por efecto del cloramfenicol, estas enzimas normalmente detoxifican una amplia variedad de exógenos químicos,(32).

En algunos pacientes a los que se les administró cloramfenicol por vía parenteral, presentaron insuficiencia hepática, que suele desarrollar depresión de la eritropoyesis y se exagera el cuadro clínico cuando conjuntamente existe ascitis e ictericia,(120).

Efectos biológicos tóxicos o alérgicos. Cuando se ad-

ministra el cloramfenicol a pacientes en dosis altas por vía oral, los trastornos que se desarrollan en la flora intestinal pueden ocasionar, como sucede con las tetraciclinas, disminución del urobilinógeno en la orina y concentración de protrombina en el plasma, (138,139).

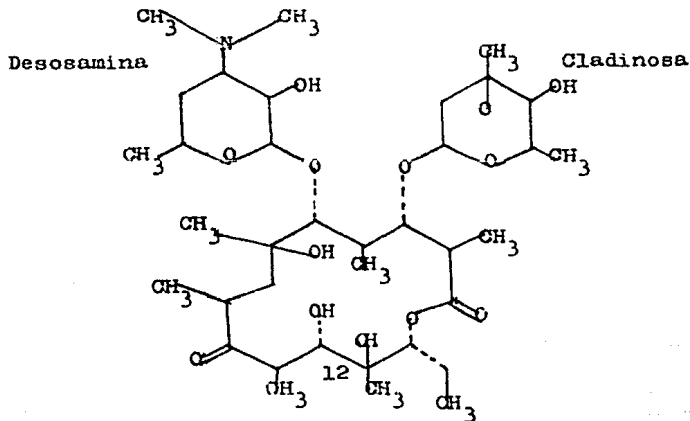
El cloramfenicol puede suprimir la síntesis de anticuerpos en ciertas circunstancias sin alterar la respuesta anamnéstica normal y puede prolongar la supervivencia de injertos homólogos en los animales. Sin embargo, no está comprobado que inhiba la síntesis de anticuerpos en pacientes con tifoidea y paratifoidea, (139).

Recientemente, se ha hecho notar la importante resistencia de Shigella dysenteriae y Salmonella typhi al cloramfenicol en centroamérica y en México. La emergencia de este punto ha sido relevante; sin embargo es rara la resistencia hacia el cloramfenicol. de Shigella o Salmonella en los Estados Unidos y Europa. Este es un factor esencial en la salud pública y, parece tener relación con un sobreabuso de este fármaco por parte del personal médico y el expendio moderado de este antimicrobiano en las farmacias de los países latinoamericanos, (14).

## GRUPO ERITROMICINA.

**HISTORIA Y ORIGEN.** Fué descubierta por Mc Guire, de laboratorios Lilly, aislándola del hongo Streptomyces erythreus, procedente de una muestra de tierra recogida de la isla Panay del archipiélago de Filipinas. En la investigación participaron los laboratorios Abbott y Upjohn. Mc Guire y col., también realizaron las observaciones iniciales in vitro, determinaron la gama de toxicidad y demostraron la efectividad del fármaco en infecciones experimentales y naturales debidas a cocos grampositivos, (69,107).

**ESTRUCTURA QUIMICA.** Su estructura general se muestra abajo con el anillo macrólido y los azúcares desosamina y cladinosa, (107).



ERITROMICINA

**PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.** Es un polvo blanco, cristalino, muy amargo y poco soluble en agua; es una base débil con pK de 8.8, inestable en ácido, pero bastante estable en solución acuosa a 0-4°C, pero pierde actividad rápidamente a 20°C y a pH ácido. Las eritromicinas son expandidas en forma de diversos ésteres y sales. Se disuelven fácilmente en los solventes orgánicos, (90,110).

**FARMACOCINETICA.** La eritromicina fue el primer fármaco descrito del grupo de los macrólidos y es también el más empleado de estos fármacos. La única forma biológicamente activa de la eritromicina es la base pero esta es destruida por el ácido gástrico lo que ha motivado el desarrollo de diferentes formulaciones, incluyendo la cubierta entérica o la modificación de la estructura química: sales de estearato o lauril sulfato del éster propionil (estolato), o etilsuccinato, pero ningún tipo de presentación o preparación oral ofrece ventajas sobre otras cuando se emplea la dosis correcta a la hora adecuada en relación con la alimentación, especialmente si se emplea para tratar infecciones leves o moderadas causadas por microorganismos susceptibles, (110).

Quando se requieran altas concentraciones plasmáticas (para infecciones severas) se deben emplear las sales de gluceptato o lactobionato para administración intravenosa, (90). Sólo el 2 al 5% de la eritromicina administrada por vía oral se excreta en forma activa en la orina; de 12 a 15%, después de una infusión intravenosa. Cuando se administran por vía oral dosis elevadas de eritromicina, las heces pueden contener hasta 0.5 mg/g, (90). El antibiótio

co se concentra en el hígado y se excreta en forma activa por la bilis, que puede contener hasta 250 mcg/ml, cuando las concentraciones plasmáticas son muy altas, (90).

Parte del fármaco puede inactivarse por desmetilación en el hígado. La vida media plasmática de la eritromicina es de 1 a 4 horas aproximadamente. Aunque algunos trabajos sugieren una vida media prolongada en pacientes con anuria, no se recomienda reducir la dosis. El fármaco no remueve con diálisis peritoneal ni hemodiálisis. La eritromicina penetra fácilmente a la mayoría de los tejidos y se distribuye en toda el agua corporal, (90).

El volumen de distribución es de 0.72-0.20 l/kg, y está unida a proteínas en un 70-75%; no se alcanzan concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo aún en presencia de inflamación atravieza la barrera placentaria y se excreta en la leche, (90). La eritromicina se difunde fácilmente por los líquidos intracelulares, y la actividad antibacteriana puede lograrse prácticamente en todas partes excepto en el cerebro y líquido cefalorraquídeo.

La eritromicina es uno de los pocos antibióticos que penetran en el líquido prostático; las concentraciones son aproximadamente un 40% de las plasmáticas, (110).

Las concentraciones plasmáticas fetales son de 5 a 20% de las de circulación materna, (90). La difusión en pleura, peritoneo y líquido sinovial es aproximadamente del 15 al 30% de la concentración sérica. No tiene difusión buena en líquido, debido a su elevado peso molecular, 734, por cuyo motivo no es utilizada en el tratamiento de la meningitis bacteriana, (110). La excreción de la eritromicina

por la bilis es de alrededor de 25%, alcanzando una concentración muy alta en este medio, pero se reduce considerablemente si existe daño hepático. La eliminación urinaria es escasa lo cual admite la indicación aún en casos de insuficiencia renal. La flora intestinal aerobia y anaerobia no se modifica notablemente, como sucede en las tetraciclinas, (110).

**FARMACODINAMIA.** 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, (90).

La eritromicina y otros antibióticos macrólidos inhiben la síntesis de proteínas uniéndose a subunidades ribosomales 50S de microorganismos sensibles, (90,110). Algunos microorganismos resistentes con cambios mutacionales en componentes de esta subunidad del ribosoma no ligan al fármaco. La asociación entre la eritromicina y el ribosoma es reversible y sólo se produce cuando la subunidad 50S está libre de moléculas de RNAt portadoras de cadenas nascentes de péptidos. La producción de pequeños péptidos continúa normalmente en presencia del antibiótico, pero la de homopéptidos altamente polimerizados se suprime. Las bacterias grampositivas acumulan 100 veces más de eritromicina que los microorganismos gramnegativos. La forma no ionizada del fármaco es mucho más permeable a las células, y esto explica probablemente la mayor actividad antimicrobiana que se observa con pH alcalino, (90,110).

USOS TERAPEUTICOS. El antibiótico es más efectivo in vitro contra cocos Grampositivos como Streptococcus pyogenes y Streptococcus pneumoniae, para los cuales la concentración inhibitoria mínima es de 0.001 a 0.2 mcg/ml. Las cepas resistentes de estas bacterias son raras y generalmente se aíslan de poblaciones recientemente expuestas a antibióticos macrólidos, (90,110).

