

307
20

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA



ANTIBIOTICOTERAPIA

ESTOMATOLOGICA

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

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Dr. Bo. General



MEXICO, D. F.

1988



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

	PAG.
1 INTRODUCCION	1
2 OBJETIVOS	2
3 HISTORIA DE LOS ANTIMICROBIANOS	3
4 GENERALIDADES DE LOS ANTIMICROBIANOS	5
4.1 Justificación para el uso de Asociaciones de Antimicrobianos.....	8
4.1.2 Problemas derivados del uso de Asociacio- nes de Antimicrobianos.....	9
4.2 Consideraciones Generales para tomar en - cuenta en el uso de cualquier antimicro- biano antes de iniciar un tratamiento.....	10
4.2.1 Causas comunes de fracaso en el uso de - Antimicrobianos.....	10
4.3 Introducción de profilaxis con Antimicro- bianos.....	11
4.3.1 Indicación de Profilaxis con Antimicrobia nos en Odontología.....	12
5 FARMACODINAMIA ANTIMICROBIANA	
5.1 Ejemplos de Comportamiento de diferentes antimicrobianos a la Absorción.....	15
5.2 A la Distribución.....	16
5.3 Difusión al Sistema Nervioso a la Barrera placentaria a otros organos y Sistemas.....	17
5.4 Excreción y Fenómenos Colaterales.....	20

6	COMPONENTES ESTRUCTURALES BASICOS DE UNA BACTERIA	31
6.1	Mecanismos que afectan la acción terapéutica Antimicrobiana y niveles circulantes, sensibilidad Antimicrobiana.....	35
7	CLASIFICACION DEACUERDO A LOS MECANISMOS DE ACCION	40
7.1	Antimicrobianos que afectan la Síntesis de - Pared Celular.....	40
7.2	Antimicrobianos que afectan la membrana citoplásmica.....	41
7.3	Antimicrobianos que afectan la Síntesis de - Proteínas.....	42
7.4	Antimicrobianos que actúan sobre ADN	44
7.5	Antimicrobianos que afectan el metabolismo - intermediario por Antagonismo.....	44
8	CLASIFICACION DE LOS ANTIMICROBIANOS DEACUERDO A - ESTRUCTURA QUIMICA.....	46
9	CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS ANTIMICROBIANOS..	48
9.1	Penicilinas Naturales.....	48 - 58
9.2	Cefalosporinas.....	58 - 66
9.3	Penicilinas Semisintéticas.....	67 - 72
9.4	Lincomicina y Clindamicina.....	73 - 76
9.5	Eritromicina.....	77 - 80
9.6	Tetraciclinas.....	81 - 85
9.7	Derivados Proampicilínicos.....	85 - 89
9.8	Aminoglucósidos.....	90 - 99
9.9	Cloranfenicol.....	100 - 104
9.10	Anfotericina B.....	105 - 106
9.11	Nistatina.....	106 - 107

PAG.

9.12 Trimetroprim-SULFA-.....	106 - 107
10 CONCLUSIONES	
11 BIBLIOGRAFIA	

INTRODUCCION

Tomando en consideración que la utilización de los antimicrobianos no está restringida a una determinada especialidad del ejercicio médico, y reconociendo la importancia que tiene su uso en Odontología, es menester que el Cirujano Dentista esté familiarizado con el uso y des-uso de ellos, por medio de una información concisa y una descripción actualizada de estos.

Siempre será importante el tema de antimicrobianos y se justifica por eso mismo, a pesar de que es una unidad muy trillada. Para el necesario conocimiento farmacológico de los mismos, por parte del Cirujano Dentista, ya que es muy frecuente que éste genere un gran número de prescripciones médicas, por lo tanto el paciente odontológico ingiere uno o más medicamentos que tienen impacto sobre el tratamiento dental.

El campo de la terapéutica antimicrobiana ha tenido un crecimiento exagerado en los últimos años, conduciendo a crear confusión, debido a la complejidad de nuevos antimicrobianos, sobre todo cuando se desea establecer cual es su posición real dentro de la terapéutica.

De ninguna manera se va a pretender adoptar una conducta arbitraria para la formación de esta unidad, sino por el contrario este tema sera basado sobre estudios científicos y lo más actualizado posible, porque deseo que el material por presentar al lector, lo considere como una guía general y encuentre el propósito y plan a seguir para un manejo antimicrobiano adecuado del paciente odontológico.

OBJETIVOS

El objetivo fundamental es proporcionar al Cirujano Dentista - el conocimiento básico de los aspectos más sobresalientes de la terapéutica antimicrobiana, y no, hacer su administración sin una causa rígidamente justificada.

Al término de esta unidad el lector estará capacitado para:

1.- Describir el mecanismo de acción de los antimicrobianos - en el organismo del ser humano, (sobre síntesis de proteínas, membrana celular, pared celular y a nivel del DNA).

2.- Seleccionar el antimicrobiano específico para un problema infeccioso determinado, incluyendo la dosis, vía, intervalo, duración de la administración, absorción, metabolismo, difusión y excreción.

3.- Seleccionar de entre diferentes antimicrobianos el de - - mayor efectividad y con menores efectos colaterales.

4.- Reconocer la presencia de signos y síntomas de intolerancia debido a la administración de un determinado antimicrobiano.

5.- Tener el conocimiento y aplicación de criterio en la administración de un fármaco bactericida y un bacteriostático y saber su diferencia.

6.- Describir los mecanismos de resistencia bacteriana incluyendo el tipo natural y el adquirido por latrogenia.

7.- Decidir la posición de cada fármaco en relación a su eficiencia antimicrobiana tomando como base su especificidad y/o su espectro.

HISTORIA DE LOS ANTIMICROBIANOS

El inicio del empleo terapéutico de las sulfonamidas a fines de 1930, y de la penicilina poco tiempo después, representa uno de los aspectos de mayor trascendencia en la historia de la medicina. En realidad no existe desarrollo alguno que haya tenido mayor impacto en el tratamiento de enfermedades que el descubrimiento y la introducción clínica de los fármacos antimicrobianos.

La era moderna de la quimioterapia específica para enfermedades microbianas se inició con la introducción de las sulfonamidas en la medicina a mediados de los años 30. En 1932 Domag descubrió que el protosil, un colorante azoico que contenía un grupo de sulfonamida, poseía propiedades antibacterianas cuando se inyectaba a ratones con infección de estreptococos. Poco tiempo después se estableció que la porción de sulfonamida de la molécula, que era liberada in vivo por degradación del enlace azo del protosil, era causa de la acción antibacteriana del colorante.

En 1936 se estableció la eficacia clínica de la sulfonamida.

"La época dorada" de la terapia antimicrobiana se inició con el primer empleo clínico de la penicilina en 1941; aunque Fleming descubrió esta sustancia en 1929, las técnicas para la producción de cantidades suficientes para su uso clínico amplio no estuvieron disponibles sino hasta 12 años después, cuando fueron perfeccionados los procesos de fermentación profunda para la biosíntesis de la penicilina.

No es exagerada la importancia terapéutica de estos descubrimientos, lo demuestra la drástica reducción de las infecciones y mortalidad, debido al empleo de las sulfonamidas en la segunda guerra mundial, y de la penicilina al fin de la guerra; enfermedades tales como: la sífilis, gonorrea, tuberculosis, neumonía, neumocócica, fiebre tifoidea, difteria, fiebre escarlatina y meningitis meningocócica han sido tratadas con éxito.

disminuyendo sus índices de mortalidad y morbilidad con los antibióticos.

A medida que se han desarrollado nuevos fármacos quimioterápicos, un número cada vez mayor de enfermedades que hace tiempo eran debilitantes o incluso mortales, se han convertido en tratables, de tal manera que hoy casi todas las enfermedades de etiología bacteriana pueden ser tratadas, obteniendo diferentes grados de éxito con fármacos antimicrobiales.

Durante los últimos 40 años ha sido desarrollado un gran número de antibióticos, y alrededor de 50 se emplean en la actualidad. El desarrollo de nuevos antibióticos es en parte una necesidad por el incremento de incidencia de resistencia bacteriana adquirida; debido al amplio uso, y con frecuencia el empleo indiscriminado de penicilina G en particular.

En los primeros días de su historia los microorganismos que fueron inicialmente sensibles a la penicilina no son ya afectados por el fármaco, aunque los nuevos antibióticos han demostrado ser eficaces contra algunos de estos microorganismos resistentes, con frecuencia son más tóxicos para el huésped. Actualmente el desarrollo y la aplicación terapéutica de nuevos antibióticos corre pareja con el problema creciente de resistencia bacteriana.

GENERALIDADES DE LOS ANTIBIOTICOS

Aunque no es posible emitir una serie de reglas a la elección de un antimicrobiano ideal, se puede hacer sólo en base al conocimiento de los microorganismos usualmente causantes de una entidad patológica - específica y el antibiótico al cual estos organismos son sensibles en condiciones normales. Cabe también el conocimiento de las características - ideales que se buscan en una droga antibacteriana perfecta.

Así cuando se tenga el problema de elegir entre varios medicamentos se podra escojer aquel que más se aproxime al antibiótico ideal.

Estas características son:

- 1.- Ser bactericida
- 2.- Poseer un espectro lo más estrecho posible
- 3.- No ser tóxico. Actuar de preferencia sobre estructuras del microbio y no sobre el huesped
- 4.- Poderse administrar por cualquier vía
- 5.- Ser estable en medio ácido y conservarse por largos periodos
- 6.- Ser de costo accesible

Un factor que determina si un fármaco antimicrobiano será bacteriostático o bactericida es el mecanismo de acción. Dos factores importantes adicionales son la concentración del fármaco al cual se expone la bacteria y el tipo de microorganismos que participa. Se puede generalizar que un antibiótico bactericida sólo presentará actividad bacteriostática a dosis menores de la concentración letal mínima (CIN) para un microorganismo dado. Por el contrario, el incremento de la dosis de un fármaco bacteriostático no necesariamente da lugar a una actividad bactericida.

Debido a las diferencias en la susceptibilidad a los antibióticos, y tipo de microorganismo que participa en una infección, se puede -

determinar si el efecto clínico predominante será la inhibición del crecimiento celular o, la muerte del microorganismo.

Los tres factores antes expuestos, mecanismos de acción, concentración y tipo de microorganismos, contribuyen al efecto clínico final que se obtiene con un antibiótico particular en el tratamiento de una infección específica.

Aunque cualquier antibiótico ya sea bacteriostático o bactericida, puede ser eficaz para tratar una infección, existen tres razones por las cuales se prefieren los bactericidas.

Primera.- Los antibióticos no erradican una infección, sino que causan reducción en el número de organismos viables, ya sea al inhibir la proliferación o por producir muerte celular. La erradicación final de la infección es el resultado del poderoso papel jugado por los procesos inmunitarios de los leucositos y macrófagos, debido a que los antibióticos bactericidas efectúan una reducción en el número de microorganismos presentes, más que evitar el incremento de su número, hay menos participación de los mecanismos de defensa del huésped cuando se emplea un fármaco de este tipo.

Por tanto siempre se elegirá un fármaco microbicida, si es posible para tratar una infección en la cual el paciente tiene disminuidas sus defensas.

Segundo.- Los agentes bactericidas son preferibles debido a que los agentes bacteriostáticos toman más tiempo para ser eficaces; así pues, el éxito clínico de la terapia, esta otra vez fuertemente influenciado por el estado de mecanismos de defensa del huésped.

Tercero.- Los antibióticos bactericidas que afectan la síntesis de la pared celular producen daños irreversibles en las paredes de las células en crecimiento (que se están dividiendo). En terapéutica esto significa que no se tiene que mantener la concentración del fármaco

bactericida durante todo el tiempo que dure el tratamiento de una infección. Ejemplo de esto es:

Se obtiene cuando la penicilina V se administra cada 6 hrs. — aún cuando la mayor parte del fármaco se excreta en tres hrs. Así los microorganismos que hagan material para formar sus nuevas paredes celulares en presencia de penicilina, y que por tanto tengan dañadas sus paredes celulares, finalmente sufrirán lisis, esté o no presente la penicilina. Este efecto continuo durante los períodos libres de penicilina proporciona la base del éxito de una dosificación con intervalos de cada 6 hrs, pero se debe recalcar que las concentraciones eficaces se deben alcanzar en el sitio de la infección, al menos de manera intermitente, y además por un tiempo adecuado, por el contrario, se deben dar agentes bacteriostáticos que bloquen la síntesis de proteínas según un programa de dosificación que mantenga los niveles inhibitorios durante todo el curso del tratamiento.

Si se interrumpe la administración de manera que la concentración del antibiótico caiga por abajo de la concentración mínima inhibitoria (CIM) para un microorganismos dado, este puede sobrevivir y multiplicarse en una cantidad suficiente de bacterias, originando como resultado la recurrencia de la infección. También debido a que se seleccionan las cepas menos susceptibles, la recaída resultante puede ser considerablemente insensible al antibiótico. Este problema es en particular evidente cuando la duración de la terapia es inadecuada o cuando se obtienen concentraciones inhibitorias en el sitio de la infección.

La razón para emplear dos o más fármacos antimicrobianos juntos es disminuir el surgimiento de microorganismos resistentes a los antibióticos e incrementar la seguridad de éxito en el tratamiento clínico. Aunque este intento pueda parecer racional, solo existen unas cuantas infecciones en las cuales está indicada la terapia combinada; además, algunas combinaciones de antibióticos pueden dar como resultado antagonismo.

Las combinaciones de antibióticos bactericidas, tienen por regla general una actividad bactericida, sinérgica. Las combinaciones de antibióticos bacteriostáticos pueden mostrar efectos bacteriostáticos

aditivos pero nunca un verdadero sinergismo. La combinación de un antibiótico bactericida y un bacteriostático con frecuencia da lugar a antagonismo (se pierde el efecto del fármaco bactericida).

JUSTIFICACION PARA EL USO DE ASOCIACIONES DE ANTIMICROBIANOS

Existen sólo unas cuantas infecciones en las cuales la terapia con antibióticos combinados está indicada.

a).- Pacientes con procesos infecciosos sistémicos graves en quienes la instalación de una terapéutica antimicrobiana no debe retardarse, y en quienes además al inicio del tratamiento se desconoce el agente etiológico: septicemia, estado de choque endotoxico, meningitis bacteriana, peritonitis séptica, endocarditis y en pacientes con defectos inmunológicos que se infectan.

b).- Para evitar la emergencia de cepas resistentes de bacilos tuberculosos.

c).- Cuando se ha demostrado la presencia de infecciones mixtas como en peritonitis.

d).- Cuando se desea aprovechar un sinergismo demostrado para erradicar un agente patógeno persistente, como en endocarditis bacteriana, subaguda, brucelosis, otitis, septicemia.