Los bacilos Grampositivos como Bacillus anthracis, Clostridium tetani, C. perfringens, L. monocitogenes, C. diphtheriae y A. israelii generalmente son sensibles. Entre los microorganismos Gramnegativos, la mayoría de las especies de Bordetella, Brucella, Yersinia y Haemophilus son sensibles a la eritromicina, pero H. influenzae sólo es moderadamente afectado, (90).

N. gonorrhoeae frecuentemente es sensible a la eritromicina, pero las cepas resistentes a la penicilina con frecuencia muestran poca sensibilidad a la eritromicina, (110).

Treponema pallidum y M. pneumoniae y muchas cepas de rickettsias y clamidias son sensibles; M. tuberculosis es resistente, pero otras micobacterias atípicas como M. kansasii, M. scrofulaceum y M. fortitum son sensibles, (11,90).

INTERACCIONES. Clindamicina, lincomicina pueden ser antagonistas. No usarlas simultáneamente, (75).

Penicilinas; antagonizan los efectos antibacterianos, administrar la penicilina por lo menos una hora antes, (78).

INDICACIONES. Su principal indicación es como alternativo de la penicilina, especialmente en los pacientes alér-



gicos a ésta. Se utiliza en el tratamiento de infecciones leves o moderadas de la piel, tejidos suaves y cavidades, causadas por bacterias Grampositivas; en el tratamiento de: enteritis, gastroenteritis, "Vibrio coli", bronquitis, neumonías (neumonía enzootica), artritis (debido a micoplasmas), erisipela, estreptococias, mastitis, metritis, rickettsiosis, pododermatitis necrótica, difteria (causada por "Corynebacterium pseudodiphtherium"), conjuntivitis, impétigo, leptospirosis, otitis purulenta, infecciones de las vías biliares, en la profilaxis de la fiebre reumática y en la prevención de endocarditis en pacientes con anomalías cardíacas antes de curaciones dentales o manipulación de las vías aéreas superiores, (9,110).

Cabe señalar que desde la llegada de las nuevas penicilinas, el uso de la eritromicina ha disminuído. Sin embargo, constituye un sustituto útil para el tratamiento de muchas infecciones estreptocócicas y estafilocócicas. Es deseable, particularmente útil cuando se halla involucrado el estafilococo, el administrar el fármaco con otros antibióticos (por ejemplo: fucidina, cloramfenicol, novobiocina) para prevenir el desarrollo de cepas resistentes, (69,110).

El modo de acción contra los microorganismos es de tipo bacteriostático con la posología indicada. Ha sido observado un pretendido efecto bactericida en la experimentación, pero el transporte referencial de la concentración utilizada in vitro, es inasequible debido a sus riezos tóxicos.

Por lo tanto, el médico, tiene al administrar o prescribir eritromicina la obligación de esperar la compensación terapéutica posterior obtenida con las propias defensas orgánicas, debido a que está deteniendo solamente la vitali-

dad del microorganismo. Pero esta inmunogénesis no se constituye de inmediato y, naturalmente, suele despertarse a partir del 5<sup>o</sup> ó 6<sup>o</sup> día del inicio de la enfermedad. Por eso es recomendable mantener la bacteriostásis durante este lapso, mediante la administración continuada con intervalos regulares, (107,110).

La medicación deberá tomarse todo el tiempo prescrito y exactamente en la forma indicada, aún cuando se inicie la mejoría; las infecciones estreptocócicas deben tratarse durante 10 días, la forma intravenosa deberá administrarse en infusión que se transfunde en 20-60 minutos. Deberá reconstituirse de acuerdo a las especificaciones del fabricante y cada 250 mg se diluirán por lo menos en 100 ml de dextrosa al 5% en agua o en solución salina normal, (107,110).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.** Las dificultades de discreta intolerancia a la eritromicina son más frecuentes cuando el tiempo de administración es mayor a 7 días. Indudablemente es más precoz y más común observar náuseas, vómitos o urticarias en pacientes alérgicos o con trastornos hepatobiliares, (107).

La eritromicina puede causar elevaciones falsas positivas en la concentración de la transaminasa glutámico oxalacética sérica cuando se emplean métodos calorimétricos; también puede elevar falsamente los niveles de catecolaminas y 17-hidroxycorticosteroides urinarios, (107). La eritromicina es susceptible de crear resistencia en el curso del tratamiento. Por esto, si el mismo es obligatoriamente prolongado, debe aceptarse su cambio al cabo de cierto tiempo, aunque el antibiograma inicial fuese recomendable, o mejor

aún, practicar una segunda investigación de la resistencia bacteriana para evitar las superinfecciones, (78,110).

La eritromicina a menudo produce efectos irritativos, la administración oral, especialmente en 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 grande que persiste durante horas, (78,110).

VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS. Bovinos: 1 a 2 ml por cada 50 kg de peso. Porcinos: 2 a 4 ml por cada 50 kg de peso. Ovinos y caprinos: 1 a 2 ml por cada 50 kg de peso, (111). Lechones: 1 ml por cada 5 kg de peso. Corderos: 1 ml por cada 5 kg de peso. Aves: .5 ml por cada kg de peso. Sinusitis de pavos; previa extracción del exudado administrar .5 a 1 ml según la gravedad del caso en cada seno del ave, (111).

Vía de administración: bovinos, ovinos y caprinos; inyección intramuscular únicamente en los músculos de la pierna o uello. Aves: inyección subcutánea en el uello exactamente atrás de la cabeza, intramuscular solo en la pechuga, (111).

PRESENTACIONES. Ericlor (Lab. Parfarm, S.A.), Mastibon (Lab. Dayton, S.A.), Trofoseptyl (Lab. Chinoin, S.A.), (111).

REACCIONES ADVERSAS. Reacciones de hipersensibilidad: entre las reacciones observadas tras la administración de eritromicina en pacientes humanos y animales, cuando se les

administró el fármaco a dosis terapéuticas se incluyen urticaria, eczemas, fiebre medicamentosa, eosinofilia, erupción cutánea y rash en la piel, estos trastornos pueden aparecer combinados o aislados,(36).

Efectos tóxicos e irritativos. La administración intravenosa de eritromicina a razón de 15 a 20 mg/kg de peso diariamente diluido el fármaco en una solución al 5% de dextrosa, ha sido reportada que ocasiona dolor y flebitis en el sitio de la administración,(39).

Datos recientes de estudios de la eritromicina (1985), revelan una interacción tóxica entre este fármaco y la teofilina, la eritromicina ocasiona un incremento de los niveles de teofilina en el suero, desarrollandose así el trastorno. La dosis de teofilina deben ser reducidas en pacientes que reciben conjuntamente ambos fármacos,(36,75).

La toxicidad de la eritromicina durante la preñez no ha sido establecida. Pero estudios recientes (1985), revelan que la eritromicina puede atravesar la barrera placentaria y llegar hasta el feto,(39).

Estudios realizados con este fármaco en adultos, quienes recibieron eritromicina por vía oral en dosis de 1 g, suele acompañarse de malestar epigástrico, a veces muy intenso y cuando se administra por vía intramuscular a dosis superiores de 100 mg, produce un dolor muy intenso en el músculo que dura por horas,(39).

Kunin (1959), siguió de cerca el caso clínico de seis pacientes que presentaron dificultad en la audición, a estas personas, se les administraron dosis de 4 g diariamente por vía intravenosa. El trastorno auditivo se manifestó tan

rápidamente que en solo dos días, con estudios audiométricos se observaron trastornos en la percepción de frecuencias altas e inclusive dificultad en la conversación, lo cual fué relacionado con una falla en la audición mediada por el efecto del fármaco. Este trastorno en la mayoría de los casos es reversible cuando se suspende el fármaco en un par de días o semanas, (79).

Reacciones alérgicas. Reportes realizados por los laboratorios Elkins-Sinn, Inc. (1985), de la administración intravenosa de eritromicina en pacientes humanos, se observaron trastornos alérgicos como urticaria extensiva, erupciones cutáneas, hasta choque anafiláctico, (39).

Sin duda alguna el trastorno alérgico más preponderante que ha sido observado tras la administración de eritromicina es la hepatitis colestática, que se ha visto que ocurre casi exclusivamente tras la administración de estolato de eritromicina, (112). Su aparición es rara cuando el fármaco se ingiere por primera vez, pero en casos aislados de pacientes que ingieren eritromicina por un periodo mayor a 10 días o más, el trastorno se pone de manifiesto. Los signos clínicos del trastorno se caracterizan al principio por dolor abdominal, náuseas, vómito y cuando la enfermedad se hace más crónica se observa ictericia, eosinofilia, leucocitosis, aumento en la concentración plasmática de transaminasa y bilirrubina, (112).

Trastornos biológicos. La eritromicina realmente altera poco los componentes biológicos intestinales, a pesar de que puede existir una baja brusca en las bacterias grampositivas cuando se usa una terapia por vía oral, (36). Las sobreinfecciones aparecen también cuando se administra este

fármaco por cualquier vía, aunque la incidencia del trastorno es menor que otros fármacos antimicrobianos, (36,39).

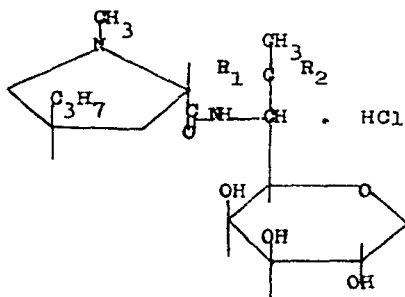
El uso prolongado o repetido de eritromicina da como resultado un sobrecrecimiento de bacterias resistentes y de hongos, especialmente *Cándida*, (36).

## LINCOMICINA

**HISTORIA Y ORIGEN.** La fuente de este antibiótico es un estreptomiceto (Streptomyces lincolnesis) hallado en una muestra del suelo de Lincoln, Nebraska, (69,110).

**ESTRUCTURA QUIMICA.** Aunque químicamente diferente a los miembros del grupo eritromicina, lincomicina y clindamicina deben ser relacionados con ellos, ya que no sólo tienen la mayor parte del mismo espectro y campo de actividad, sino también comparten el patrón de resistencia cruzada bacteriana con ellos, (110).

$C_{18}H_{34}O_6N_2S$ , y su nombre químico es el siguiente: metil-6,8-desoxi-6-trans-(1-metil-4-propil-L-2-pirrolidinocarboxamido)-1-tio-D-eritro-alfa-D-galactooctopiranosido, (110).



Lincomicina  $R_1 = OH$ ;  $R_2 = H$

Clindamicina  $R_1 = H$ ;  $R_2 = Cl$

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS. Se presenta en forma de cristales o polvo cristalino blanco, inodoro y fácilmente soluble en agua y alcohol, (72).

FARMACOCINETICA. La lincomicina parece tener ventajas sobre muchos otros antibióticos ya que es muy difusible entre los tejidos y hueso, donde puede ser concentrada. Para este fin puede combinarse con fucidina. En los pacientes sanos no llega al líquido cefalorraquídeo, pero quizá éste no sería el problema si las meninges estuvieran inflamadas, (58,72).

La situación es con todo igual que para la penicilina, como podría esperarse, la lincomicina atraviesa la placenta, (58). Hasta la fecha no se han observado efectos nocivos sobre el feto, (58).

La excreción de la lincomicina es principalmente por la bilis, hallándose sólo trazas en la orina, si el fármaco ha sido administrado por vía oral, pero 30 a 60% del fármaco aparece en la orina después de una inyección parenteral, (58,72).

FARMACODINAMIA. Se obtuvo, por primera vez, del Streptomyces lincolnensis y es la primera lincosamida con actividad antibiótica empleada en clínica. Las lincomicinas se eslabonan a la subunidad 50S del ribosoma microbiano y se parece a los macrólidos en la actividad antibacteriana y en su modo de acción. Puede haber interferencia mutua entre estos fármacos, (72). Los cromosomas mutantes son resistentes debido a que carecen del sitio de enlace sobre la subunidad 50S, (72).



Tiene los mismos aspectos farmacocinéticos y el mismo espectro que la clindamicina, pero es menos activa y quizá ocasiona un aumento más marcado de efectos indeseables en pacientes a los que se les administra, (110).

**USOS TERAPEUTICOS.** El espectro de la lincomicina está localizado primordialmente entre los cocos Grampositivos, (58). La lincomicina es activa contra un cierto número de bacterias, en particular, Staphylococcus aureus, (58).

Se ha demostrado que 0.1 mcg/ml del antibiótico inhibe la producción de lipasa por S. aureus, pero afecta el crecimiento del microorganismo. La lincomicina no es inactivada por la penicilasa estafilocócica y aunque en dosis bajas es bacteriostática con concentraciones 4 a 8 veces mayores es bactericida como la eritromicina, (69).

Poco se sabe de la emergencia de resistencia. El sitio de acción es sobre la síntesis de proteínas y no sobre la pared celular, porque podría esperarse que el fármaco actuase sobre Mycoplasma y formas L. Es efectiva contra bacteroides y quizá sea el fármaco de elección contra este grupo de microorganismos, (69).

**INTERACCIONES.** La lincomicina posee también una marcada interacción con la D-tubocurarina, como han demostrado estudios en ratas a nivel de laboratorio. Este estudio ha indicado que los pacientes en recuperación que reciben el antibiótico deben ser observados atentamente para detectar síntomas de depresión respiratoria, (75,78).

INDICACIONES. Esta clasificada como sustituto, de segunda elección, de la penicilina y por consiguiente está indicada en el tratamiento de infecciones producidas por cepas sensibles de estafilococos, estreptococos y neumococos. Asimismo, se encuentra indicada en padecimientos producidos por gérmenes anaerobios susceptibles, como los bacteroides. Sin embargo, actualmente no existen razones que justifiquen su empleo en la práctica clínica,(110).

En medicina veterinaria está indicada en los cerdos para la prevención, tratamiento y control de las infecciones causadas por gérmenes susceptibles al antibiótico como: disentería porcina, salmonelosis, enteritis asociada con E. coli-neumonía micoplásmica, neumonía bacteriana, onfaloflebitis, erisipela y artritis infecciosa,(111). Como estimulante del crecimiento y la conversión alimenticia en cerdos sanos, además es útil para la prevención y tratamiento de la enteritis necrótica,(111).

Asociada con neomicina y antiinflamatorios tiene buena acción contra los patógenos responsables de más del 90% de las mastitis,(111).

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES. Debe evitarse su empleo en presencia de otros antibióticos como la eritromicina y el cloramfenicol, que compiten con el mismo sitio ribosomal de acción. La desventaja de tipo farmacocinético, referente a su absorción, es su actividad antibacteriana menor, comparada con la clindamicina y la posibilidad de superinfecciones de cepas resistentes, hacen su empleo irracional, existiendo otros agentes quimioterápicos más eficaces y quizá más seguros,(110).

La inyección intramuscular debe ser profunda por el desarrollo de dolor por parte del fármaco, (110,111).

No debe utilizarse para consumo humano, la leche procedente de animales tratados con este fármaco, hasta 4 días después de la última aplicación, ni usar este fármaco 5 días antes del sacrificio de los animales destinados para el consumo humano, (111).

**VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS.** La lincomicina asociada con espectinomicina, se utiliza a razón de: 20 g/200 litros de agua de bebida en situaciones de stress durante 3 a 5 días o en brotes de enfermedad durante 5 a 7 días. En solución estéril inyectable: 1 ml/10 kg. Administrar por vía intramuscular una vez durante los tres primeros días de edad; repetir a los 15 días de edad. En brotes de enfermedad administrar la dosis recomendada cada 12 a 24 horas durante 5-7 días, (111). Al recibir al pollito se dosificará a razón de 150 mg por kg de peso vivo, diluyendo 0.5 g de actividad antibiótica en un litro de agua. Una vez consumida ésta, se le administrará agua a libre acceso; esta operación se hace durante tres días. Para dosificar entre la tercera y cuarta semana de edad o durante la vacunación se utilizarán 50 mg por kg de peso vivo, diluyendo 0.5 g de actividad antibiótica en un litro de agua durante un día; una vez consumida ésta se les administrará agua a libre acceso, (111). Esta combinación antibiótica se utiliza como premezcla en el alimento a razón de 1 kg por tonelada de alimento, desde el primer alimento que consuman los cerdos hasta que éstos alcancen un peso de 60 kg, (111).