Con una excepción las combinaciones de antibióticos no se emplean en consultorios odontológicos, la excepción es el empleo profiláctico de penicilina G más estreptomomicina antes de procedimientos dentales en pacientes con un elevado riesgo de desarrollar endocarditis bacteriana. (Como en aquellos con prótesis en las válvulas). En todos los otros casos las infecciones dentales son tratadas con más eficacia utilizando los antibióticos más específicos y eficaces de acuerdo al problema infeccioso.

PROBLEMAS DERIVADOS DEL USO DE ASOCIACIONES DE
ANTIMICROBIANOS

a).- El uso de una polifarmacia, conduce a aumentar el riesgo de toxicidad o de fenómenos colaterales indeseables. Cada fármaco contribuye con su propio potencial para su acción.

b).- La identificación del agente reponsable de una reacción indeseable, es difícil cuando existe terapéutica combinada.

c).- Puede existir incompatibilidad física y química, sobre todo cuando se mezclan, ocurriendo deterioro de la actividad antimicrobiana de uno o de ambos.

d).- Hay un riesgo potencial con las combinaciones, la dosis de cada uno de los componentes no puede ser ajustada a cada caso en particular, esto facilita la aparición de fenómenos colaterales y propicia la emergencia de cepas resistentes.

e).- Las combinaciones aumentan definitivamente el costo del tratamiento.

CONSIDERACIONES GENERALES PARA TOMAR EN CUENTA EL USO DE CUALQUIER
ANTIBIOTICO ANTES DE INICIAR UN TRATAMIENTO

1.- Justificar después del análisis de los signos y síntomas - de un paciente, la administración de antimicrobianos.

2.- Tomar en cuenta las condiciones particulares de cada - - paciente: edad, factores genéticos, anomalías metabólicas, alergia, alteraciones del sistema nervioso central, función hepática, renal, digestiva respiratoria, circulatoria, estado inmunológico y nutricional.

3.- Seleccionar el antimicrobiano apropiado al proceso infec-- cioso, tomando en cuenta dosis, intervalo de aplicación o toma, vía de - administración, duración del tratamiento, fenómenos colaterales indesea-- bles y toxicidad.

4.- Evitar asociar fármacos con toxicidad similar, simultanea o en secuencia.

5.- Evitar cambios frecuentes de antimicrobianos antes de - - poder valorar su acción terapéutica.

6.- Cuando el paciente está recibiendo un antimicrobiano del - que se tiene la seguridad de ser el apropiado y no responde al tratamien-- to, después de 5-7 días suspender la medicación y revalorar el problema.

CAUSAS COMUNES DE FRACASO EN EL USO DE
ANTIMICROBIANOS

1.- Cuando son usados para tratar un proceso febril no diagnos-- ticado en su etiología. Ejemplo: Infecciones virales, de la colágena o - tumorales.

2.- Cuando son administrados en función del reporte de un culti-- vo más que fundamentalmente en las condiciones reales del paciente. Ejem-- plo: cultivo faríngeo con Pseudomonas, reporte de un cultivo cuando el - - paciente ha sanado, o va en franca mejoría.

3.- Cuando no se hace una buena elección del fármaco y son inadecuadas las dosis, los intervalos, la vía de administración o se hacen asociaciones que interfieren con la acción antimicrobiana.

4.- Cuando existe dificultad para alcanzar buenos niveles terapéuticos en el sitio que se desea. Ejemplo: circulación deficiente, úlceras o abscesos crónicos, lesiones fibróticas.

5.- Cuando existe retardo en iniciar una terapéutica apropiada.

6.- Cuando no se toman en cuenta condiciones individuales del huésped: diabetes, alteraciones electrolíticas, disgamaglobulinemias, respuestas inmunológica de defensa.

7.- Cuando hay otras infecciones asociadas.

8.- Cuando no se toma en cuenta el drenaje quirúrgico o debridación de abscesos o lesiones infectadas.

9.- Cuando se sostiene un antimicrobiano a pesar de no haber una respuesta después de 5-7 días de administración correcta.

10.- Cuando hay deficiencias en la valoración que se debe hacer de la evolución clínica del paciente.

11.- Cuando pasan inadvertidas reinfecciones por Staphylococcus aureus, Pseudomonas, Cándida albicans u otras micosis.

12.- Cuando se insiste en un tratamiento de infección urinaria - sin corrección de uropatía obstructiva.

INDICACION DE PROFILAXIS CON ANTIMICROBIANOS

1.- Recién nacido de madre con fiebre y amionitis. El riesgo de infección es variable, sin embargo, cuando hay ruptura de membranas, la indicación de profilaxis en el neonato está indicada. Sería deseable que antes de administrar cualquier antimicrobiano, el paciente fuera cultivado de las posibles puertas de entrada, de tal forma que lo profiláctico fuese menos empírico.

2.- Contactos con meningococcemia.

3.- Pacientes con cardiopatía reumática.

- 4.- Reducción de flora bacteriana colónica.
- 5.- Picaduras de animales cerca de la cara
- 6.- Pre-quirúrgicas en tuberculosis pulmonar
- 7.- Cuidados de los ojos del recién nacido. La oftálmica específica gonocócica o inespecífica.
- 8.- Paludismo en zonas endémicas
- 9.- Quimioprofilaxis tuberculosa
- 10.- Infección urinaria. En individuos con infección recurrente en quienes no ha sido demostrado uropatía obstructiva.

INDICACION DE PROFILAXIS CON ANTIMICROBIANOS
EN ODONTOLOGIA

- 1.- Prevención de endocarditis bacteriana subaguda en pacientes con:
- a).- Defectos congénitos y adquiridos del corazón
- b).- Antecedentes de fiebre reumática
- c).- Antecedentes de endocarditis
- d).- Prótesis de válvulas cardiacas
- e).- Algunos marcapasos cardiacos
- f).- Tratamiento de pacientes con órganos artificiales o trasplantados (prótesis ortopédicas, trasplantes renales)
- g).- Tratamiento de pacientes con disminución en su mecanismo de defensa debido a:

Anemia aplástica

Lupus eritematosos

Enfermedad de addison no controlada

Diabetes sacarina no controlada

Agammaglobulinemia

Agranulocitosis

Se menciona la profilaxis en este tipo de situaciones, aunque no es una condición formal el uso de antimicrobianos en estos procesos.

NO SE JUSTIFICA LA ADMINISTRACION PROFILACTICA
DE ANTIMICROBIANOS EN:

- 1.- Infecciones virales
- 2.- Pacientes que están recibiendo esteroides; drogas inmunodepresoras.
- 3.- Operaciones limpias
- 4.- Pacientes comatosos
- 5.- Catéteres permanentes
- 6.- Traqueostomía
- 7.- Tumores
- 8.- Insuficiencia renal
- 9.- Insuficiencia cardiaca
- 10.- Prematurez

FARCANODINAMIA

FARMACODINAMIA ANTIMICROBIANA

El aspecto más importante de la terapéutica antimicrobiana es - alcanzar niveles sanguíneos y tisulares del fármaco que sean al mismo tiempo eficaces e inocuos.

Cuando una dosis establecida de un antimicrobiano se administra a intervalos uniformes, la concentración sérica aumenta en relación directa con el número de dosis; esto se conoce como acumulación de un fármaco, la cual puede llegar a presentar un serio problema, sobre todo, cuando la vida media de eliminación es prolongada.

A fin de obtener una situación ideal con un fármaco es necesario reconocer sus características metabólicas, absorción, distribución, excreción, así como los efectos colaterales indeseables derivados de su administración.

ABSORCION.- En términos generales, la administración ideal de - un fármaco es por la vía oral, toda vez que facilita seguir las indicaciones sin tantas complicaciones.

No todos los fármacos administrados por vía oral tienen la misma absorción. Al ser administrados se pretende obtener una concentración que sea al mismo tiempo efectiva y con la mínima toxicidad.

La concentración de cualquier forma está directamente relacionada con la velocidad del binomio absorción-excreción. Si la velocidad de - absorción es muy buena, los niveles séricos aumentan rápidamente y permanecen más o menos tiempo, dependiendo de la cantidad excretada. Cuando la - excreción es mayor (caso de la penicilina natural), los niveles séricos - disminuyen rápidamente y sólo se sostendrán si se aumenta la dosis y se - disminuye el intervalo de administración. (fármaco-cinética y biodisponibilidad).

Dependiendo de la velocidad de absorción (que está en función de la vía de administración), se obtiene un aumento en la concentración des-

pués de cierto intervalo, que llegara a su máximo cuando se establece un equilibrio entre absorción y excreción. El tiempo que tarda el fármaco en la circulación está relacionado con la cantidad que penetra a la sangre.

La absorción subsecuente a la administración oral depende de la estabilidad en medio ácido, bien sea del producto íntegro o de sus fracciones.

EJEMPLOS DE COMPORTAMIENTO DE DIFERENTES ANTIBIOTICOS A LA ABSORCION

La eritromicina base absorbe en forma irregular y errática - pues la degradación ácida impide la eficiencia en la absorción. El estolato de eritromicina es la única sal derivada de las eritromicinas, que por vía oral, alcanza niveles útiles.

Las penicilinas semisintéticas y cefalosporinas resisten la acidez gástrica, facilitando su absorción y permitiendo obtener sus concentraciones máximas en corto tiempo.

Las tetraciclinas y lincocinamidas se absorben con facilidad, - de estas la clindamicina tiene mayor velocidad de absorción. En las tetraciclinas a semejanza de las eritromicinas la absorción depende del tipo de sal considerada, siendo las mejores, la tetraciclina base, la doxiclina y el estolato de eritromicina.

La absorción por vía parenteral permite obtener mejor biodisponibilidad en el mínimo de tiempo; sin embargo, tanto las administraciones intravenosas como intramuscular, tienen limitaciones en su indicación precisa. En general, la vía parenteral, se utiliza en pacientes graves en quienes se desea obtener rápidamente niveles máximo. La vía i.v. requiere de administraciones fraccionadas varias veces al día; la eliminación (excreción) es mayor debido a las mayores concentraciones alcanzadas.

En ocasiones se recomienda la vía intramuscular cuando se requiere un depósito que permite la absorción lenta y constante durante horas o varios días, tales como sucede en la penicilina procaínica o benzatínica.

DISTRIBUCION.- Una vez que un fármaco es absorbido circula y se distribuye; para tal fin se une a proteínas, principalmente la albúmina. - El porcentaje de fármaco libre se difunde por medio de la circulación a los tejidos. Una parte, en ocasiones importantes, es excretada por el riñón o transformada en el hígado, variando igualmente de fármaco a fármaco. El fármaco unido a proteínas, permanece circulante mayor tiempo que el libre, difunde a su vez lentamente hacia zonas de inflamación, sitios donde se libera de su unión y alcanza niveles inhibitorios.

Independientemente del por ciento del fármaco unido a proteínas, la velocidad con la cual el producto sale del espacio vascular circulante, dependerá de su coeficiente de solubilidad lipídica, del tamaño de su molécula y de su estado de agregación.

Desde un punto de vista práctico y como una orientación, a continuación se agrupan los fármacos que se utilizan con más frecuencia, tomando como base la proporción unida a proteínas.

- a).- Eritromicina 18%
 Cefalexina 10-15%
 Isoniacida y Kanamicina 0%
 Cefaloridina y Amplicilina 20%
 Clindamicina, Gentamicina y Cloranfenicol 25%
 Oxitetraciclina 27-35%
 Estreptomycin 34%
- b).- Carbenicilina 40%
 Sulfadiazina 50-60%
 Colistin 50%
 Clortetraciclina 54%
 Rifampicina, Cefalotina, Bencilpenicilina 60%
 Tetraciclina base 55-64%
 Cefalexina 65%
- c).- Fenoximetil penicilina 80%
 Cefazolina 86%
 Oxacilina Doxiciclina 82-93%
 Cloxa y Dicloxacilina 94-96%

d).- Betalactámicos de tercera generación:

Moxoalactam 45%

Cefotaxima 40%

Cefoperazona 90%

Se considera que el aspecto más importante de un fármaco administrado es que alcance concentraciones útiles, precisamente en el sitio en donde se están generando los problemas. En términos generales, son pocos los territorios en donde hay características especiales que modifican la difusión de fármacos.

Para los fines de la descripción los analizaremos de acuerdo a los órganos y/o sistemas que son más importantes.

a).- SISTEMA NERVIOSO.- La llamada "barrera hematoencefálica" a nivel de plexos coroides y de encéfalo, "regula" el paso a los diferentes antimicrobianos. En encéfalo, donde no hay una "vía de transporte" de tipo líquido intersticial, requiere que los fármacos para difundir sean liposolubles, de bajo peso molecular y de baja ionización o agregación.

La distribución a líquido cefalorraquídeo por los plexos coroides, siguiendo una distribución unidireccional, desde el sitio de producción a nivel de los ventrículos, hasta los sitios de reabsorción en senos venosos, es variable para los diferentes grupos de fármacos.

La limitación para una buena distribución está en relación con la concentración en sangre del producto, el por ciento de su unión a proteínas, presencia de inflamación local, presencia de fiebre que aumente la vascularización, el grado de liposolubilidad, peso molecular y estado de ionización. En términos generales difunden a buenas concentraciones en condiciones normales el:

Cloranfenicol

Sulfadiazina

Cotrimoxazol

Isomiacida

Rifampicina

Durante la etapa activa de la infección meningoencefálica en donde se coincide con inflamación de las leptomeninges, la barrera hematoencefálica se hace más complaciente y permite en esas condiciones difusión de fármacos como:

- Ampicilinas
- Cefalosporinas
- Penicilina natural
- Etambutol
- Anfotericina B
- Tetraciclinas
- Fosfomicina
- Vancomicina

Existen fármacos de extraordinario valor clínico que no alcanzan niveles útiles terapéuticos, ya que no difunden al líquido cefalorraquídeo y comprenden a los:

- Macrólidos (tipo eritromicina)
- Aminoglucósidos (tipo kanamicina, gentamicina, tobramicina amikacina)
- Polimixinas
- Isoxazolil penicilinas (oxacilina, dicloxacilina)
- Cefalosporinas (cefaloridina)
- Carbenicilina

b).- BARRERA PLACENTARIA.- Existen restricciones al paso de diferentes grupos de fármacos. Los más hidrosolubles y con menos proporción de liga a proteínas alcanzan concentraciones casi iguales en la circulación materna y en la circulación fetal.

Este conocimiento es importante, ya que algunos fármacos pueden ser responsables de toxicidad en el producto, tal como las tetraciclinas, metronidasoles, estreptomycin, los cuales no sólo tienen efecto indeseable en el producto, sino que algunos además no alcanzan niveles óptimos terapéuticos en líquido amniótico.