PRESENTACIONES. Linco-spectin (Lab. Tuco S.A.), Lincocin forte (Lab. Tuco S.A.), Lincpmix (Lab. Tuco S.A.), Lincoporcin solución inyectable (Lab. Tuco S.A.), Lincoporcin polvo soluble (Lab. Tuco S.A.), Lincoporcin premezcla (Lab. Tuco S.A.), (111).

REACCIONES ADVERSAS. Reacciones de hipersensibilidad: las reacciones observadas más frecuentemente tras la administración de lincomicina en pacientes humanos con dosis de 600 mg cada 8 horas, según la gravedad del caso, se observó edema angioneurótico, anafilaxis y eritema multiforme, (36). Estos trastornos parecen aquidizarse cuando la administración del fármaco es por vía intravenosa, (91). Se ha reportado casos aislados de fotosensibilidad, (91).

Reacciones tóxicas e irritativas. El mecanismo de los efectos neuromusculares de lincomicina, polimixinas y tetraciclinas aún no ha sido todo esclarecido, pero informes científicos recientes indican que el trastorno tiene una vinculación con la transmisión de calcio en los tejidos afectados, como también en la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas motoras, (104). Se ha reportado irritación y flebitis tras la administración intravenosa de lincomicina, (36). Dosis altas de lincomicina y administración rápida por vía intravenosa ha sido asociada con hipotensión, (31).

Trastornos hematológicos tras la administración de lincomicina por periodos prolongados han sido reportados, los trastornos más comunmente involucrados por esta condición son neutropenia, leucopenia, agranulocitosis y púrpura trombocitopenica. Existen reportes aislados de anemia aplásti

ca y pancitopenia, (2). La presentación de estos tipos de trastornos en su mayoría fueron por dosis múltiples del fármaco, (2).

Reacciones biológicas. Estudios realizados de la administración de lincomicina y clindamicina en hamsters a los cuales se les administró tres dosis diariamente de 2 mg de lincomicina o clindamicina durante un lapso de 15 días, desarrollaron colitis pseudomembranosa que en la mayoría de los casos fué mortal. Ciertamente esta identidad patológica se presenta indiferentemente, si la terapia es a base de lincomicina o de clindamicina, (126). Otro rubro importante que tiene singular aparición tras la administración de lincomicina por periodos prolongados y a dosis terapéuticas, es la sobreproducción de levaduras a nivel intestinal, pero las sobreinfecciones son realmente raras, (126).

## ESPIRAMICINA

**HISTORIA Y ORIGEN.** La espiramicina, es un antibiótico perteneciente al grupo de los macrólidos. Fué descubierto en una muestra de tierra del norte de Francia, donde se aisló el *Streptomyces ambofaciens*, (107).

**ESTRUCTURA QUIMICA.** Macrólido, tiene un anillo de lactona al que se unen tres desoxiazucares. Aunque su estructura estereoquímica no ha sido hasta la fecha bien delucidada, (44).

**PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.** La base forma cristales amorfos de color blanco y sabor amargo; es ligeramente soluble en agua; el sulfato es soluble en agua, metanol, etanol y butanol, (110).

**FARMACOCINETICA.** La distribución y fijación en diferentes órganos muestran afinidad por el tejido esplénico, como también por el parénquima pulmonar con las características de persistencia después de la suspensión. La saliva contiene altas concentraciones que singularizan este fármaco para el tratamiento de las afecciones bucales, (110).

Es estable frente ácidos. Una dosis de 1g administrada por vía oral, produce concentraciones sanguíneas de 1 mcg/ml después de dos o tres horas; la concentración máxima se mantiene de 4 a 6 horas; se alcanzan altas concentraciones en los tejidos que persisten hasta que las concentraciones en el plasma han descendido a niveles insignificantes, (110).

Cabe subrayar que la espiramicina atravieza y se concentra en la placenta y alcanza concentraciones en la leche materna, (110).

**FARMACODINAMIA.** Se supone que la espiramicina inhibe la síntesis de proteínas uniéndose a las subunidades ribosomales 50S de los microorganismos sensibles, (107).

**USOS TERAPEUTICOS.** La espiramicina es un antibiótico muy complejo, constituido por tres componentes producidos por el Streptomyces ambofaciens. Puede ser bacteriostática o bactericida según el microorganismo y la concentración de ésta; es activa contra bacterias Grampositivas, incluyen<sup>do</sup> muchas cepas de estafilococos resistentes a la penicilina. Es particularmente eficaz contra Bacillus subtilis y Toxoplasma gondii, (107,110).

El espectro bacteriano comprende Estreptococo, Neumococo, Estafilococo, Meningococo y Haemophilus pertusis. Las bacterias resistentes a la espiramicina presentan resistencia cruzada a la eritromicina y a otros macrólidos, (107).

La experiencia in vitro, ha demostrado poca sensibilidad bacteriana, no tiene correlación in vivo, ya que puede obtenerse efecto terapéutico bueno. Por este motivo, se deduce una particular afinidad textural. Este hecho tiene importancia clínica porque el antibiograma no reflejará la probabilidad exacta de su utilización. Las reacciones tóxicas y colaterales son escasas, (107,110).

Este fármaco altera poco el medio intestinal y tiene buena tolerancia digestiva, (11).

INTERACCIONES. Sin interacciones importantes.

INDICACIONES. Enteritis, gastroenteritis infecciosas causadas por gérmenes Grampositivos y/o "Vibrio coli", bronquitis, neumonías (neumonía enzoótica), artritis (debido a Mycoplasmas), erisipela, estreptococias, mastitis, metritis, (111).

Bovinos: enteritis infecciosa causada por gérmenes Gram positivos, difteria (causada por "Corynebacterium pseudo-diphtherium"), neumonía, actinomycosis, artritis, mastitis, metritis, onfalitis, pielonefritis, pododermatitis necrótica, rickettsiosis, anaplasmosis, (110,111).

Canídeos y felinos: neumopatías (bronquitis aguda, congestión pulmonar), plausencia purulenta, rinofaringitis, gingivitis, piorrea alveolar, otitis purulenta, infección de las vías biliares, estreptoestafilococias cutáneas, estafilodermodecia, impétigo, leptospirosis, toxoplasmosis, conjuntivitis, mastitis, metritis, (111).

Aves: prevención y tratamiento de la enfermedad crónica respiratoria de pollos y gallinas, sinusitis infecciosa de los pavos, sinovitis infecciosa de las aves, afecciones neuromentéricas de los cerdos causadas por gérmenes susceptibles a la espiramicina, (111).

Puede emplearse como alternativo de la penicilina para infecciones moderadas causadas por microorganismos susceptibles, sobre todo, cuando no se requieren niveles de concentración sanguínea de penicilina muy elevadas o cuando los pacientes son alérgicos a la penicilina; sin embargo, su toxicidad limita este uso, (110,111).



**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.** Está contraindicada en pacientes con reacciones de hipersensibilidad severa y con insuficiencia hepática. Se debe recordar que en caso de sobreinfecciones o alteración de la prueba de funcionamiento hepático el fármaco debe de suspenderse inmediatamente, (110).

No usar este fármaco 6 días antes del sacrificio de los animales destinados para el consumo humano, ni utilizar para consumo, la leche procedente de animales tratados con este fármaco, hasta 3 días de su última aplicación, (111).

Es preciso observar la concentración cuando se utilice una suspensión del fármaco. Las funciones renal, hepática y hematopoyética deberán vigilarse durante tratamiento prolongado, (78,110).

**VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS.** En caso de cerdos, becerros y terneros, se administra por vía i.m. a la dosis de 54.000 UI (20 a 25 mg) por kg de peso vivo (1 ml por cada 10 kg de peso vivo). En bovinos adultos se administra por vía intramuscular a la dosis de 27.000 UI (10 a 15 mg) por kg de peso vivo (1 ml por cada 20 kg de peso vivo). Para el tratamiento de la anaplasmosis se recomienda por vía intravenosa (80 ml como dosis total), (111).

En aves como preventivo se administra 100 g del fármaco en 250 litros de agua de bebida durante los tres primeros días de vida de las aves, repitiendo el tratamiento a las 4, 9 y 20 semanas de edad después de las vacunaciones o cualquier baja de resistencia, únicamente por 24 horas. En la medicación terapéutica se administran 100 g del fármaco en 125 litros de agua de bebida, (111).

PRESENTACIONES. Cortimex (Lab. Syntex S.A.), Entrovil (Lab. Rhone Poulenc), Mastex (Lab. Syntex S.A.), Rhodilac (Lab. Rhone Poulenc), Spiramix (Lab. Rhone Poulenc), Suano vil (Lab. Rhone Poulenc), (111).

REACCIONES ADVERSAS. Con dosis simples o multiples del fármaco a concentraciones terapéuticas, las reacciones que llegan a presentarse tras la administración son raras e incluyen gastritis, cefalea y urticaria. A dosis altas el fármaco ocasiona leucopenia, depresión y visión borrosa, (36). Si se llegan a presentar estas reacciones son reversibles y desaparecen de inmediato al disminuir la dosis o suspender el fármaco, (3,36).

Durante la terapia con espiramicina se debe evitar la ingestión de bebidas alcoholicas, porque se ha observado clínicamente un efecto tipo antabuse, (36).

## C O N C L U S I O N E S

Con este trabajo, se realizaron las revisiones de las reacciones adversas de los fármacos antimicrobianos inhibidores de la síntesis proteica, revisándose los siguientes aspectos, mediante la cual se puede concluir en los siguientes puntos:

- A) La importancia de que al momento de aplicar un fármaco se debe conocer las reacciones terapéuticas y las reacciones adversas.
- B) Con este estudio, se pretende que el MVZ., adquiera conciencia de los riesgos que puede acarrear el uso inadecuado e indiscriminado, de los fármacos que en este estudio se revisaron.
- C) Tomar en cuenta, por medio de este estudio, que al administrar más de un fármaco, pueda existir la presencia de interacciones medicamentosas que pueden traer como consecuencia resultados benéficos y/o nocivos.
- D) Valorar la relación riesgo-beneficio por medio de este estudio, enfocado directamente al grupo farmacológico de antimicrobianos inhibidores de la síntesis proteica.
- E) El conocimiento de administrar adecuadamente este tipo de medicamentos y el llevar programas periódicos de revisión del uso de antibióticos en la clínica diaria del médico, que evitará la aparición de cepas microbianas resistentes a estos medicamentos con lo cual para futuros tratamientos no será necesario utilizar dosis elevadas y tratamientos más prolongados, con el consiguiente beneficio económico

al cliente.

- F) El conocimiento clínico de la aplicación del antimicrobiano de elección para el fin zootécnico del animal; beneficiando indirectamente la salud de la población humana.

## R E S U M E N

Se ha repetido, por siglos, que en las manos del médico está la salud y la vida de los pacientes. Este viejo concepto debe tener, en la actualidad, el doble sentido de que, del tremendo poder farmacológico del médico depende no sólo el librar al enfermo de sus males, sino además, gracias a su sapiencia y buen juicio, el no ocasionarle daños irreparables por el desconocimiento de las reacciones adversas, de fármacos que maneja día con día, (98).

No existen normas únicas para el tratamiento de las reacciones adversas. Depende de su naturaleza, su intensidad, su duración. En cambio, pueden conocerse las reacciones indeseables y los principios generales para prevenir tales reacciones y de esta forma apoyar el conocimiento teórico-práctico en la clínica diaria de las reacciones adversas por parte del personal médico en general, a continuación mencionaremos la forma más concreta de prevenir tales reacciones, éstas se sintetizarían en los siguientes:

- 1) Prescribir medicamentos cuando es estrictamente indispensable. No abusar de la facultad de recetar. No prescribir medicamentos sin tener un claro y preciso objetivo terapéutico, simplemente para "salir de paso", (98).
- 2) Evitar la polifarmacia. Simplificar el tratamiento utilizando sólo unos pocos fármacos. Porque a mayor número de fármacos, mayor el peligro de reacciones indeseables, con la circunstancia de no saber, siempre, cuál de ellas es la causante y por consiguiente, qué antídoto debe utilizarse, (98).

- 3) Calcular, cuidadosamente, la dosis para cada paciente en la clínica diaria. Cada enfermo es una individualidad biológica, con su propio ritmo metabólico, sus problemas de absorción y eliminación. No basta con considerar el peso del paciente (animal). En el caso de fármacos nuevos, el cálculo de dosis y en general, toda precaución, nunca será excesiva, (98).
- 4) Utilizar la vía de administración más segura, menos peligrosa. La vía oral es una vía fisiológica de ingreso al organismo de alimentos y otras sustancias. La vía intravenosa debe reservarse para cuando es indispensable y no debe abusarse de ella. Los efectos terapéuticos, cuando el medicamento se administra por vía intravenosa, son rápidos e intensos y las reacciones indeseables pueden ser violentas y fatales, (98).
- 5) Reducir el tratamiento al periodo más corto posible en los pacientes. Mientras más largo es el tratamiento, mayores son los riesgos de intoxicación y otras reacciones indeseables, (98).
- 6) Preferir fármacos más eficaces, menos tóxicos. Casi no hay fármacos insustituibles y cada día el arsenal medicamentoso es más rico, debe conocerse, en cada grupo de antimicrobianos, cuáles son los más potentes y menos tóxicos para preferirse en el uso diario, (98).
- 7) Tener presente los efectos indeseables de los antimicrobianos. Recordar que no existen fármacos antimicrobianos atóxicos y sobre todo, estar en guardia contra las

reacciones indeseables, previamente descritas o no, atribuibles a el fármaco prescrito, (98).

- 8) Instruir al cliente sobre los posibles efectos indeseables. Un cliente explicado y preparado es más cooperativo y su oportuno aviso evita emergencias desagradables y daños irreversibles en sus animales, (98).

Probablemente en conclusión, no existe un solo fármaco que no ocasione reacciones adversas. El estudio anterior, intenta dar un panorama general de las reacciones indeseables, de un grupo farmacológico que tiene uso común en la clínica diaria del médico como lo son, los fármacos antimicrobianos inhibidores de la síntesis proteica, para que de esta forma sirva el presente estudio como un pilar más en el apoyo de la terapia diaria y sobretodo para tomar más conciencia del peligro que se corre por el desconocimiento de la administración impropia de fármacos y sus reacciones e interacciones adversas, (98).

## BIBLIOGRAFIA

1. Ackerman BH., Bailie GR., Zaske D. E. : Aminoglycoside Therapy: Improving Patient Response and Safety. Drug Monit 75: 177-185, 1984.
2. Adams HR., Parker JL : Cardiovascular Depressant Effects of Antibiotics. In Van Stee Ew (ed) : Cardiovascular Toxicology Raven Press. Pag. 327-351, 1982.
3. Adams HR : Acute Adverse Effects of Antibiotics. JAVMA 166: 983-987, 1985.
4. Appel GB., Harold CN : Gentamicin in 1978. Ann. Intern. Med. 89: 528-538, 1978.
5. B. Trollfors, K. Allesting, I. Krantz and R. Morrby. The Journal of Infectious of Disease 141 (3): 134-135, 1976.
6. Bachem A., I. Reed, C. I. : The Penetration of Light Through Human Skin. Am. J. Physiol. 97: 86, 1960.
7. Barnett, H. L. : Kidney Function in Young Infants. Pediatrics 5: 171, 1970.
8. Bevan Jhon A. : Fundamentos de Farmacología. Harla, Harper y Pow Latinoamericana (ed), 2<sup>a</sup> Edición. 62-598, 1982.
9. Bertram G. Katzung: Farmacología Básica y Clínica. El Manual Moderno Editorial, 9<sup>a</sup> Edición. 518-556, 1984.
10. Benitz A. M. : Future Developments in The Aminoglycoside Group of Antimicrobial Drugs. JAVMA 185 (10): 1118-1123, 1984.
11. Biro E. Carlos : Terapéutica Antimicrobiana. Editorial Diógenes S.A., 7<sup>a</sup> Edición. 22-58, 1980.