Los fármacos que difunden con facilidad y que incluso alcanzan concentraciones muy semejantes en madre y producto son:

- Penicilina natural

Ampicilinas
 Cefalosporinas
 Eritomicinas
 5-nitroimidazoles
 Lincocinamidas
 Sulfonamidas
 Carbenicilina

Los fármacos que se distribuyen a placenta y que alcanzan diferentes concentraciones en la circulación del producto pueden ser inocuos:

Penicilina natural
 Penicilina semisintética
 Cefalosporinas
 O bien tener alto riesgo:

Tetraciclinas
 Cloranfenicol
 Aminoglucósidos

Algunos fármacos que se distribuyen a la circulación fetal no -- están bien evaluados en sus fenómenos colaterales, tales como:

Nitrofuranos
 Isoniacida
 Metronidasol
 Quinina

Existen fármacos que no pasan la barrera placentaria como:

Cefalosporina (tipo cefaloridina)
 Polimixina (tipo colistin);

c).- DIFUSION A OTROS ORGANOS Y/O SISTEMAS

Fuera de los sistemas mencionados anteriormente, puede establecerse desde un punto de vista práctico, que los antimicrobianos en general alcanzan difusión variable a los líquidos intersticiales de prácticamente todos los tejidos en condiciones normales, aumentando en áreas de inflamación y líquido de colección; derrames pleurales, pericardio o ascitis.

EXCRECION Y FENOMENOS COLATERALES

1.- **FUNCION RENAL.**- Varios grupos de antimicrobianos son eliminados en forma cuantitativamente importante por el riñón. La presencia de enfermedad renal afecta los niveles séricos circulantes; en condiciones normales es de vital importancia tanto en la selección del fármaco -- como en la determinación de la dosis e intervalo.

Muchos antimicrobianos de uso corriente en clínica tienen un definido efecto nefrotóxico, sin embargo, ocupan un lugar importante en la terapéutica de pacientes con padecimientos sistémicos graves. Por fortuna la repercusión renal de esos fármacos parece ser en su mayoría reversible si se suspende la administración inmediatamente que se comprueba su efecto tóxico, por medio de exámenes que certifiquen la insuficiencia renal.

RELACION DE FARMACOS CON EFECTOS NEFROTOXICOS

a).- Polimixinas (B y E).- Son potencialmente nefrotóxicas dependiendo fundamentalmente de la dosis. Producen necrosis tubular proximal. En pacientes con lesión renal previa, la creatinina y la urea séricas se elevan en forma alarmante. Las cifras se normalizan al suspender la administración. Uno de cada cinco pacientes que reciben polimixinas sufren daño renal. La cefalotina potencializa la nefrotoxicidad de las polimixinas y algunos aminoglucósidos como la gentamicina.

El inicio de la nefrotoxicidad se puede hacer evidente por un aumento progresivo en la retención Nitrogenada con aumento en la creatinina sérica, disminución de la depuración de la creatinina y del flujo renal plásmico. EL examen general de orina muestra leucocituria y cilindruria, reflejo del daño tubular.

b).- Aminoglucosidos.- La kanamicina, comparada con los demás aminoglucosidos en uso corriente es el menos nefrotóxico, seguido en -- órden de riesgo por: tobramicina, gentamicina, sisomicina, netelmicina y amikacina.

La lesión nefrotóxica de los aminoglucósidos es sobre túbulos - proximales. EL exámen general de orina presenta leucoeritrocituria cilindruuria, proteinuria, disminución de la depuración de creatinina e hipurato y enzimiria importante. Las lesiones renales son progresivas, siendo - más evidentes en personas que previamente han recibido uno o más esquemas con cualquiera de ellos y en quienes se les ha detectado previamente diferentes grados de disfunción renal.

La suspensión de la administración del aminoglucósido en nefrotog - vidad no se acompaña de recuperación en todos los casos. Existe un - - 5-15% de riesgo de que la lesión renal sea crónica e invalidante.

c).- Cefalosporinas.- Producen efectos renales tóxicos con - - menos frecuencia que los aminoglucósidos mencionados.

La cefaloridina es por ahora la más nefrotóxica; su riesgo está relacionado con la dosis y puede variar de leucoeritrocituria, cilindruuria hematuria macroscópica, hasta necrosis tubular proximal aguda.

La asociación de cefaloridina o cefalotina con cualquier aminoglu - cósido, aumenta definitivamente la nefrotoxicidad.

Por fortuna, el daño renal de las cefalosporinas mencionadas no es extensivo a los demás compuestos. Además, un reconocimiento temprano, asociado a la suspensión del fármaco, se acompaña de la restitución de la función renal.

d).- Penicilinas semisintéticas.- Los efectos nefrotóxicos son ligeros sobre todo en:

Isoxalolil penicilinas (metecilina, oxacilina) y se manifiestan - por hematuria, piuria, albuminuria, oliguria y depresión medular.

e).- Las tetraciclinas.- Sus sales vencidas producen náuseas, - vómito, proteinuria, acidosis, glucosuria y aminoaciduria. Los cambios -- tubulares y glomerulares son severos, la evidencia clínica de lesión renal se inicia con acidosis, náusea y/o vómito, poliuria, glucosuria, aminoacidu - ria y proteinuria. La recuperación de la lesión renal se obtiene en prome - dio de 30 días después de suspender la administración.

Cuando existe lesión renal previa, las tetraciclinas rápidamente alteran los niveles de cuerpos amoniados circulantes en sangre y la nefrotoxicidad se hace más evidente.

Si se requiere administrar tetraciclinas en un individuo en quien se ha demostrado déficit de función renal previa, es posible hacerlo si la elección es con doxiciclina, la tetraciclina con menos efectos colaterales en riñón.

La demetilclortetraciclina se ha incriminado con fenómenos de -- tipo diabetes insípida nefrogénica. Se presenta en los individuos que la utilizan con cierto grado de cronicidad para el acné. El mecanismo en parte se explica por la alteración de los túbulos colectores a la hormona antidiurética, enzima que activa la adenilciclase para generar 5 AMP (ácido adenosinmonofosfórico cíclico), el cual incrementa la permeabilidad de los túbulos. La tetraciclina se involucra en el bloqueo de ese mecanismo.

f).- Anfotericina B.- Extraordinario fármaco antimicótico, a pesar de sus serios efectos renales, sigue empleándose ampliamente. La - vigencia por medio de exámenes de química sanguínea y orina cada tercer - día, aseguran el reconocimiento temprano de los efectos indeseables y son un recurso seguro para fijar la dosis subsiguiente en el tratamiento. La anfotericina B reduce el flujo sanguíneo renal (disminuye la presión efectiva de filtración) alterando la creatinina sérica urinaria. A la clínica se reconoce la presencia de acidosis tubular distal, ya que en orina no - hay eliminación de glucosa, aminoácida, aminoácidos, ni bicarbonato. La - anfotericina altera la permeabilidad de las células tubulares, las cuales pierden el ión K haciéndose permeables al ión H. La hipokalemia puede ser un proceso importante y cuando asocia con alteración en la concentración - urinaria, se tiene todo un cuadro de lesión progresiva renal, que se caracteriza por poliuria, acidosis, retención nitrogenada e hipokalemia. El - daño renal puede ser reversible, si no se permite que el paciente caiga en insuficiencia renal, suspendiendo la administración cuando se demuestra un aumento progresivo de la signología colateral indeseable.

g).- Sulfonamidas.- Las sulfas actualmente en uso tienen pocas reacciones renales, algunas por depósito de cristales que producen irritación y obstrucción renal.

PREVENCION DE NEFROTOXICIDAD

La presencia de lesión renal previa no es contraindicación definitiva para el uso de un fármaco con potencialidad nefrotóxica.

En estas condiciones, se reduce la dosis y se aumenta el intervalo.

ALTERACION O TOXICIDAD AL SISTEMA NERVIOSO

Las reacciones ototóxicas son las más comunes. Puede presentarse sordera y compromiso vestibular importante. La mayoría de estos efectos pueden ser evitados con una selección adecuada del fármaco, de la dosis y duración del tratamiento mediante un reconocimiento temprano del compromiso del VIII par craneal.

Clinicamente la ototoxicidad puede presentarse gradualmente con tinitus y disminución de la audición de alta frecuencia. Si estos signos de alarma no son tomados en cuenta, puede llegarse rápidamente a sordera grave.

Hay que tomar en cuenta que algunos fármacos ototóxicos son eliminados lentamente de la endolinfa, de tal suerte, que a pesar de suspender su administración, el daño puede progresar.

Las alternativas de la rama vestibular del VIII par craneal son producidas por:

AMINOGLUCOSIDOS

- a).- Estreptomina
- b).- Gentamicina
- c).- Tobramicina
- d).- Amikacina

e).- Dibekacina

f).- Neomicina

Los signos iniciales a tener en cuenta son discretos:

Mareos

Vértigo posicional. Se presenta en la etapa aguda.

Reacciones atáxicas, a movimientos voluntarios.

Dismetria

Asincronía

Fuerza débil

Nistagmus

Para no llegar a alcanzar niveles peligrosos, se recomienda que el tratamiento con aminoglucósidos no exceda más de dos semanas. Así como también se recomienda los estudios de audiometría que son un recurso de diagnóstico y pronóstico.

OTROS FENOMENOS INDESEABLES DE NEUROTOXICIDAD SON:

NEURITIS OPTICA.- Se han reportado casos con el uso de estreptomina, cloranfenicol y etambutol. Clínicamente se presenta visión borrosa que puede inclusive progresar hasta la ceguera. La mayoría de los casos se recuperan sin secuelas.

BLOQUEO NEURONUSCULAR.- Puede ser un problema serio cuando progresa a la parálisis de músculos respiratorios. La aplicación intraperitoneal de neomicina, estreptomina, kanamicina, potencializan otros fenómenos como la D-tubocurarina, de tal suerte, que su acción bloqueadora es realmente importante.

NEUROPATIA .- El cloranfenicol cuando se administra por más de dos semanas o a dosis constantemente elevadas, puede producir parestesias e hiperestecias.

Los nitrofuranos pueden producir polineuropatía en algunos pacientes que reciben dosis elevadas o que tienen daño renal.

Otros fármacos que pueden durante su administración producir neuritis periférica son:

Isoniazida
 Estreptomina
 Neomicina
 Kanamicina
 Polimixinas
 Anfotericina B

Las tetraciclinas producen abombamiento de fontanelas por hipertensión intracraneana que cede al suspender la medicación. Se desconoce el mecanismo de producción de este fenómeno.

La penicilina por vía i.v. o i.m. a grandes dosis así como las pruebas de sensibilidad puede ser "epileptógena". EL riesgo es mayor a medida que se sobrepasan los 25 millones. Clínicamente hay alteraciones del estado de conciencia, edema laríngeo, facial, urticaria, movimientos mioclónicos que pueden llegar hasta crisis de "gran mal".

ALTERACION O TOXICIDAD EN LA FUNCION HEPATICA

Algunos grupos de antimicrobianos tienen capacidad de alterar la función hepática, con o sin producción de ictericia.

DENTRO DE LOS FARMACOS HEPATOTOXICAS TENEMOS:

- Tetraciclinas. Tienen un lugar definido en estos fenómenos colaterales indeseables. Se presentan con mayor frecuencia durante la administración parenteral, sin embargo, la vía oral también está documentada, sobre todo cuando se sobrepasa la dosis diaria de dos gramos. En pacientes que han fallecido, los datos clínicos fueron: náusea, vómito, fiebre, ictericia, acidosis, azotemia e hipotensión. Los estudios histopatológicos demuestran degeneración grasa de los hepatocitos sin evidencia de inflamación ni obstrucción.

En mujeres durante el embarazo o inmediatamente post-parto, o - - incluso, en no embarazadas, se presenta el proceso denominado "hígado graso hipoepático de la embarazada", el cual no puede ser diferenciado del hígado graso asociado al uso de tetraciclinas.

- La eritromicina fundamentalmente en su sal de estolato, puede producir daño hepático. En general se aprecia este fenómeno después de una semana de tratamiento, sin embargo, hay casos que desarrollan ictericia - después de las primeras dosis. Este cuadro se recupera al suspender el - - medicamento.

La colestasis inducida por las eritromicinas ciertamente es rara en niños por abajo de los 12 años de edad. Cuando el proceso se presenta, puede tener una signología variable:

- a).- Dolor abdominal
- b).- Náusea
- c).- Vómito
- d).- Fiebre
- e).- Prurito
- f).- Ictericia

Sin embargo en ocasiones el inicio es brusco con dolor abdominal importante, dando la imagen de un tipo cólico biliar con todo su cortejo - de síndrome obstructivo. El individuo con antecedentes previos de toxicidad por estos macrólidos tienen mayor riesgo de un segundo ataque, incluso más severo y con tendencia a prolongar la lesión hepática. El estudio histopatológico demuestra colestasis intra-hepática, así como infiltrado inflamatorio periportal a base de mononucleares, neutrófilos y un número desproporcionado de eosinófilos.

- Otros fármacos que pueden producir alteración de la función - hepática son:

- Oleandomicina
- Novobiocina
- Sulfadiazina

- Isoniazida
- Anfotericina B

- La isoniazida y la rifampicina son capaces de producir "hepatitis tóxica", con ictericia que varía del 5-10%. Estos fármacos se utilizan con frecuencia asociados en contra de tuberculosis.

- El cloranfenicol es inactivado primariamente en el hígado y sus metabolitos son excretados en la orina. El 5-10% de la dosis es eliminada sin cambio. La vida media en individuos con función hepática normal es de 2.3-2.9 horas; en cambio en individuos con cirrosis aumenta entre 4.1-5.4 horas, lo que demuestra una disminución en la depuración hepática ante la agresión de alguna enfermedad subyacente en ese órgano. La deficiente depuración conduce a aumentar la concentración sérica y el riesgo de supresión de la médula ósea. La presencia de ictericia y ascitis más la administración del fármaco aumenta francamente el riesgo de hepatotoxicidad. En estos casos, cuando es imperativo el uso del cloranfenicol, se debe reducir la dosis.

- La clindamicina es igualmente eliminada por el hígado en sus metabolitos dimetilclindamicina y sulfóxido de clindamicina. No más del 10% de la dosis administrada se elimina por la orina sin cambio.

La depuración de la clindamicina se ve seriamente comprometida en individuos con cirrosis, hepatitis crónica, hepatitis aguda viral, en los cuales aumenta en forma creciente la concentración sérica.

ALTERACION O TOXICIDAD EN LA FUNCION HEMATOPOYETICA

Algunos grupos de antimicrobianos pueden ocasionar alteraciones hematológicas tipo anemia aplástica; agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y anémia hemolítica.

a).- Anemia aplástica.- EL cloranfenicol produce en la mayoría, sino en todos los casos, depresión medular (sobre todo a dosis elevadas por tiempo prolongado más de 7-10 días). Por fortuna su efecto es reversible y debe ser distinguido de la anemia aplástica que puede también presentarse -

como resultado de la administración del fármaco.

La depresión medular se acompaña de elevación del hierro sérico, disminución ósea. Se ha dicho que el medicamento procude inhibición de la síntesis del ribosoma mitocondrial y consecuente daño mitocondrial.

La depresión de médula ósea es mayor y más frecuente en pacientes que reciben cloranfenicol y que además tienen daño previo renal, hepático, o ambos.