12. Borje K. Gustatsson : Therapeutics Strategies Involving Antimicrobial Treatment of The Uterus in Large Animals. JAVMA 185 (10): 75-76, 1984.
13. Braun P., Klein J. O., and Kass E. : Susceptibility of Genital Mycoplasmas to Antimicrobial Agents. Appl. Microbiol. 19: 62-70, 1970.
14. Brock T. D.: Chloramphenicol. Bact. Rev. 25: 32-48. (102 ref.), 1970..
15. Burns L. E., Hoggman J. E., and Cass A. B. : Fatal Circulatory Collapse in Premature Infants Receiving Chloramphenicol. New Engl. J. Med. 261: 1318-1321, 1969.
16. Burrows GE : Gentamicin (Topics in Drug Therapy). JAVMA. 175: 301-302, 1979.
17. C. E. Cornelliuss, III and Dome Seik G. : Spectinomycin Hydrochloride in The Treatment of Uncomplicated Gonorrhoea. Br. J. Vener. Dis. 46: 212-213, 1970.
18. Cahen R. L. : Evaluation of The Teratogenicity of Drugs. Clin. Pharmac. and Therap. 5: 480, 1974.
19. Calderón James Ernesto. : Aplicación Clínica de Antibióticos y Quimioterapicos. Ed. Centeotl, 4<sup>a</sup> Edición. Pag. 336-337, 1980.
20. Carey B. W. : Photodynamic Response of a New Tetracycline. JAMA 172: 1196, 1970.
21. Cocke J. G., Jr. : Chloramphenicol Optic Neuritis. Am. J. Disease Children 114: 424, 1967.
22. Cogan D. C.; Truman J. T., and Smith T. R. : Optic Neuropathy Chloramphenicol and Infantite Genetic Agranulocytosis. Invest. Ophthal. 12: 534-535, 1973.

23. Cohan S. Q. : Growth Inhibitions of Prematures Receiving Tetracycline. *Am. J. Dis. Child.* 105: 453-451, 1973.
24. Conway N., and Birt B. D. : Streptomycin in Pregnancy. Effects on Foetal Ear. *Br. Med. J.* 2: 260-263, 1965.
25. Conference on Kanamycin (Various Authors), Appraisal After Eight Years of Clinical Applications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 132: 773-1090, 1966.
26. Crip L. H. : The Present Status in Human Sensitización to Antibiotics. En : *Antibiotics Annual 1959-1960*, Ed. Antibiotica Inc., N. Y. Pag. 976, 1970.
27. Crowell W. A., Divers T., Byars T. : Neomycin Toxicosis in Calves. *Am. J. Vet. Res.* 42: 29-34, 1981.
28. Chiu P., Miller J., Long J. : Renal Uptake and Nephrotoxicity of Gentamicin During Urinary Alkalinization in Rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiolog.* 6: 317-326, 1979.
29. D. Laimore Michael, Archibald F. Alexander : Oxytetracycline Associated Nephrotoxicosis in Feedlot Calves. *JAVMA* 185: 7, 1984.
30. D. N. Williams, Laughlin L., Lee Y. : Minocycline; Possible Vestibular Side Effects. *Lancet* 744-746, 1974.
31. Daubeck J. L., Daughety M. J., and Petty C. : Lincomycin Induced Cardiac Arrest; a Case Report and Experimental Investigation. *Anesth. Anal.* 53: 563-567, 1974.
32. Dixon R. L., and Foots Jr.. Inhibitions of Microsomal Drug Metabolic Phathways by Chloramphenicol. *Biochem. Pharmacol.* 11: 715-720, 1972.

33. Dobbins W. O. : Drug Induced Steatorrhea. Gastroenterology 54: 1193-1195, 1968.
34. Done A. K. : Development Pharmacology. Clin. Pharmacol. and Therap. 5: 432, 1964.
35. Dretcher K. L., Sokoll M. D., Gergis S. D., and Lung J. P. : Relative Effects of Streptomycin on Motor Nerve Terminals and End Plate. Engl. Journal Pharmacol. 22: 10-16, 1973.
36. E. Baker Charles Jr., PDR., 36<sup>a</sup> Edición, Publicada por Medicals Economics Company Inc., Oradell, N. Y., 1982.
37. E. P. Staffety : Effects of Antibiotics on Anesthesia. JAVMA 172: 9-12, 1978.
38. Edwards I. David : Antimicrobial Drug Action. Editado por The Mac Millan Press, 7<sup>a</sup> Edición. Pag. 192-215, 1980.
39. Erythromycin, Lab. Elkins-Sinn., Inc. 1985 : Folleto Indicativo Sobre el Uso del Fármaco.
40. Ericsson J. E. E., Trump B. F. : Electron Microscopy of The Uriniferous Tubules, In; The Kidney, Vol. I, Morphology, Biochemistry, Physiology. Ed. Roviller and Muller. Pag. 351-447. Academic Press, N. Y. 1979.
41. Ersev A. : Hematopoietic Depression Induced by Chloromycetin. Blood 8: 170-174, 1973.
42. Eugene W. Sanders : Antimicrobial Therapy. Philadelphia, London, Toronto, Editorial W. B. Saunders Company, 8<sup>a</sup> Edición. Pag. 35-81, 1974.
43. Evans D. A. : Pharmacogenetics. JAMA 34: 639, 1973.

44. Falcón V. Gerardo : Estudios de Los Efectos Causados por la Aplicación del Cloramfenicol en Caninos. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zoot. Universidad Autónoma de Nuevo Leon, 1981.
45. Feingold D. S. : Antimicrobial Chemotherapeutic Agents. The Nature of Their Action and Selective Toxicity. New Engl. J. Med. 269: 900-951, 1973.
46. Fillastre J. P. Lamontier : Comparativa Nefrotoxicidad de Gentamicina. The Journal of Infectious of Disease. 137 (4): 470-480, 1978.
47. Finland M. Commentary, Twenty Fifth Anniversary of The Discovery of Aureomycin : The Place of The Tetracyclines in Antimicrobial Therapy. 15: 3-8, 1974.
48. Fleming J. J., Child J. A., Cooper L. H., et al. : Renal Tubular Damage Without Glomerular Damage After Cytotoxic Drugs and Aminoglycosides. Biomed. 33: 251-254, 1980.
49. Food and Drug Administration Tabulation of Reports to Adverse Reaction Program, julio 1, 1961-junio 30, 1962, Informe Mimeografiado a los Hospitales Participantes, agosto 31, 1962.
50. Forsyth D. M. : The Treatment of Amoebiasis. A Field Study of Various Methods. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 56: 400-403, 1962.
51. Fouts J. R. : Factors Influencing The Metabolism of Drug in Liver Microsomes. Ann. N. Y. Acad. Sc. 104: 875, 1963.
52. Fraser F. G. : Drug Induced Teratogenesis. Canad. M. A. J. 87: 683, 1972.

53. Frimpter G. W., Timpanell A. E., Einsenmeyer W. J., Stein H. S., and Ehrlich L. E. : Reversible "Fanconi Syn-drome" Causes by Degraded Tetracyclines. JAMA 184: 111-113, 1973.
54. Gabuzda G. J., Gocke T. M., Jackson G. G., Grisby M. E. Love B. D., and Finland : Some Effects of Antibiotics on Nutrition in Man Including Studies of The Bacterial Flora of The Feces. A. M. A., Archs Intern. Med. 101: 476-513, 1968.
55. G. W. Osbaldiston : Tetracycline Update in Vet. Human Toxicol. JAVMA 162: 173, 1978.
56. García F. V. : Farmacología. Rosellon 132, Barcelona, Editorial Es Pags, 7<sup>a</sup> Edición, Pag. 75-90, 1978.
57. Garza Ramos Juan, José A. Barajas R., Memorias del Pri-mer Curso de Actualización en Toxicología Vetrinaria. Editado por La Facultad de Medicina y Veterinaria de la UNAM., Tomos I-II, 1981.
58. Glasby S. Jhon : Enciclopedia de Antibióticos. Editado por Graficas Lormo, 8<sup>a</sup> Edición. Pag. 6-653, 1978.
59. Goodman S. Louis, Alfred Gilman : Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial Interamericana, 5<sup>a</sup> Edición, Pag. 914-915, 1978.
60. Goth Andres : Farmacología Médica. Editorial Mosby, 9<sup>a</sup> Edición, Pag. 42-53, 1979.
61. H. Meyers Frederick, Ernest Jawetz, Alan Goldfiend : Far-macología Clínica. Editorial El Manual Moderno, 3<sup>a</sup> Edi-ción. Pag. 501-594, 1977.