La aplasia medular no tiene un mecanismo claramente definido, es de lenta aparición y se caracteriza por pancitopenia progresiva que a menudo conduce a la muerte. En realidad, el riesgo de anemia aplásica es muy bajo y no es razón para no administrar cloranfenicol cuando existe una indicación formal. Se ha calculado 1/40 000 casos.

b).- Agranulocitosis y leucopenia.- Las sulfas son el grupo principal que produce estos fenómenos por medio de un efecto mielotóxico directo propiciando las etapas maduras mieloblásticas. La granulocitopenia no está en relación con la dosis o los niveles circulantes puede aparecer bruscamente o después de períodos progresivos de neutropenia. La suspensión del medicamento va seguida de recuperación en la mayoría de los pacientes.

El cloranfenicol puede verse asociado a este particular fenómeno tóxico sin afectar otros elementos medulares.

La meticilina, cefaloridina y otras penicilinas y cefalosporinas semisintéticas (ampicilina, carbenicilina, celazolina, cefapirina) son capaces de producir neutropenias importantes. La recuperación total es la regla al suspender el medicamento.

c).- Trombocitopenia.- La sulfonamidas y el cloranfenicol pueden originar estas reacciones adversas. Se relaciona con fenómenos de tipo inmunológico. Clínicamente hay petéquias y sangrado fácil de diferentes sitios.

d).- Anemia hemolítica.- Las sulfas y los nitrofuranos pueden originar anemia hemolítica. Con mayor frecuencia el proceso se presenta en

el paciente deficiente de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

Los nitrofuranos además de anemia hemolítica pueden originar en algunos casos eritropoyesis megaloblástica.

Se ha reportado anemia inmuno-hemolítica asociada a grandes dosis de penicilina. Este tipo de anemia se acompaña de reticulocitos, hiperbilirrubinemia, disminución de la vida media de los eritrocitos y Coombs directo fuertemente positivo. El suero de esos pacientes tiene circulando anticuerpos antipenicilina que son capaces de desencadenar hemólisis.

La cefalotina puede dar reacciones positivas directas al Coombs. Otros grupos productores de anemia son anfotericina B, las tetraciclinas que interfieren en los mecanismos de la coagulación, carbenicilina, novobiocina y sulfas.

ALTERACION DE LA FUNCION DE OTROS ORGANOS

La lincomicina parenteral puede producir hipotensión severa. La clindamicina puede producir episodios de taquicardia y arritmias cardíacas menores, al administrarse sin diluir o rápidamente por vía i.v.

Los nitrofuranos estan relacionados fuertemente con la llamada eosinofilia pulmonar. Se presenta bruscamente, con calosfrío, disnea y tos con expectoración mucosa; en ambas bases se auscultan estertores. En sangre periférica aparecen eosinófilos en cantidad variable. Las placas de Rx muestran neumonía en ocasiones con derrame.

Las penicilinas semisintéticas, principalmente las ampicilinas, producen erupciones cutáneas maculopapulares de tipo pruriginoso y urticario.

La mayoría de los fármacos por vía oral o parenteral producen irritación gastrointestinal. El mecanismo fundamental es la alteración del equilibrio de la flora bacteriana, presenta en diversas regiones. La

desaparición o disminución de la flora residente propicia fenómenos importantes, desde náusea, vómito, meteorismo, distensión abdominal hasta cuadros de diarrea con síndromes de absorción intestinal deficiente y colitis pseudomembranosa.

Para prevenir la aparición de reacciones adversas con el uso de antimicrobianos deben considerarse los siguientes aspectos:

1.- Preguntar al paciente al respecto de tratamientos anteriores con este tipo de fármacos, así como de los efectos indeseables que se hayan presentado.

2.- No combinar fármacos con acción conocida sobre el mismo órgano o sistema. Seleccionar en todo caso cuando esté justificado de otras combinaciones igualmente efectivas.

3.- Considerar al elegir la terapéutica, además del agente etiológico y los órganos involucrados, la posible presencia de otras enfermedades o de predisposición individual del paciente.

4.- Un paciente que ha tenido fenómenos de toxicidad con un fármaco, no sólo está predispuesto a repetirlo nuevamente ante la reexposición, sino lo que es más grave, un nuevo ataque pudiera no tener una evolución favorable.

COMPLEMENTOS ESTRUCTURALES BASICOS DE UNA BACTERIA

El conocimiento de la alteración de la fisiología normal de las bacterias, cuando están en contacto con los antimicrobianos, así como se relación con los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos del huesped son fundamentales, ya que de ellos depende hacer un uso apropiado de esas sustancias, así como la obtención de los efectos terapéuticos deseados. Es frecuente, por ejemplo, que se administren dos o más antimicrobianos que tienen el mismo espectro y mecanismo de acción, el resultado no es mejor que el obtenido con uno sólo de ellos, y en cambio, si existe la posibilidad de incrementar los efectos toxicos que cada uno presenta individualmente.

Las bacterias (entre las que actualmente se incluyen los actinomicetos y rickettsias) son microorganismos que se caracterizan por su sencillez estructural: No poseen membrana celular, mitocondrias, sistema retículo endoplásmico, ni aparato de golgi. Por esta razón se les denomina células procarióticas. Independientemente de esa característica, realizan las funciones equivalentes de una célula que presenta estos organelos membranales: A esas células se les denomina eucarióticas.

Con fines descriptivos y de análisis, los componentes estructurales básicos de una bacteria se pueden dividir de la siguiente forma:

1.- Material genético.- Todas las bacterias tienen el equivalente de un cromosoma de la célula eucariótica (la composición de proteínas es diferente), así como material extracromosómico presente en muchas bacterias, integrado en los llamados plásmidos o episomas. Tanto el material cromosómico, como extracromosómico están constituidos por ácido desoxirribonucleico (ADN). Existen diversos sistemas enzimáticos que se responsabilizan de la replicación de estas macromoléculas, las cuales presentan este ADN estructurado en una doble hélice de acuerdo al modelo de Watson y Crick. La complejidad de este fenómeno salta a la vista si pensamos en el caso de *Escherichia Coli*, cuyo material nuclear (genoma) mide al extenderse aproximadamente un milímetro, esto es mil veces más que la misma bacteria. Este material debe replicarse manteniendo una estructura de doble hélice con superenrolamiento. La replicación se hace sincroni-

zadamente con el resto de componentes celulares en un tiempo tan corto - como 20 min. La replicación tiene que hacerse con tal exactitud que se obtenga el mismo orden de las bases nitrogenadas "copiadas" de la molécula original.

En el conjunto de ADN se encuentra toda la potencialidad genética de una célula, codificando para los componentes estructurales y también para los que intervienen en la fisiología del microorganismo. Esto se logra mediante los procesos de Transcripción (síntesis de ARNm a partir de ADN) y Traducción (elaboración de proteínas en los ribosomas, tomando como base la información contenida en el ARNm). Debe quedar claro que, si se interfiere con estos procesos, el mensaje genético no puede ser aprovechado impidiendo drásticamente el funcionamiento normal de las células.

Los sistemas enzimáticos encargados de estos fenómenos son muy parecidos en células procarióticas y eucarióticas, de tal manera que sólo en algunos casos es posible una inhibición selectiva.

2.- Citoplasma.- El citoplasma de células procarióticas contiene fundamentalmente ribosomas y multitud de sistemas enzimáticos que intervienen en diversas funciones metabólicas. Al carecer de aparato de Golgi y de sistema reticuloendoplásmico no se presenta la compartamentalización física. En bacterias que crecen activamente, la síntesis proteica es tremendamente rápida; se efectúa en ribosomas estructuralmente diferentes de los ribosomas de las células eucarióticas. Para realizar la síntesis de proteínas se requiere un complejo de ARNm (portador de la información) con los ribosomas. El orden con que se van uniendo los aminoácidos para dar la estructura tridimensional de la proteína está dictado por la secuencia de bases de ARNm, tres bases nitrogenadas consecutivas forman un triplete, el cual es complementario de otras que se encuentra en una molécula de ARN de transferencia (ARNt).

El ARNt "carga" un aminoácido en una parte de su estructura y tiene por separado, un sitio para el reconocimiento de los tripletes del

ARN. De esta manera, en el ribosoma se forman las proteínas por adiciones sucesivas de aminoácidos transportados por el ARNt, siguiendo el orden específico por el ARNm.

Con el ribosoma actúan otras enzimas que van uniendo los aminoácidos por enlaces peptídicos. La cadena se alarga gracias a translocaciones del ribosoma, necesarias para que se vaya leyendo paulatinamente el ARNm.

3.- Membrana Citoplásmica. (Mc): La composición de este organelo presenta algunas diferencias en el contenido y tipo de lípidos, con respecto a la de las células eucarióticas (el contenido de proteínas es más alto proporcionalmente). La Mc. funciona como una barrera con permeabilidad selectiva, que simultáneamente aísla y pone en contacto al microorganismo con el medio ambiente, absorbe activamente sustancias nutritivas y permite la salida de sustancias de desechos, o de otras, que forman parte de las estructuras externas de la célula. En la membrana procariótica, además de proteínas transportadoras existen otra serie de funciones, como cadena respiratoria y fotosíntesis, que se desarrollan en organelos especializados de células eucarióticas (mitocondrias y cloroplastos respectivamente).

4.- Envoltura Externa: Está constituida por la llamada pared celular y las estructuras que la envuelven. Se les ha designado como glicocalix bacteriano, que dependiendo de su composición y estructura, reciben diferentes nombres: Cápsula, Capa Nucoide, etc.

Todas las bacterias, excepto los micoplasmas, poseen pared celular, una especie de saco protector que le confiere forma y características tintoriales con el colorante del Gram. Su estructura consta de diferentes polímeros, y para fines descriptivos podemos considerar que los Gram positivos tienen una pared menos compleja que los Gram negativos. En estas últimas además del polímero común mucopéctido, hay una membrana externa con proteínas y lípidos, al igual que la membrana citoplásmica, la cual le confiere estas propiedades de permeabilidad.

El componente primero de la pared celular es el mucopéctido, un plímero ramificado que tiene cadenas lineales que se entrelazan para formar una especie de malla. Las cadenas lineales se forman por dímeros de ácido N-acetil murámico y N-acetil glucosamina. Al ácido N-acetil murámico se le unen cuatro aminoácidos por los que se entrelazan las cadenas vecinas.

La síntesis del mucopéctido se lleva a cabo en varias fases. La primera es intracitoplásmica, en que a partir de monosacáridos y aminoácidos se forman los monómeros de N-acetil glucosana y ácido N-acetil murámico. En la segunda son transportados a través de la membrana para formar un dímero. En la tercera fase el dímero se une a una cadena de mucopéctidos en crecimiento. En la cuarta, los aminoácidos del dímero se unen a otros de las cadenas laterales para dar el entrecruzamiento final.

En la síntesis de la pared celular se deben destacar dos hechos:

a).- Sus componentes y sistemas enzimáticos no se presentan en ningún otro organismo, de tal manera que es posible realizar una inhibición altamente selectiva.

b).- Hay procesos enzimáticos que degradan la pared celular como parte de la morfogénesis normal de una bacteria. Si se impiden los procesos de síntesis de pared se pondrán claramente de manifiesto los fenómenos catabólicos.

MECANISMOS QUE AFECTAN LA ACCION TERAPEUTICA
ANTIMICROBIANA, NIVELES CIRCULANTES
SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA
Y RESISTENCIA BACTERIANA

En términos generales es necesario tener presente las condiciones del huésped que permitan una absorción óptima, distribución homogénea y constante, metabolismo del medicamento que nos interfiera o sea interferido por otros fármacos administrados simultáneamente y excreción que impida la acumulación, lo cual propicia la aparición de fenómenos colaterales.

Por otro lado no hay que olvidar las características íntimas de cada agente:

- a).- Patogenicidad
- b).- Virulencia
- c).- Invasividad
- d).- Inóculo y
- e).- Capacidad antigénica postinfecciosa

Por último como consecuencia de la interacción de los mecanismos mencionados, se puede resumir la acción de un fármaco de la siguiente manera:

- 1.- Aumento del antimicrobiano en su sitio de acción.
 - a).- Alteración en su unión a proteínas.
 - b).- Inhibición de su metabolismo.
 - c).- Disminución de su excreción renal.
- 2.- Disminución del antimicrobiano en su sitio de acción.
 - a).- Disminución de su absorción.
 - b).- Inhibición del transporte al sitio de acción.
 - c).- Aumento del metabolismo del medicamento.
 - d).- Aumento de la excreción renal.

En un intento para obtener un coeficiente de predicción, en relación con la eficacia de los antimicrobianos, las bacterias aisladas de los sitios de donde están produciendo infección, son probadas para conocer su susceptibilidad o resistencia in vitro.

Las técnicas más en uso y que pueden ser reproducibles, son las siguientes:

- a).- Técnicas de dilución en tubo y dilución en placa.
- b).- Técnicas de difusión.

EN UN MEDIO DE CULTIVO " LIQUIDO "

Dilución en tubo generalmente se utiliza el de Muller-Hinton, se realizan diluciones seriadas del antibiótico a probar y posteriormente se inocular la bacteria objeto de la prueba. EL inóculo bacteriano debe tener algunas características críticas: la capa aislada debe ser pura, tomándose cultivo de 12-18 hrs. se debe ajustar el inóculo para que cada tubo reciba el mismo número de bacterias (aproximadamente 10^4).

Después de haber distribuido a los constituyentes del sistema, se incuba a 37°C por un mínimo de 18 horas y se realiza la lectura. Se considera como la concentración mínima inhibitoria (CMI), a aquella dilución del tubo en donde ya no se observa crecimiento bacteriano (turbiedad).

Dilución en placa.- Se utiliza en general el medio de Muller-Hinton agar en el que se realizan las diluciones progresivas y seriadas. Sobre el agar se inoculan las bacterias a probar (15-25 en cada placa), se dejan inocular 18-24 horas a 37°C y la lectura de la CMI, corresponde a la placa cuya concentración de antimicrobianos haya impedido el crecimiento de una bacteria en particular.

Este procedimiento es el que más se utiliza, debido a su facilidad, la posibilidad de probar varias cepas bacterianas simultáneamente, observar posibles contaminaciones, desarrollo homogéneo del inóculo y -

facilidad en la utilización de un aplicador para depositar en la placa - de cultivo el mismo inóculo de varias cepas bacterianas.

A semejanza del de dilución en tubo requiere: cepa pura, pH - apropiado, temperatura óptima para cada bacteria o incluso para cada fár maco, utilización simultánea de cepas bacterianas control, en las que se ha establecido su susceptibilidad antimicrobiana.

Difusión en sensidiscos.- Consiste este sistema en poner con centraciones conocidas estandas de antimicrobianos, en "sensidisco" de _ papel especial, los cuales al ser aplicados sobre el agar, permiten difu sión radial. Alrededor del disco se inhibe el crecimiento bacteriano - dejando una zona de diámetro variable, cuando todas las áreas de inhibi ción se hacen constantes a una determinada concentración del antimicro- biano, es cuando se puede establecer que corresponde a la CMI. Para - - poder establecer el término de sensibilidad o resistencia, es necesario correlacionar esta información con la concentración del antimicrobiano. El resultado final es el llamado sistema de Bauer-Kirby, en donde es po sible establecer las diferencias entre resistente, intermedio y sensible de acuerdo al diámetro de inhibición. Estas curvas deben ser realizadas una o dos veces al año para estandarizar la sensibilidad.

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia bacteriana se presenta como resultado de las _ alteraciones estables en la composición genética de la célula bacteriana

Las bacterias pueden llegar a ser resistentes a los antimicro- bianos por medio de uno o más de los siguientes mecanismos.

- a).- Mutación
- b).- Transducción
- c).- Transformación
- d).- Conjugación

Los tres primeros son relacionados principalmente, con la resistencia de cocos gram-positivos (*Staphylococcus*) y los cuatro mecanismos son responsables de la resistencia en bacilos negativos (*Salmonellas*).

MUTACION.- Es un fenómeno normal y espontáneo de las bacterias, sin embargo, la administración de un fármaco y la presencia de mutantes resistentes, representa una multiplicación de las mutantes, las cuales ya estaban presentes, más que una influencia mitogénica del antimicrobiano. La resistencia de las mutantes puede deberse a la elaboración de enzimas específicas que inactivan al fármaco, así como restricción para utilizar el medicamento.

TRANSDUCCION.- Proceso por medio del cual una bacteria se hace resistente con la intervención de bacteriófagos, los cuales transfieren la resistencia de una bacteria resistente a otra sensible.

TRANSFORMACION.- La célula bacteriana incorpora de su medio ambiente uno o más genes formados por otra bacteria.

CONJUGACION.- Este es uno de los más importantes mecanismos para adquirir resistencia antimicrobiana. Las bacterias se conjugan para pasar de una a otra, factores de resistencia simple o múltiple. Se necesita el contacto célula-célula, para el desarrollo de este proceso. Los factores R (resistencia) son generalmente citoplásmicos e independientes del cromosoma de la bacteria huésped. El factor RTF (factor de transferencia de la resistencia) es un episoma que pasa por conjugación de una bacteria "macho" a una bacteria "hembra" a fin de transmitirle resistencia antimicrobiana.

Los plásmidos son fragmentos de ADN, los cuales después de su penetración en la célula bacteriana receptora (F-), se puede replicar independientemente del genoma de la bacteria huésped, o bien puede reproducirse integrado o no al cromosoma bacteriano. En este último caso se tiene un fragmento conocido como episoma. Recientemente se está estu-

diando una variante de este sistema constituido por los transposones, - que son residuos de ADN, los cuales se injertan en el ADN de la bacteria que los contiene. Esta acción es facilitada por un plásmido criptogénico. Por lo general este último es tolerado por la bacteria y no interviene en los mecanismos de resistencia bacteriana.

Los gérmenes en donde puede presentarse con más frecuencia este fenómeno son:

Escharichia coli, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Serratia, Vibrio comma, Pseudomonas y algunas cepas de Pasteurella. La conjugación puede efectuarse entre las bacterias de la misma especie o entre otras más lejanas.

RECORDAMOS QUE:

Una célula bacteriana adquiere farmacoresistencia por mutación genética, por procesos de transformación, conjugación y transducción.

Desde el punto de vista clínico por medio de transducción y conjugación, se transmite la resistencia microbiana simple o múltiple.

Los factores de resistencia antimicrobiana transferibles - son elementos extracromosómicos o citoplásmicos (episomas). El mecansmo fundamental es por conjugación.

Los factores epidemiológicos han demostrado la emergencia - de cepas bacterianas resistentes, en aumento constante en relación directa con el mal uso de antimicrobianos.

El uso indiscriminado de antimicrobianos, ha favorecido la selección de floras con diferentes espectros de sensibilidad. Las infecciones por enterobacterias patógenas multirresistentes son cada vez más frecuentes.

CLASIFICACION DE ACUERDO A LOS MECANISMOS DE ACCION

Los antibióticos son clasificados según su mecanismo de acción sobre las diferentes estructuras bacterianas en:

- Inhibidores de la síntesis de pared celular bacteriana.
- Alteración en el funcionamiento de la membrana citoplásmica.
- Inhibidores de la síntesis de proteínas.
- Alteración en el metabolismo intermediario por antagonismo.

ANTIBIOTICOS QUE AFECTAN LA SINTESIS DE PARED CELULAR

- Penicilina
- Cefalosporinas
- Bacitracina
- Ristocetina
- Vancomicina
- Fosfomicina
- Cicloserina

Estos compuestos son eficaces sólo durante la fase del ciclo celular bacteriano (la fase de crecimiento logarítmico) en la cual se produce nuevo material de la pared celular; estos compuestos exhiben una toxicidad selectiva máxima debido a que las células de los mamíferos no poseen pared celular. Los antibióticos que afectan la síntesis de pared celular actúan en puntos específicos como es:

En la última fase de la síntesis de pared celular, esto es en el entrecruzamiento de las cadenas lineales del mucopéptido. Esta es la llamada reacción de transpeptidación, donde se forma un enlace peptídico.

El resultado de la interferencia en la síntesis de pared celular es una bacteria con una pared celular defectuosa. La osmolaridad intracelular de una célula bacteriana, activa metabólicamente, es muy hipertónica respecto a los líquidos corporales de los mamíferos, esta ele

vada presión osmótica dentro de la célula bacteriana en contacto con los líquidos corporales da como resultado la difusión de agua al interior de las células. En condiciones normales, las células bacterianas pueden resistir elevadas presiones internas, pero si las paredes celulares han sido dañadas por un antibiótico, los movimientos del agua al interior de las células dan lugar a turgencia, expulsión del contenido celular a través de las áreas débiles de la pared y a lisis.

La lisis final de las células bacterianas, debida a la acción de los inhibidores de la síntesis de pared celular, depende de dos requerimientos; Las células bacterianas deben estar en crecimiento (o sea sintetizando nuevo material de la pared celular) y existir una diferencia en la presión osmótica entre el citoplasma bacteriano y el ambiente extracelular. En relación con el segundo requerimiento las bacterias que se encuentren en un ambiente que sea anormalmente hipertónico, como el de la médula renal, pueden no sufrir lisis en presencia de un antibiótico que interfiera con la síntesis de pared celular. En tales casos, la acción del antibiótico puede causar la formación de esferoblastos, y si estos no son eliminados por los mecanismos de defensa del huésped, pueden revertir a la forma original de la bacteria después de la suspensión del antibiótico y causar reinfección.

ANTIBIOTICOS QUE AFECTAN LA MEMBRANA CITOPLASMICA

Polimixinas

Anfotericina B.

Nistatina

A diferencia de los inhibidores de la pared celular, que son relativamente inocuos para el huésped, este grupo de antibióticos son mucho más tóxicos y sólo unos cuantos tienen aplicación en la clínica.

Estos antibióticos actúan interponiéndose entre las porciones lípidicas y proteínicas de la membrana celular, por tanto dan lugar a alteraciones en la estructura de la membrana. La membrana no funciona más como una barrera osmótica, y el contenido celular como los nucleósidos, _

metabolitos, iones y proteínas se escapan de la célula. Su acción antimicrobiana depende de su unión al edgostero contenido en la membrana celular.

ANTIBIOTICOS QUE AFECTAN LA SINTESIS DE PROTEINAS

Actinomicinas
Rifamicinas
AminoglucoSIDOS
Tetraciclinas
Cloranfenicol
Macrolidos
Acido fusídico

Los ribosomas constituyen el sitio sobre el cual se efectúa -- la síntesis de proteínas. Los ribosomas bacterianos pueden disociarse en las subunidades 30S y 50S.

La eritromicina, lincomicina, clindamicina y cloranfenicol se unen a la sub'unidad 50S mientras que la tetraciclina y los aminoglucoSIDOS como estreptomina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, amikacina y dibekacina se unen a la sub'unidad 30S.

La síntesis de proteínas es la consecuencia de dos fenómenos -- básicos:

- a).- Transcripción
- b).- Traducción

TRANSCRIPCION.- Consiste en la síntesis de ARN, tomando como molde al ADN. Se efectúa por la acción de una enzima oligomérica denominada polimerasa del ARN. Si se impide la acción de esta enzima o se altera la estructura del ADN molde, se impide la formación del ARNm, íntegro.

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPCION

Actinomicinas
Rifamicinas

TRADUCCION.- El mensaje del ARNm es leído en los ribosomas, - de tal manera que la secuencia de aminoácidos que constituye una determinada proteína, determina la estructura tridimensional de la misma. Podemos dividir este proceso en tres fases.

- a).- Iniciación
- b).- Alargamiento
- c).- Terminación

INICIACION.- La sub'unidad 30S del ribosoma bacteriano se une al ARNm y a otras proteínas, para formar un complejo al que se une la - sub'unidad 50S, dando el complejo de iniciación 70S.

ALARGAMIENTO.- En el complejo 70S hay dos sitios ribosomales con funciones diferentes: en el sitio "A" llegan los aminoácidos que se incorporan al polipeptido en crecimiento; posteriormente, por una traslocación del ribosoma pasan al sitio "P". En la sub'unidad 50S hay una peptidil transferasa que forma el enlace peptídico entre el aminoácido o el péptido que se encuentra en el sitio "P", que ha llegado al sitio "A", - que había quedado vacío. Esta fase es la que puede inhibirse con la mayor variedad de antimicrobianos. Algunos se unen a la sub'unidad 30S, en tanto que otros lo hacen a la sub'unidad 50S.

TERMINACION.- Cuando aparecen ciertos tripletes en el ARNm, se disocia el complejo liberando los ribosomas (que entonces se disocian en sus sub'unidades 50S y 30S), el ARNm y otras proteínas que son indispensables para esta fase.

INHIBIDORES DE LA TRADUCCION

- Aminoglucosidos
- Tetraciclinas
- Cloranfenicol
- Macrolidos
- Acido fusídico

ANTIMICROBIANOS QUE ACTUAN SOBRE EL ADN

Mitomicina
Acido nalidixico
Acidos quinolin carboxilicos
Novobiocina
Griseofulvina

Se conocer varios antimicrobianos que afectan las estructuras y función del ADN; sin embargo, sólo unos cuantos tienen una toxicidad aceptable para ser considerados en la práctica clínica.

NITOMICINA.- Cuando actúa sobre células susceptibles y a través de un mecanismo enzimático, se transforma en una hidroquinona altamente reactiva que funciona como un agente alquilante. Esta situación conduce a entrecruzamientos covalentes entre las cadenas complementarias.

ACIDO NALIDIXICO Y ACIDOS QUINOLIN CARBOXILICOS.- Su acción la cual es reversible, se ejerce sobre un componente que es necesario para que actúe una enzima denominada "girasa" del ADN, la cual interviene en el desenrollamiento de esta molécula durante el proceso de replicación. Otro mecanismo asociado es el bloqueo de la enzima de elongación del ADN.

NOVOBIOCINA.- Tiene un mecanismo semejante a los anteriores fármacos, impide la replicación del ADN por acción directa sobre la girasa del ADN.

ANTIBIOTICOS QUE AFECTAN EL METABOLISMO INTERMEDIARIO POR ANTAGONISMO

Sulfonamidas
Trimetropin
Isoniacida

SULFONAMIDAS.- Interfieren con la síntesis del PABA, teniendo por lo tanto actividad en organismos que sintetizan ácido fólico. A pesar de que en el organismo humano hay ácido fólico en varios tejidos, las bacterias son impermeables a estos compuestos.

TRIMETROPIN.- El mecanismo de acción contempla la inhibición de la reductasa de dehidrofolato a tetrahydrofolato. Cuando se combina con el sulfametoxazol se logra una inhibición en dos pasos de la síntesis de ácido fólico, teniendo así lo que se consideraría como un efecto sinérgico.

ISONIACIDA.- La hidrazida del ácido isonicotínico es altamente específica para el Myco-tuberculosis. No se conoce con certeza su mecanismo de acción. Su similitud estructural con la niacina y el piridoxal sugiere que pudiera ser un antagonista de ellos.

LOS ANTIMICROBIANOS TAMBIEN SUELEN CLASIFICARSE
SEGUN GRUPO Y ESTRUCTURA QUIMICA DE LA SIGUIENTE FORMA

- BETALACTAMICOS
 - Penicilinas
 - Cefalosporinas
- AMINOGLUCOSIDOS
 - Estreptomicina
 - Kanamicina
 - Gentamicina
 - Tobramicina
 - Amikacina
 - Dibekacina
 - Neomicina
 - Paromomicina
 - Espectinomina
- MACROLIDOS
 - Eritromicina
 - Lincocinamidas
 - Josamicina
 - Rosamicina
 - Espiramicina
 - Oleandomicina
 - Carbomicina
 - Kitasamicina
- POLIPEPTIDOS
 - Polimixinas
 - Vancomicina
 - Bacitracina
- TETRACICLINAS
 - Clorhidrato de Clortetraciclina
 - Oxitetraciclina
 - Fosfato de teraciclina
 - Demeticlortetraciclina
 - Minociclina
 - Doxiciclina
- CLORANFENICOL
 - Tiamfenicol

ANTIMICOTICOS

Anfotericina B

Griseofulvina

Nistatina

Imidazoles

Fluocitosina

MONOBACTAMICOS

Acido clavulánico

Acidos olivánicos

DERIVADOS DE LAS CARPETINICINAS

Aztreonam

BETALACTAMICOS DE TERCERA GENERACION

Moxalactam

Cefotaxina

Cefoperazona

Cefsulodin

Ceftizoxima

Ceftriaxoma

Ceftazidima

Cefmenoxina

VARIOS

Acido nalidixico

Acido oxolinico

Trimetropim-Sulfametoxazol

Nitrofuranos

Sulfonamidas

Acidos quinolin-carboxilicos

Isoniazida

Etambutol

Rifamicina

ESTRUCTURA QUIMICA DE LA PENICILINA

Todos los derivados de la penicilina tienen el mismo núcleo -- básico: el ácido 6 - aminopenicilánico (6-APA), el cual es sintetizado por el hongo *penicillium* de dos aminoácidos, L-cisteína y L-valina.

La conjugación de estos aminoácidos forman el núcleo de la molécula de penicilina, este núcleo consta de tres componentes:

De un anillo beta lactama unido a un anillo heterocíclico de tiazolidina y una cadena lateral.

Se requiere del núcleo intacto para la actividad biológica: la degradación del anillo por enzimas como beta lactamasas (como la penicilinasasa del *Staphylococcus aureus*) da lugar a varios ácidos penicilínicos -- inactivos. Las enzimas amidasas hidrolizan el enlace amida entre la cadena acídica lateral y el ácido 6-APA.