62. H. Richards Adams : Efecto del Bloqueo Neuromuscular de Los Antibióticos Aminoglucósidos en Primates. *JAVMA*, 163: 6, 1973.
63. H. Richards Adams : Efectos Cardiovasculares del Grupo de Antibióticos Neomicina-Estreptomycin. *Am. Journal Vet. Research*. 36: 1, 1974.
64. Halffter Gonzalo, J. M. Vazques, Alfredo Barrera : Biological Science an Inquiry in to Life (2<sup>a</sup> Ed.), Editado por Hartcourt Brace and World, Inc. 1978.
65. Hawkins J. E., and Laurie M. H. : The ototoxicity of Streptomycin. *Ann. Otol. Rhinol. Lar.* 61: 789-809, 1952.
66. Hoffman E. M., Clark C. H., Olson J. D. : Serum Chloramphenicol Concentrations in Prerumiant Calves; a Comparison of Two Formulations, Doses Orally. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 4: 225-231, 1981.
67. Holt R. : The Bacterial Degradation of Chloramphenicol, *Lancet* 1: 1259-1260, 1971.
68. Hordesell J. W., Lamendola J. F., M<sup>c</sup>Cracken J. S. : Clinical Pharmacology of Aminoglycosides, Part 2. *Mod. Vet. Pract.* 9: 707-710, 1982.
69. Howard H. W. y H. C. Steward : Tratamiento Conciso con Antibióticos. Editorial el Manual Moderno, 2<sup>a</sup> Edición, Pag. 53-173, 1975.
70. Iossifides I. A., Smith I., and Keitel H. G. : Chloramphenicol Bilirrubin Interaction in Prematures Babies. *J. Pediat.* 62: 735-741, 1963.
71. Isbell H. : Addiction to Barbitures and Barbiturate Absence Syndrome. *Ann. Int. Med.* 33: 108, 1960.

72. Jawetz Ernest y L. Melnick J. : Microbiologia Médica. Editado por El Manual Moderno S. A., 5<sup>a</sup> Edición. Pag. 116-145, 1983.
73. Jawetz E. : Antimicrobial Chemotherapy. Annu. Rev. Microbiol. 10: 85, 1956.
74. J. James Leyden, Albert M. Kigman : Contact Dermatitis to Neomicin Sulfate. JAMA 242: 1276-1278, 1979.
75. J. Harston Edward : Interactions of Antibiotics. N. Y. 3<sup>a</sup> Edición, Editado por Drug Intelligence Publications. Pag. 33-46, 1976.
76. Kagan M. Benjamín, M. D. : Antimicrobial Therapy. London, Toronto. Editado por Saunders Company, 4<sup>a</sup> Edición. Pag. 45-77, 1970.
77. Kleeman C. R., Maxwell M. H. : The Nefrotoxicity of Antibiotics; a Preview. In E. L. Quinn and E. H. Kass (Ed.). Biology of Pyelonefritis. Little, Brown, Boston. Pag. 631-646, 1960.
78. Klusek N. Helen : Guía Profesional de Medicamentos. Editorial El Manual Moderno, 2<sup>a</sup> Edición. Pag. 14-640, 1970.
79. Kunin C. M., and Finland M. : Restrictions Imposed on Antibiotic Therapy by Renal Failure. A. M. A., Archs Intern Med. 104: 1030-1050, 1959.
80. Kunin C. M., and Finland M. : Clinical Pharmacology of The Tetracycline Antibiotics. Clin. Pharmac. Ther. 2: 51, 1961.
81. Kuzucu E. Y. : Methoxyfluorane, Tetracycline and Renal Failure. JAMA 211: 1162-1164, 1970.

82. Labovitz E., Levinson M. E., Kaye D. : Single Dose Daily Gentamicin Therapy in Urinary Tract Infection. Antimicrobial Agents Chemother. 6: 465-470, 1974.
83. Leeper M. H. : Effect of Large Doses of Auremycin on Human Liver. A. M. A., Archs Intern. Med. 88: 271-283, 1951.
84. Luft F. C., Benett W. H., Gilbert D. N. : Experimental Aminoglycoside Nephrotoxicity; Accomplishment and Future Potential. Rev. Int. Dis. 5: Suppl. 268-277, 1983.
85. Luft F. C., Keith S. A. : Renal Parenchymal Accumulation of Aminoglycoside Antibiotics in Rats. J. Infect. Dis. 130: 656-659, 1974.
86. Lloyd E. David : Select Aspect of Aminoglycoside Antibiotics Nephrotoxicosis. JAVMA 178: (5) 409-501, 1981.
87. Lloyd E. David : The Comparative Pharmacology of Chloramphenicol. JAVMA 176: (9) 923-924, 1980.
88. Mac Donald M. G., and MacKay B. R. : Adverse Drug Reactions. JAMA 190: 1071, 1964.
89. Mandell, Douglas, Benett : Principles and Practice of Infectious of Disease. Editado por Willed Medical Publications, 3<sup>a</sup> Edición. Pag. 383-395, 1979.
90. Merle A. Sande y Gerard L. Mandell : Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editado por Médica Panamericana, 3<sup>a</sup> Edición. Pag. 1140-1192, 1982.
91. Meyers B. R., Kaplan K., and Weinstein L. : Microbiological and Pharmacological Behavior of 7-Chlorolincomycin. Appl. Microbiol. 77: 653-657, 1979.



92. Medicamentos Nuevos, American Medical Association. Edi  
tado por La Prensa Médica Mexicana. Pag. 1-59, 1976.
93. Millar G. H., Arcieri G., Weinstein M. J., Waitz J. A. :  
Biological Activity of Netilmicin, a Broad Spectrum Semi  
synthetic Aminoglycoside Antibiotic. Antimicrob. Agents  
Chemother. 10: 827-836, 1976.
94. Moser R. H. ; Disease of Medical Progress. Progress Re-  
port. Clin. Pharmacol. and Therap. 2: 446, 1971.
95. Motulsky A. G. : Drug Reactions, Enzymes and Biochemical  
Genetics. JAMA 190: 1671, 1964.
96. Muraveiskaya, Voldrich, Urabel, and Stupp. The Journal  
of Infectious Diseases. 134: Suppl. 200-205, 1976.
97. Naranjo P. : Clínica de La Alergia. Doctrina de La Aler  
gia y Frecuencia de Las Afecciones Alérgicas. Actas del  
IV Congreso de Medicina, 1: 315-348, Ed. Impta. Municipi-  
pal, Guayaquil, 1962.
98. Naranjo P. : Farmacosología, Reacciones Indescables por  
Drogas. Editado por La Prensa Médica Mexicana, 2<sup>a</sup> Edi-  
ción. Pag. 9-153, 1968.
99. N. L. Fowlks : The Mechanism of The Photodynamic Effect.  
J. Invest. Dermat., 32: 233, 1969.
100. Paton W. D. M. : Histamine Release by Compounds of Simple  
Chemical Structure. Pharmacol. Rev. 9: 269, 1957.
101. Pittinger C., and Adamson R. : Antibiotic Blockade of Neu  
romuscular Function. A. Rev. Pharmacol. 12: 169-184,  
1972.
102. Polak B. C. P., Wesseling H., Herxheimer A., and Meyler

- L. : Blood Dyscrasias Attributed to Chloramphenicol. *Acta Med. Scand.* 192: 401-414, 1972.
103. Porter G. A., Bennett W. M., Gilbert D. N. : Unraveling Aminoglycoside Nephrotoxicity Using Animal Model. *J. Clin. Pharmacol.* 23: 91-95, 1980.
104. Prado W. A., Corrado A. P., Marsellian R. P. : Competitive Antagonism Between Calcium and Antibiotics at The Neuromuscular Junction. *Archs. Int. Pharmacodyn. Ther.* 231: 297-301, 1978.
105. Pride G. L., Cleary R. E., and Hamburger R. J. : Disseminated Intravascular Coagulation Associated With Tetracycline Induced Hepatorenal Failure During Pregnancy. *Am. J. Obstetr. Gynec.* 115: 585, 1973.
106. Raisbeck M. F., Hewitt W. R. : Fatal Nephrotoxicosis Associated With Furosemide and Gentamicin Administration in a Dog. *JAVMA* 183: 892-893, 1983.
107. Remo M. Bergoglio : Antibioticos. Buenos Aires Argentina. Editado por Medicina Panamericana, 4<sup>a</sup> Edición. Pag. 136-193, 1979.
108. Reyn A., Schmidh H., Trier M., and Bentzon M. W. : Spectinomycin Hydrochloride (Trobicin) in The Treatment of Gonorrhoea. *Br. J. Vener. Dis.* 49: 54-59, 1973.
109. Rodríguez S. V., Leiskins S. L., and Hiller M. C. : Neonatal Thrombocytopenia Associated With Ante-Partum Administration of Thiazide Drugs. *New Eng. J. Med.* 270: 881, 1964.
110. Rodríguez C. Rodolfo : Vademécum Académico de Medicamentos. Tomos I-II. Editado por El Programa del Libro de

Texto Universitario. UNAM, Facultad de Medicina; 1<sup>a</sup> Edición. Pag. 10-520, 1984.