A la molécula del ácido 6-APA pueden unirse diferentes cadenas laterales para producir las penicilinas semisintéticas.

Estos grupos funcionales determinan las propiedades farmacológicas específicas y las propiedades antibacterianas que presentan los derivados de la penicilina, ejemplo:

- Estabilidad en medio ácido
- Resistencia a las beta lactamasas
- Disminución de los intervalos de administración
- Amplitud de espectro antimicrobiano, principalmente contra gérmenes anaerobios
- Disminución de efectos tóxicos
- Efecto contra virus protozoarios. de preferencia enterobacterias.

La penicilina G, es la penicilina que se encuentra en la naturaleza: actualmente se produce por un mutante de alto rendimiento de *Penicillium chrysogenum*, el cual se obtuvo en un principio del tallo de una

variedad de melón mohoso.

La penicilina es un ácido carboxílico y da lugar a diferentes sales que son de dos clases:

- Sales solubles
- Sales poco solubles o insolubles

En sales solubles tenemos:

- Penicilina G cristalina sódica
- Penicilina G cristalina potásica

Son inestables a variaciones de PH; a medida que el PH es más ácido aumenta la inestabilidad de la sal.

En sales poco solubles o insolubles tenemos:

- Penicilina G procaínica
- Penicilina G benzatínica

La penicilina G procaínica en cuanto a su absorción es un poco más lenta retardando su eliminación renal a 6 - 8 hrs. Esto facilita la administración intramuscular con intervalos de cada 12 - 24 hrs.

La modificación de la penicilina G con una base de amonio permite que este compuesto (penicilina benzatina) se absorba muy lentamente y se elimine igualmente en promedio durante 10 - 20 días. Si se desea utilizar este fármaco, sus intervalos de administración no serán menores de 20 - 30 días, salvo en casos de indicaciones precisas.

La penicilina V (fenoximetilpenicilina) sólo se utiliza por vía oral en forma de sal sódica o potásica, en suspensión o tabletas.

La sal de potásio produce concentraciones sanguíneas más altas que las otras sales. La penicilina V puede sustituir a la penicilina G en aquellos casos en que es necesario tratar una infección por vía oral por su estabilidad en medio ácido.

La penicilina G, la penicilina V son considerados como antibióticos bactericidas y de espectro estrecho en los que a dosis usuales afectan principalmente a los gérmenes gra-positivos y microorganismos facultativos, algunos anaeróbicos y espiroquetas.

INDICACIONES

La penicilina G es el antibiótico de elección en infecciones causadas por los siguientes gérmenes:

- a.- Streptococcus pyogenes beta hemolitico grupo A
- b.- Treponema pallidum
- c.- Corynebacterium diphtheriae
- d.- Clostridium tetani
- e.- Streptococcus pneumoniae
- f.- Neisseria meningitidis no productores de beta lactamasas
- g.- Neisseria gonorrhoeae no productores de beta lactamasas
- h.- Streptococcus beta hemolitico
- i.- Gérmenes anaerobios

ORGANISMOS USUALMENTE SENSIBLES

(Puede emplearse para iniciar el tratamiento)

- a.- Bacillus anthracis
- b.- Clostridium perfringens
- c.- Streptococcus viridans
- d.- Pasteurella multocida
- e.- Actinomyces israeli
- f.- Leptospira sp.

ORGANISMOS QUE PUEDEN SER SENSIBLES

(Existe un riesgo potencial de resistencia ya presente o de que aparezca durante el tratamiento)

- a.- Staphylococcus aureus (con potencialidad de producir beta -

lactamasas).

- b.- *Listeria monocytógenes*
- c.- *Haemophilus influenzae* (con potencialidad de producir beta - lactamasas).
- d.- *Acinetobacter calcoaceticus*
- e.- *Streptococcus faecalis*

INDICACION EN ODONTOLOGIA

En Odontología está indicada la penicilina G, en infecciones por bacterias gram-positivas no formadoras de penicilinasa como por ejemplo:

- Abscesos
- Osteomielitis
- Celulitis
- Flemones
- Alveolitis
- Osteitis
- Estomatitis de Vincent
- Infecciones periodontales

CONTRAINDICACIONES

La penicilina G está contraindicada en pacientes hipersensibles a la penicilina.

EFFECTOS ADVERSOS

- a.- La toxicidad de la penicilina es prácticamente nula
- b.- La alergia (sensibilización) penicilínica es una contraindicación formal para su uso.
- c.- Cada millón de penicilina cristalina contiene 1.7 a 1.5 mEq/l de sodio o de potasio, concentraciones mayores de 100 000 U/ml de penicilina circulante pueden producir convulsiones.
- d.- Las siguientes reacciones se presentan en raras ocasiones:
 - alergia a la procaína
 - reacción tipo Hercheimer
 - nefropatía en administración masiva

- anemia hemolítica
- pancitopenia
- lesiones nerviosas en raíces ciáticas por aplicación i.m. -
glútea.

Todos los preparados a disposición actualmente han producido algún tipo de alergia penicilínica. Esta alergia puede presentarse haciéndose evidente con síntomas y/o síndromes variados que van desde manifestaciones discretas en piel o mucocutáneas hasta reacciones sumamente graves como el Shock anafiláctico.

Se han diferenciado siete tipos de reacciones colaterales;

- 1.- Tóxicas
- 2.- Alérgicas
- 3.- Complicaciones secundarias (infecciones micóticas o sobrecrecimiento de bacterias resistentes a la penicilina.
- 4.- Reacciones tóxico embólicas con penicilinas de depósito por paso a sistema arterial.
- 5.- Embolia arterial
- 6.- Contractura infantil del cuádriceps femoral originada por aplicación i.m.

REACCIONES TOXICAS

La administración de grandes dosis de penicilina del orden de varias aplicaciones de 10 millones al día, pueden producir movimientos mioclónicos; hiperreflexia, convulsiones y coma. Estas reacciones son favorecidas por las altas concentraciones obtenidas por administración intravenosa, así como por la presencia de comunicaciones (byoass cardiopulmonares) en cirugía abierta, sensibilidad especial del sistema nervioso, e insuficiencia renal que permite altas concentraciones circulantes.

En ocasiones puede considerarse una reacción tóxica, la presencia de náusea y/o vómito, que se presentan inmediatamente después de la administración oral de la penicilina.

Ocasionalmente se puede tener hipercalcemia o hipernatremia (20 -

millones de penicilina contienen 30 mEq/l de sodio o de potasio), si se administran cantidades muy grandes de penicilina (60 - 80 millones). Esto se favorece cuando hay cierto grado de insuficiencia renal. La disponibilidad de nuevos fármacos más eficientes y menos tóxicos ha desplazado esas indicaciones.

REACCIONES ALERGICAS

El espectro clínico es muy amplio. En relación a las lesiones dermatológicas podemos tener urticaria generalizada, además angioneurótico, exantema maculopapular, eritema semejante al multiforme, erupciones purpúricas, dermatitis exfoliativa, fijación cutánea de medicamentos.

La clasificación de acuerdo a Coombs y Gell contempla los siguientes grupos:

- a.- Reacciones de tipo 1: Shock anafiláctico, asma alérgico bronquial, rinitis alérgica, urticaria, además angioneurótico.

El Shock anafiláctico en verdaderos alérgicos se puede presentar con cualquier penicilina, incluidas las orales.

b.- Reacciones tipo 2: Anemia hemolítica, leucopenia y anemia, trombocitopenia, hemólisis microangiopática. La reacción que conduce a los fenómenos hematológicos es de tipo inmunológico. Durante el tratamiento penicilínico, los eritrocitos normalmente se unen con penicilina, el ácido penicilánico parece formar una unión penicilónica en la superficie de eritrocito. En pacientes con anemia hemolítica se descubre un anticuerpo IgG circulante en sangre, dirigido hacia el complejo eritrocito-penicilina y fijan complemento conduciendo a hemólisis.

c.- Reacciones tipo 3: Síndrome semejante a la enfermedad del suero, fiebre medicamentosa, vasculitis generalizada y fenómeno semejante al Arthus.

e.- Reacciones no tipificadas: Exantemas maculares o maculopapulares, reacciones leucemoides, miocarditis, hepatitis y hepatitis lúpoides, ictericia obstructiva, nefropatía intersticial alérgica, encefalopatía, polirradiculitis, fenómeno con células LE positivas (células Tart).

COMPLICACIONES SECUNDARIAS

Generalmente aparecen en un intervalo de dos a doce horas después de la administración de la primera dosis de penicilina, ejemplo:

Para el tratamiento de la sífilis, algunos pacientes pueden desarrollar fiebre y calosfrío, teniendo un agravamiento de la signología sifilítica. La fiebre no dura más de dos a ocho horas y puede coincidir con cefalea, dolores musculares y/o articulares y ocasionalmente ictericia. Esta reacción tipo Jarisch-Herxheimer puede mejorarse con la administración de esteroides.

REACCIONES TOXICO EMBOLICAS

Se presentan en los primeros minutos posteriores a la administración penicilínica por vía intramuscular, caracterizándose por confusión, alucinaciones auditivas y visuales, palpitations, cianosis y ocasionalmente la muerte. Esta signología puede desaparecer espontáneamente en pocos minutos y ocasionalmente se puede prolongar por 24 hrs. La mayoría de reportes se han observado con penicilina procaina.

REACCIONES DE DAÑO VASCULAR ARTERIAL Y EMBOLIA

Es un fenómeno extraordinariamente raro, la aplicación en glúteos de penicilinas de depósito, puede introducirse en la aretria glútea superior. Este accidente puede acompañarse de muerte súbita o bien únicamente de reacción necrótica o gangrénica local glútea.

CONTRACTURA DEL CUADRICEPS

Aplicaciones intramusculares repetidas en la musculatura del cuadriceps pueden producir severas contracturas del cuadriceps femoral; con cierta frecuencia, la causa son aplicaciones de penicilina.

La eliminación renal disminuye cuando hay acción de otros fármacos tal como es el Probenecid, la absorción aumenta por ejemplo por la ingestión de bicarbonato de sodio.

Probenecid, medicamento utilizado para el tratamiento del reumatismo gotoso.

CONSIDERACIONES CLINICAS DE LA VERDADERA ALERGIA AL ACIDO 6 AMINOPENICILANICO

a.- Reacciones agudas inmediatas que se presentan en un intervalo de 0 - 60 min. y se caracteriza por un cortejo sintomático de Shock anafiláctico.

b.- Reacciones subagudas (aceleradas) que se presentan en un intervalo de 1 - 24 hrs., caracterizadas clínicamente por exantemas maculopulvares y síndromes hematológicos diversos.

c.- Reacciones latentes (retardadas) que se presentan en un intervalo de 1 día a varias semanas, caracterizándose clínicamente por un síndrome de la enfermedad del suero. (alergia que aparece a consecuencia de la inyección de un suero heterólogo, caracterizada por urticaria, edema, dolores articulares, fiebre y postración.

EXCRECION O ELIMINACION

La penicilina G se elimina con rapidéz por el riñón como molécula activa intacta; las pequeñas fracciones que sufren biotransformación son insignificantes. La vida media de eliminación de la penicilina G es alrededor de 30 min. en los adultos. En casos de insuficiencia renal grave, se impide la eliminación de penicilina y es necesario reducir la dosificación diaria. La secreción tubular participa en un 90 % de la excreción de una dosis administrada de penicilina G y la filtración glomerular el resto.

PRESENTACION COMERCIAL

75

- a).- - Penicilina G sal potásica cristalizada "Lakeside" en frasco - ampulacón 5 y 10 millones de unidades.
- Penicilina G sal sódica cristalizada "Lakeside" en frasco ámpu la con 1.5 y 10 millones de unidades.

DOSIS

- Recien nacidos: 25 000 unidades/Kg. en dosis cada doce horas - en neonatos menores de 7 días de edad, dosis total diaria, 50 000 unidades/Kg.

Niños mayores de 7 días de edad, 25 000 unidades/Kg. cada 8 hrs., dosis total diaria 75 000 unidades/Kg.

En niños con meningitis la dosis puede alcanzar 150 000 U/Kg. - - cada 8 hrs. i.v. directa lenta. Tener en cuenta que cada millón de unidades de penicilina G cristalina contiene 1.7 mEq de sodio o 1.5 mEq de potasio. Las dosis mencionadas permiten alcanzar Concentración Mínima Inhibitoria excelentes.

- Lactantes y niños mayores: La dosis varían de 50 000 a 250 - 000 U/Kg. por día, repartiendo la dosis cada 2 hrs. por vía i.v. o bien, - cada 4 - 6 hrs. por vía i.m.

- Adultos: La dosis varía de 250 000 a 500 000 U. cada 2 horas por vía i.v. o bien, un millón de unidades cada 4 - 6 horas vía i.m. En - casos severos se pueden administrar dosis de 1 millón cada 2 hrs. por vía - endovenosa.

- b).- - Penicilina procaína (pemprocilina) "Lakeside" en frasco ámpu la y diluentes (400 000, 500 000 y 2 000 000 U);

DOSIS

No usarla en niños menores de tres meses.

- Niños menores de 2 años: 2000 000 U cada 12 hrs. durante 5 - 6 días.

- Niños de 2 - 10 años: 400 000 U cada 12 hrs. durante 5 - 6 días

- Adultos: 800 000 U cada 12 hrs. durante 8 - 10 días.

EN INFECCIONES SEVERAS

- Niños menores de 2 años: 200 000 U cada 8 - 12 hrs.
 - Niños de 2 - 10 años; 400 000 U cada ' - 12 hrs.
 - Adultos: 800 000 U cada ' - 12 hrs. durante un mínimo de 10 - días.
- c).- Penicilina Benzatina (Benzetacil) "Wyeth Vales" en frasco -
 ampula con 600 000, 1 200 000 y 2 400 000 millones de unidades.

DOSIS Y VIA

Los niveles útiles pueden persistir hasta cuatro semanas. La primera semana las concentraciones son de erradicación, las tres siguientes - son profilácticas.

- En niños menores de 6 años 600 000 U vía intramuscular profunda
- En mayores 1 200 000 U vía intramuscular profunda

Las excepciones son algunas condiciones del neonato como sífilis y tétanos.

d).- PENICILINA ORAL (Pen-Vi-K) tabletas de 250 mg. con 400 000 U y suspensión con 125 mg/5 ml; 200 000 U por cucharadita de 5 ml. Alcanza - buenos niveles: No usarla en padecimientos graves. 400 000 U cada 8 hrs. son suficientes para su acción terapéutica.

DOSIS

- Niños menores de 12 años: 25 000 a 90 000 U (15 a 20 mg/Kg - dividida en 3 - 6 dosis.
- Adultos y niños mayores de 12 años.

INFECCIONES ESTREPTOCOCICAS.- Moderadamente del sistema respiratorio superior, incluyendo escarlatina y erisipela 125 - 250 mg (200 000 - - 400 000 U) cada 6 - 8 hrs. por diez días.

INFECCIONES POR NEUMOCOCO.- Infecciones del tracto respiratorio moderadamente graves incluyendo otitis media 200 500 mg. (400 000 - 800 000 unidades) cada 6 hrs.

INFECCIONES ESTAFILOCOCCICAS.- Infecciones de piel y tejidos blancos 250 - 500 mg. (400 000 - 800 000 U.) cada 6 - 8 hrs.

ESTRUCTURA QUIMICA DE LAS CEFALOSPORINAS

Todas las cefalosporinas contienen el núcleo del ácido 7 aminocefalosporánico, compuesto de un anillo B - lactama fusionado con un anillo - dihidrotiacina de seis carbonos en lugar del anillo de tiazolidina pentamérico de la penicilina.

La estructura del ácido 7 - aminocefalosporánico se prepara por - ciclización intramolecular de la cefalosporina C, que divide la porción - - D - aminodipil de la cefalosporina C.

La adición de cadenas laterales al núcleo del ácido 7 - aminocefalosporánico origina numerosos derivados semisintéticos con algunas propiedades farmacológicas.

CEFALOSPORINAS NATURALES

Se obtienen de cultivos de hongos del género cephalosporium de - los cuales se extraen las cefalosporinas N, P, C, no poseen dosis ninguna - de ellas por no poseer acción antibacteriana potente.

CEFALOSPORINAS SEMISINTETICAS

Se obtienen por hidrólisis de la cefalosporina C obteniéndose el ácido beta - lactámico, al separarse la cadena lateral alifática unida al - anillo betalactámico a partir del cual se han obtenido diversas cefalosporinas semisintéticas.

- Cefalotina	- Cefaclor	- Cefazoflur	- Moxalactam
- Cefaloridina	- Cefuroxima	- Cefapirina	- Cefotaxima
- Cefazolina	- Cefatrizima	- Cefacetril	- Cefoperazona
- Cefaloglisina	- Cefoxitina	- Cefradina	

ESPECTRO Y MODO DE ACCION

Es espectro antibacteriano específico de las cefalosporinas difiere algo de los derivados en particular, pero en general estos fármacos exhiben un espectro de actividad moderadamente amplio, así como una acción bactericida, siendo activo contra muchas bacterias gram-negativas y la mayor parte de gram-positivas.

INDICACIONES

Cefaloridina, Cefalotina, Cefazolina, Cefapirina, Cefacetrillo;

1.- Antibiótico de elección en infecciones por *Staphylococcus aureus* productor de penicilinasas.

Aún cuando estos fármacos son resistentes a las beta lactamasas, existe diferente resistencia entre ellos.

La cefalotina es más resistente a las hidrólisis de la penicilina *sa* del *Staphylococcus aureus*.

2.- Organismos usualmente sensibles a las cefalosporinas, pero no reemplazados a las penicilinas naturales:

- a.- *Streptococcus pyogenes*
- b.- *Streptococcus pneumoniae*
- c.- *Streptococcus viridans*
- d.- *Corynebacterium diphtheriae*
- e.- *Clostridium tetani*

3.- Organismos sensibles pero que desarrollan rápida resistencia:

- a.- Grupo *coli*
- b.- Grupo *salmonella*
- c.- Grupo *Shigella*
- d.- Grupo *Klebsiella*

CEFALEXINA, CEFRADIN..

Estas cefalosporinas tienen el mismo espectro que las ampicilinas.

No son resistentes a las beta lactamasas.

1.- Organismos que pueden ser sensibles, sin embargo no se indica su uso ya que no son mejores que otros fármacos específicos y menos tóxicos. Quizá una indicación precisa sea la infección urinaria por sus altas concentraciones.

- a.- Grupo coli
- b.- Grupo salmonella
- c.- Grupo shigella
- d.- Grupo Klebsiella
- e.- Grupo proteus

CEFOXITINA, CEFACLOR

Estos fármacos cefalosporínicos de segunda generación son producto de la modificación en el núcleo cefem (cefamicinas)

Cefaclor.- Este producto, difiere de las de primera generación en su mayor espectro, sobre todos de gram-negativos, los cuales mostraban resistencia a los de primera; esto último debido a su mejor estabilidad y resistencia a algunas enzimas hidrolíticas en el espacio periplásmico. Una alternativa de este producto es su acción contra H. influenzae, incluso el productor de beta lactamasas; esta condición lo puede hacer un fármaco de elección en infecciones respiratorias superiores agudas tales como la otitis media.

Cefoxitina.- Este fármaco es realmente una cefamicina, ya que las modificaciones en el núcleo beta lactámico se realizan en el núcleo cefem. Su acción es mejor contra gram-negativos (de preferencia no aislados de casos graves de hospital).

Resiste la hidrólisis de beta lactamasas, sin embargo, no es eficiente en más del 50% de las enterobacterias productoras de procesos graves.

Su acción en contra de gram-positivos es muy mediana. En la actualidad puede decirse que la cefoxitina tiene un lugar muy restringido en la terapéutica antimicrobiana. Su administración parenteral puede perm

mitir concentraciones eficientes en LCR y es una buena alternativa en contra de gérmenes anaerobios incluyendo a bacteroides fragilis.

Moxalactam, Cefotaxima, Cefoperazona, Cefsulodin, Ceftizoxima, -
Ceftazidima, Cefmenoxima.

Son las ahora conocidas como cefalosporinas de tercera generación producto del esfuerzo para ampliar la acción antimicrobiana y responder temporalmente a la emergencia de cepas multirresistentes aisladas de pacientes hospitalizados.

Estas nuevas cefalosporinas difieren de las de primera y segunda generación en lo siguiente:

a.- Una marcada resistencia a la hidrólisis por beta lactamasas en el espacio periplásmico, lo cual les confiere una acción importante en contra de gram-negativos, fundamentalmente las enterobacterias.

b.- CMI para cepas sensibles extraordinariamente bajas.

c.- Aumento en la vida media sérica, producto de las características farmacocinéticas, lo cual le permite sostener niveles útiles terapéuticos por más tiempo.

d.- Habilidad para difundir a diferentes órganos, sistemas, tejidos y fundamentalmente en el LCR, donde pueden existir cantidades cinco, diez ó más veces las mínimas inhibitorias para cepas sensibles.

e.- Aumento formidable en el costo, comparadas con las cefalosporinas anteriores. Un gramo puede costar más de 10 dólares.

Antimicrobianos de elección en infecciones graves por los siguientes gérmenes:

a.- *Escherichia coli*

b.- *Klebsiella pneumoniae* y *oxytoca*

c.- *Enterobacter* sp.

d.- *Serratia marcescens*

e.- *Providencia* sp.

f.- *Citrobacter* sp.

Organismos usualmente sensibles. No es una indicación formal.

Existen otros fármacos igualmente eficientes:

- a.- Neisseria gonorrhoeae (beta lactamasa +)
- b.- Haemophilus influenzae (beta lactamas +)
- c.- Salmonella sp.
- d.- Shigella sp.
- e.- Anaerobios

Organismos que pueden ser sensibles, sin embargo, existe el riesgo de rápida resistencia. No se justifica su utilización.

- a.- Staphylococcus aureus
- b.- Pseudomonas aeruginosa
- c.- Streptococcus viridans
- d.- Streptococcus faecalis
- e.- Streptococcus faecium
- f.- Otros gram-positivos.

INDICACIONES EN ODONTOLOGIA

Varios estudios indican que las infecciones odontógenas causadas por el género Klebsiella ocurren en alrededor del 4% de los pacientes y que estas bacterias constituyen cerca del 2% de todas las especies de microorganismos aislados. También se utilizan para tratar infecciones de estafilococos productores de penicilinas, en pacientes que tienen antecedentes de respuesta alérgica a la penicilina de tipo no inmediato.

- a.- Abscesos
- b.- Ostitis
- c.- Pericoronitis

CONTRAINDICACIONES

Esta contraindicado en pacientes alérgicos a las cefalosporinas

EFFECTOS ADVERSOS

- a.- Fenómenos colaterales muy semejantes al de las penicilinas
- b.- Nefrotoxicidad (cefalotina principalmente) en relación directa

ta con el aumento de la dosis.

c.- Encefalopatía (alucinaciones, nistagmus, mioclonia) en relación con el aumento de la dosis.

d.- Alteraciones hematológicas ocasionales tal como anémia hemolítica con Coombs positivo.

e.- Alteración de transaminasas.

f.- La cefalotina y la cefaloridina pueden producir como efectos colaterales y reacciones secundarias lo siguiente:

TROMBOSIS POR APLICACION ENDOVENOSA

Por lo menos uno de cada cuatro pacientes que recibe estos fármacos desarrolla tromboflebitis severa dentro de la primera semana de administración, o incluso antes. El por ciento aumenta al doble cuando se sobrepasan las dos semanas de tratamiento.

REACCION LOCAL POR VIA I.M.

La administración intramuscular se acompaña de dolor en el sitio de la inyección.

DAÑO RENAL

Es mayor con cefaloridina que cefalotina. La signología comprende de los hallazgos de diferentes grados de insuficiencia renal, así como los cambios en las zonas tubulares proximales.

Se establece que la dosis máxima en adultos no exceda de 4 gr. al día, ya que la lesión renal esta en relación con la dosis.

Debe evitarse asociar con otros fármacos con capacidad nefrotóxica: (gentamicina, ácido etacrínico o furesenide).

El uso de estos antimicrobianos requiere de una vigilancia estrecha de la función renal: (flujo renal plasmático de 24 hrs., urea creatinina y exámen general de orina y acuosidad en el sedimento en busca de cilindruria).

DAÑO HEPATICO

Ocasionalmente un reflejo indirecto de daño hepático es la elevación de enzimas TGO, TGP, fosfatasa alcalina y rara vez aumento de bilirrubina.

SISTEMA NERVIOSO

La administración intratecal de 100 mg. puede producir alucinaciones, confusión, nistagmus y náusea. Ocasionalmente amaurosis y signología extrapiramidal asociada a la aparición de exantema maculopapular.

ALERGIA

Las reacciones alérgicas son posibles con todas las cefalosporinas, variando ampliamente tal como sucede con las penicilinas: Urticaria, edema angioneurótico, eritema generalizado, exantema maculopapular y reacciones locales en el sitio de aplicación.

No todas las reacciones alérgicas a las cefalosporinas indican reacción cruzada, existen alérgias propias de las cefalosporinas. Las reacciones cruzadas no son frecuentes.

ANEMIA HEMOLITICA

La presencia de este problema como resultante de un proceso inmune es muy raro. El otro extremo, anemia hemolítica con combs positivo, como reflejo del agregado del fármaco a las células rojas es más frecuente y no requiere de un proceso antígeno-anticuerpo.

TROMBOCITOPENIA

No es frecuente; sin embargo es posible observarla sobre todo en aquellos individuos con exantemas importantes. Al suspender la administración se restablece el equilibrio.

CEFALORIDINA: (Ceporan) "Glaxo" en frasco ampula de 1 gr., -
250 mg. y 500 mg. con solvente.

CEFRADINA: (Veracef) "Squibb" en capsulas de 250 y 500 mg., -
en tabletas de 1 gr. en frasco ampula con 1 gr. y 500 mg. con 4 ml. de -
diluyente y en suspensión con 0.5 gr.

CEFALEXINA: (Keflex) "Lilly" polvo para solución bucal con -
125/5 ml. (frasco con 60 ml.) cápsula con 250 mg. y tabletas de 1 y 500 -
mg.

CEFALEXINA: (Ceporex) "Glaxo" cápsula de 250-500 mg. suspen-
sión 125-250 mg. tabletas de 1 gr.

CEFACTOR: (Ceclor) "Lilly" en cápsulas de 250 mg. suspensión
con 250 mg/5ml.

CEFOTAXIMA: (Claforan) ampollita con 500-1 gr. con diluyente.

CEFTRIAXOMA: (Rocephin) "Roche" frasco ampula con 500-1gr. y
ampollita con 2 ml. y 3.5 ml. de solución de lidocaina al 1%.

DOSIS Y VIA

KEFLIN.- Adultos 500 - 1gr. cada 4-6 hrs. vía i.m. o i.v.

Niños 100mg/kg cada 4-6 hrs. vía i.m. o i.v.

CEPORAN.- Dosis máxima diaria en adultos 6gr. vía i.v., i.m. y
subcutánea profunda.

Dosis máxima en niños 4gr. vía i.m., i.v. y subcutánea
profunda con función renal normal.

VARACEF.- Adultos en dosis usual 250mg. cada 6 hrs. o 500 mg. -
cada 12 hrs.

Niños en dosis usual de 25-50mg/kg. cada 6-12 hrs.

Vía oral e inyectable para los dos casos.

KEFLEX.- Adultos, varia entre 1-4gr. diarios, la dosis habitual
es 250 mg. cada 6 hrs. vía bucal.

Niños en dosis de 25-50mg/kg. cada 12 hrs. vía bucal.

CEPROREX.- Adultos en dosis de 1-2gr. diarios divididos en 2-4 -
tomas por vía oral.

Niños en dosis de 25-60 mg/kg. aumentando en casos gra
ves hasta 100 mg/kg. al día por vía oral.

CECLOR.- Adultos 250 mg. cada 8-12 hrs. por vía oral

Niños en dosis de 20 mg/kg. cada 8-12 hrs. vía oral.

CLAFORAN.- Adultos en promedio de 3 gr. al día según la gravedad de la infección vía intramuscular.

Niños lactantes y recién nacidos en promedio de 50-100 mg/kg. vía intravenosa cada 8 hr.

NOTA: (No debe administrarse nunca la presentación de cloforan con lidocaina por vía venosa).

1.- AMPICILINAS Y FARMACOS ANALOGOS

(Ampicilina, hetaciclina, amoxicilina, ciclacilina, epicilina, metampicilina, pivampicilina, bacampicilina).

Todos estos productos son similares, sus características se discutirán más adelante.

ESTRUCTURA QUIMICA

La modificación en la cadena lateral del núcleo 6 - aminopenicilánico, en el puente metilénico, de un radical amino, condiciona la presencia de una serie de fármacos que "amplian el espectro" de la penicilina benzílica.

Los diferentes productos han sido incluidos en el genérico de - ampicilinas, esto tiene como fundamento el que los diferentes nombres no - se acompañan de diferencias fundamentales.

Las diferencias son sutiles: (absorción, niveles, administración, depuración).

Las ampicilinas son los fármacos que más se utilizan en nuestro medio en base a:

Mejor espectro que la penicilina natural, facilita la administración por todas las vías, difusión y transporte a los diferentes órganos y tejidos, persistencia de niveles útiles terapéuticos; sin embargo hay más efectos colaterales, no son efectivas contra Pseudomonas, algunos gérmenes del grupo proteus, M. Pneumoniae y Staph, aureus beta lactamasa positivos.