111. Rosentein E., Pablo Gutiérrez O., César G. Zuñiga, Antonio L. Berenger, Georges Mercadier S. : Fr<sup>o</sup>ntuario de Especialidades Veterinarias. Editado por El Centro Profesional de Publicaciones S. A., 8<sup>a</sup> Edición. Pag. 1-262. 1984.
112. Sabath L. D., Gerstein D. A., Lorder P. H., and Finland M. : Serum Glutamic Oxalacetic Transaminase; False Elevations During Administration of Erythromycin. New Engl. J. Med. 279: 1137-1139, 1968.
113. S. Klausner and Carl Osborne : Tetracycline Contraindicated in Renal Failure. JAVMA 172: 1-4, 1978.
114. Schacht J. : Isolation of an Aminoglycoside Receptor From Guinea Pig Inner Ear Tissue and Kidney. Archs. Otorhinolarngol. 224: 129-134, 1979.
115. Scultz R. G., Winters A. : Nefrotoxicidad de Los Constituyentes del Fármaco Gentamicina. The J. Infect. of Dis. 149: (4) 605-613, 1980.
116. Scott A. Brown, Jeanne A. Barsanti : Gentamicin Associated Acute Renal Failure in The Dog. JAVMA 186: 7, 1985.
117. Shils M. E. : Renal Disease and The Metabolic Effects of Tetracycline. Ann. Intern. Med. 58: 389-408, 1963.
118. Shils M. E. : Some Metabolic Aspects of Tetracyclines. Clin. Pharmacol. Ther. 3: 321-339, 1972.
119. Sinanian R., Panzer J. D., and Atkinson W. H. : Time of Erradications of Gonococcus Spectinomycin Therapy. Clin. Med. 79: 15-16, 1972.

120. Smith R. M., Joslynda O., Gruhzt O. M., Mc Lean I. W., Penner M. A., Erhlich J., : Chloromycetin; Biological Studies. J. Bacteriol. 55: 425-448, 1968.
121. Stupp H., Kupper K., Lagler T., Sous H., Quante M., : Inner Ear Concentrations and Ototoxicity of Different Antibiotics in Local and Systemic Application. Audiology 12: 350-363, 1973.
122. Swain H. H., Kipplinger : Efectos Cardiovasculares Depresivos del Grupo de Antibióticos Neomicina-Estreptomycin. JAVMA 36: 1, 1974.
123. Symposium (various authors) : Mode of Action of Antibiotics on Microbial Walls and Membranes. Ann. N. Y. Acad. Sci. 235: 1-620, 1974.
124. Taketomo R. T., Mac Ghan W. F., Fushiki M. R. : Gentamicin Nephrotoxicity; Application of Multivariate Analysis. Clin. Pharm. 1: 544-548, 1982.
125. Tanowitz H. B., Wittner M. : Paromomycin in The Treatment of Diphyllbothrium Latum Infection. J. Trop. Med. Hyg. 76: 151, 1973.
126. Tedesco F. J., Barton R. W., Alpers D. H. : Clindamycin Associated Colitis; a Prospective Study. Ann. Intern. Med. 80: 429-433, 1974.
127. Thompson W. L., Powdell S. : Aminoglycoside Nephrotoxicity in Dogs; Dependence on Drug, Dose and Regimen. Scand J. Infect. Diseases. 29: 91-95, 1980.
128. Togdall R. P., and Miller R. D. : Prolongation of a Pancuronium Induced Neuromuscular Blockade by Polymyxin. B. Anesthesiology. 140: 84-87, 1974.

129. Toutain P. L., Raynaud J. P. : Pharmacokinetics of Oxytetracycline in Young Cattle; Comparison of Conventional us Long-Acting Formulations. Am. J. Vet. Res., 44: 1203, 1983.
130. Tyler E. Varro y Lynn R. Brady, Ph. D. : Pharmacognosy. Philadelphia USA. Editado por Lea and Febiger, 6<sup>a</sup> Ed. Pag. 386-412, 1976.
131. Vogel O. H., Isbell H., and Chapman K. W. : Present Sta tus of Narcotic Addiction; With Particular Reference to Medical Indications and Comparative Addiction Liability of The Newer and Older Analgesic Drugs. JAMA 138: 1019, 1958.
132. Wallestein R. O., Condit P. K., Kasper C. K., Brown J. W., and Morrinson F. R. : State Wide Study of Chloramphenicol Therapy and Fatal Aplastic Anemia. JAMA 208: 2045-2050, 1979.
133. Ward H. P. : The Effect of Chloramphenicol on RNA and Heme Synthesis in Bone Marrow Cultures. J. Lab. Clin. Med., 68: 400-410, 1976.
134. Wayne A. Crowell : Antibiotic Chemother. The J: Infec. of Dis. 124: suppl. 114, 1971.
135. Weinstein L., Goldfield M., and Chang T. W. : Infections Occurring During Chemotherapy; a Study of Their Frequency, Type, and Predisposing Factors. New Engl. J. Med. 251: 247-255, 1964.
136. Weinstein L. : The Treatment of Meningitis Due to Hemo phillus Influenzae With Streptomycin. New Engl. J. Med. 235: 101-111, 1956.

137. Weinstein M. J., Oden M. D., Wayman G. H. : Gentamicin, a New Broad-Spectrum Antibiotic Complex. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1974: 1-7, 1963.
138. Weisberger A. S. : Inhibitions of Protein Synthesis by Chloramphenicol. *J. Exp. Med.* 120: 183-196, 1974.
139. Weisberger A. S., Daniel T. M., and Hoffman A. : Suppression of Antibody Synthesis and Prolongation of Hemograft Survival by Chloramphenicol. *J. Exp. Med.* 18: 483, 1967.
140. Weiss C. F., Glasko A. J., and Weston J. K. : Chloramphenicol in The New Born Infant; a Physiological Explanation of it's Toxicity When Given in Excessive Doses, *N. Engl. J. Med.* 262: 787, 1970.
141. Welton A. Carter, G. Bryant : Fracaso de Lisina en La Prevención Experimental de Nefrotoxicidad de Gentamicina. *The J. Infect. of Dis.* 145: (1) 129, 1979.
142. Wellwood J. M., Lovell D. Thompson A. E. : Renal Damage Caused by Gentamicin; a Study of The Effects on Renal Morphology and Urinary Enzyme Excretion. *J. Phathol.* 118: 171-182, 1976.
143. Wersall J., Smith H. M., Arcieri G. M. : Nephrotoxicity of Aminoglycoside and Gentamicin. *J. Infect. Dis.* 119: 406-409, 1979.
144. West B. A., Brunamett R. A., and Himes D. L. : Interactions of Kanamycin and Ethacrinic Acid. Severe Cochlear Damage in Guinea Pigs. *Archs Otoral.*, 98: 32-37, 1973.
145. Weyman J. : Tetracyclines and Teeth. *Practitioner* 195: 661-665, 1965.

146. Woolfe G. : Chemotherapy of Amebiasis. In.: Experimental Chemotherapy. Vol. 1 (Schnitzer, R. J., and Hawking, F., Eds.) Academic Press, Inc., N. Y. Pag. 355-433, 1973.
147. A.M.A. Drug Evaluations, by American Medical Evaluations; Fourth Editions, Department of Drugs. Ed. Jhon Wiley and Sons, Inc. Pags. 51-53, 1980.