1.- Antibióticos de elección en infección por los siguientes gérmenes:

- a).- Haemophilus influenzae
- b).- Listeria monocytogenes
- c).- Proteus mirabilis

- d).- Las ampicilinas son activas contra las bacterias sensibles a la penicilina cristalina, además actúan contra algunos - bacilos gram-negativos.

Las ampicilinas son sin lugar a duda, los fármacos utilizados - frecuentemente como "el mejor medicamento de elección" en una gran variedad de procesos infecciosos pediátricos y en adultos, sobre todo en aquellas condiciones infecciosas comunes como diarreas, infecciones respiratorias - no especificadas en otitis media aguda, infección urinaria, o bien, en asociación con otros antimicrobianos en procesos de gravedad variable como - infecciones intrauterinas, septicemia con o sin componente meningoencefálico, colangitis, listeriosis, fiebre tifoidea, ocasionalmente gonorrea, profilaxis en la ruptura prolongada de membranas y en endocarditis bacteriana subaguda.

INDICACIONES EN ODONTOLOGIA

Por su rápida difusión a los tejidos y por su gran actividad bacteriana su uso dentro de la terapéutica odontológica ha sido de gran valor para el tratamiento de infecciones como:

- a).- Abscesos
b).- Osteomielitis
c).- Profilaxis en endocarditis bacteriana subaguda.

CONTRAINDICACIONES

La ampicilina está contraindicada en pacientes con una historia de reacción de hipersensibilidad a las penicilinas.

DERIVADOS AMPICILINICOS

HETACILINA.- La cual no está esterificada, sino que es un producto de la fusión con acetona, lo cual le permite una rápida y fácil absorción intestinal, sitio en donde se transforma en ampicilina, las dosis - son semejantes a las de la ampicilina.

Las concentraciones que se alcanzan, así como la duración de las mismas no difieren substancialmente de las de ampicilina.

AMOXICILINA.- Tiene una mayor absorción que las otras ampicilinas (casi todo el fármaco administrado por vía oral), esto se correlaciona con niveles circulantes un poco más del doble de ampicilina y duración mayor, lo que permite administrar el fármaco a dosis similares de la ampicilina cada 8 horas con absoluta seguridad.

EPICILINA.- Es un compuesto en el cual el anillo benzénico ha sido reemplazado por el anillo 1, 4 - ciclohexadienil. Es ácido estable y tiene la misma susceptibilidad a las beta lactamasas que la ampicilina, así mismo, el espectro antibacteriano, absorción, excreción y ligar proteínica. No ofrece ventajas reales en contra de infecciones comunes mejores que la ampicilina y la amoxicilina.

PIVAMPICILINA.- Las concentraciones que se alcanzan con este derivado esterificado, así como la duración de las mismas no difieren substancialmente de las ampicilinas.

BACAMPICILINA.- Este producto 1-etoxicarboxil es un ester de la ampicilina. SU novedad es la rápida conversión de ampicilina en la luz intestinal y en el suero. Se absorbe más del 95% y permite que sus niveles máximos se alcancen en 45 min., esto es un poco más rápido que con la ampicilina (pico máximo en aproximadamente 2 horas).

Ya que tiene propiedades semejantes a la ampicilina, la ventaja al suplirla está en su administración oral cada 12 hrs. intervalo que asegura y garantiza la misma eficiencia.

CICLACILINA.- Este compuesto es un derivado 6-(1 aminociclohexa no carboxamido) del ácido penicilánico, similar en muchos aspectos a la ampicilina, sin embargo hay que anotar que tiene aproximadamente un cuarto de la actividad en contra de Ecolí, un octavo contra P. mirabilis, y todas las Pseudomonas, Klebsiellas, y Enterobacter son resistentes.

La ciclacilina alcanza niveles terapéuticos más pronto y más elevados (cinco veces más) que la ampicilina a las mismas dosis. Su baja unión a proteínas (5-15%) le permite una rápida penetración a los diversos compartimientos del organismo.

METAMPICILINA.- Las concentraciones que se alcanzan, así como la duración de las mismas no difieren substancialmente de las ampicilinas.

FENOMENOS COLATERALES

- a).- La toxicidad es prácticamente nula.
- b).- La alergia con este derivado semisintético es igual que el de la penicilina (verdadera alérgia al ácido 6-aminopenicilánico).
- c).- La administración ininterrumpida de estos fármacos durante 5 días aproximadamente, produce fenómenos de intolerancia ocasionados por las impurezas de preparación industrial o los productos de degradación intermedia; no es verdadera alérgia penicilínica.

En general las manifestaciones se caracterizan por fiebre, erupciones cutáneas maculopapulares, pruriginosas en la gran mayoría de casos y en ocasiones de tipo urticariano, además hay eosinofilia y elevación de la fosfatasa alcalina. Estas manifestaciones desaparecen 12-24 horas después que se suspende la administración.

Otros fenómenos colaterales que se observan con baja frecuencia pueden ser: Nefropatía, cristaluria cuando se usan dosis muy elevadas por vía i.v., elevación de transaminasa sérica glutamicooxaloacética, agranulocitosis con monohistiocitosis, hipertensión endocraneana benigna y encefalopatía.

La posibilidad de que se presente agranulocitosis durante la administración de ampicilina es un evento poco frecuente.

Recientemente se ha acumulado mayor información al respecto de la frecuencia de diarrea coincidente con administración oral de ampicilina. El fenómeno se presenta en el 10% en individuos que reciben estos fármacos por vía oral durante 8 días en promedio. En el último año se han documentado microscopica e histológicamente 6 nuevos casos de colitis pseudomembranosa por ampicilina.

Las posibles explicaciones o justificaciones de la enorme versatilidad de las ampicilinas, que conducen a su enorme utilización, podría ser:

- a).- Mejor difusión de la ampicilina a compartimientos como el líquido cefalorraquídeo, sinovial, amniótico, perfusión placentaria, secreción viliar, líquido en oído medio, perfusión en tejidos infectados.
- b).- Posibilidad de utilizar cualquier vía de administración - garantizando niveles terapéuticos útiles.
- c).- Estabilidad de la vida media, con mucho, mayor que la de la penicilina natural.
- d).- Ampliación del espectro antibacteriano en función de gram-positivos y negativos.
- e).- Las modificaciones estructurales a la molécula base no han alterado la baja toxicidad permitiendo administrar dosis elevadas.
- f).- Las ampicilinas son casi totalmente vulnerables a la presencia de betalactamasas.
- g).- Las ampicilinas ciertamente superan a las penicilinas naturales en muchos aspectos, sin embargo no debe olvidarse que igualmente superan en varias veces el costo de un tratamiento con penicilina natural.

DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION

Por vía oral para infecciones leves las dosis varían de 50-100 mg/kg en cuatro dosis al día. La recomendación es utilizar las dosis más bajas.

En infecciones graves la dosis varía de 100-200 mg/kg en 4 - 4 dosis iguales, por vía endovenosa o intramuscular. No debe disolverse en soluciones para aplicación endovenosa intermitente su aplicación debe ser directa pero muy lenta.

La ampicilina resiste la acidéz gástrica después de 500 mg. por vía oral alcanza el nivel máximo entre 1-2 horas en concentraciones de 1-3 mcg/ml, las que se sostienen 4-6 horas más conduciendo a un hecho práctico: la administración oral debe ser de preferencia cada 6 horas.

La administración parenteral (i.m/i.v.) de 50-100 mg/kg por vía parenteral, alcanza un máximo de concentración entre 15-30 minutos (50-150 mcg/ml), para declinar rápidamente; a las 2-4 horas se ha eliminado de la circulación el 60-70% y a las 6 horas prácticamente no hay actividad - - (menos de 1 mcg/ml).

En neonatos por vía parenteral permite niveles máximos a dosis - de 50-100 mg (más de 200 mcg/ml en 10-20 min.) y permanecen niveles elevados más allá de 12 horas (3-7 mcg/ml).

La inmensa mayoría de las llamadas cepas bacterianas sensibles, requieren una concentración mínima inhibitoria de ampicilina que varía de 0.02 a 1.0 mcg/ml. En realidad las dosis a intervalos que se utilizan en la práctica son 4-12 veces mayores que la CMI.

Las cepas que han mostrado diferentes grados de resistencia a - las ampicilinas teniendo como mecanismo de producción de betalactamasas - requieren en ocasiones aumentar más de 10 veces la CMI; esto ha dado como resultado el que se busque fármacos que resiste la acción de esas enzimas, y que más adelante trataremos.

PRESENTACIONES COMERCIALES

AMPICILINA (Pentrexil, Pembritin) capsulas de 250-500 mg; polvo para suspensión con 125-250 mg/5 ml. Frasco ampula con 500 mg. y 1.0 gr. para aplicación i.v. ó i.m.

AMOXICILINA (Penamox) cápsula 250 y 500 mg. polvo para suspensión con 125 y 250 mg/ml.

BACAMPICILINA (Penglobe), Bacampicin) Presentación en tabletas con 400 mg.

TALANPICINA (Taclin), Comprimidos de 250-500 mg.

LINCOMICINA Y CLINDAMICINA

Aunque algunos efectos adversos producidos por la lincomicina y la clindamicina han limitado su empleo rutinario, varias propiedades únicas hacen estos fármacos excelentes compuestos para unas cuantas indicaciones específicas tanto en medicina como en Odontología. Debido a que sus propiedades farmacológicas son similares estos dos antibióticos serán tratados juntos.

Las lincocinamidas no son parte estrictamente de los macrólidos.

La lincomicina es un derivado del aminoácido ácido trans-1-4-n-propilglicínico combinado con una parte octosa azufrada.

La clindamicina se produce por intercambio del grupo hidroxilo con un átomo de cloro en C7 de la molécula de lincomicina.

NIVEL DE ACCION Y ESPECTRO

A bajas concentraciones, la lincomicina y la clindamicina presentan actividad bacteriostática; sin embargo, la acción bactericida se presenta a concentraciones más altas, el espectro antibacteriano de la lincomicina y la clindamicina corresponden a la de la eritromicina y la penicilina natural.

INDICACIONES

1.- Desde un punto de vista estricto, son antibióticos de segunda elección para infecciones severas por:

- a.- Anaerobios
- b.- Staphylococcus aureus
- c.- Y de preferencia si hay alguna alérgia a la penicilina
- d.- Tienen buena acción contra Staphylococcus aureus coagulasa positivos, sin embargo, no son mejores que las isoxazolil penicilinas o las cefalosporinas.

e.- La clindamicina es un extraordinario fármaco en contra de todos los anaerobios. Su acción fundamental está en las infecciones tales como:

a).- Infecciones respiratorias graves (abcesos pulmonares, empiemas, etc.)

b).- En infecciones abdominales generales y ginecológicas.

La clindamicina es mejor que la penicilina natural, el cloranfenicol, el metronidazol o la rifamicina en infecciones por *B. fragilis*.

INDICACIONES EN ODONTOLOGIA

En condiciones normales sólo tienen unas cuantas indicaciones para su empleo en infecciones bucodentales:

a.- Osteitis purulenta

b.- Osteomielitis

c.- También como fármaco de elección en caso de alérgia a la penicilina.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la droga, e infecciones por hongos.

FENOMENOS COLATERALES

a.- Irritación gástrica

b.- Erupciones cutáneas

c.- Hepatotxicidad con ictericia colestática (Ocasional)

d.- Irritación del endotelio vascular (flebitis)

e.- Colitis pseudomembranosa. El mecanismo es la selección de floras, dando oportunidad al sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*, el cual produce una exotoxina la que es responsable de los fenómenos locales: diarrea, con diferentes grados clínicos y lesiones histopatológicas de colitis pseudomembranosa.

ABSORCION DESTINO Y EXCRESION

La lincomicina y la clindamicina se absorben en el tubo digestivo. Pero la absorción de la lincomicina es pobre; varía sólo 25-30% de -

una dosis administrada por vía bucal, incluso en estado de ayuno.

La presencia de alimento inhibe considerablemente la absorción de lincomicina. Por el contrario, la clindamicina se absorbe en más del 95%, aún cuando se haya ingerido con alimentos.

Por estas razones es recomendable que la lincomicina se administre por vía intramuscular y la clindamicina por vía oral para alcanzar con concentraciones plasmáticas por encima de la concentración mínima inhibitoria.

La lincomicina y la clindamicina se distribuyen bien en los teji dos y líquidos corporales excepto el líquido cefalorraquídeo.

La excelente penetración de estos antibióticos al hueso es de particular interés. Las concentraciones intraóseas del fármaco activo pue den ser casi iguales a las plasmáticas; Estos antibióticos son por tanto excelentes fármacos para el tratamiento de infecciones óseas como: Osteomielitis y osteitis purulenta.

Hasta cierto grado el hígado metaboliza la lincomicina; la clindamicina se biotransforma en mayor magnitud, siendo la mayor parte del fármaco eliminado en las heces como metabolitos activos e inactivos. La escresión biliar es la principal vía de eliminación de estos fármacos. Por tanto la insuficiencia hepática incrementa notablemente su vida media y puede ser necesaria la reducción de la dosis en pacientes con enfermedad hepática.

Ya que el fármaco activo, así como sus metabolitos, aparecen en las heces después de su administración por vía bucal o parenteral, estos antibióticos pueden producir alteraciones importantes en la microflora intestinal, que algunas veces dan lugar a super infecciones.

VIA Y DOSIS

- a.- Vía oral.- Infecciones no graves a dosis de 30-60 mg/kg/día en 3-4 tomas iguales.

b.- Vía i.v. ó i.m. Infecciones graves 10-20 mg/kg/día cada 8-12 horas.

PRESENTACIONES COMERCIALES

LINCOMICINA (Lincocin) cápsulas con 500 mg. jarabe con 250 mg/5 ml. parenteral con ampolletas de 300 y 600 mg.

CLINDAMICINA (Dalacin C) cápsulas con 150 mg. granulado con - 75 mg/5 ml., gotas con 50 mg/ml. parenteral con ampolletas de 300 y 600 mg/ml. para aplicación i.m. ó i.v.

Dosis oral 10-20 mg/kg/día en 3-4 tomas iguales cada 6-8 horas - Parenteral 25-40 mg/kg/día dividida la dosis cada 6-8 horas.

Ambos fármacos por vía i.v. deben diluirse previamente.

ERITROMICINA

La eritromicina está compuesta por un núcleo macrocíclico de lactona al cual están unidos varias cetonas y aminoazúcares.

Otros miembros de los macrólidos son:

- a).- Espiramicina
- b).- Oleandomicina
- c).- Carbomicina
- d).- Kitasamicina

NO SON MEJORES QUE LA ERITROMICINA

La eritromicina se presenta en diferentes sales, las cuales - - varían fundamentalmente en su absorción por vía oral, tales como:

- a).- Eritromicina base
- b).- Estearato
- c).- Etilsuccinato
- d).- Estolato

Por vía parenteral:

- a).- Lactobionato
- b).- Gluceptato
- c).- Etilsuccinato

Su administración es sumamente dolorosa.

De todas las eritromicinas, la que se absorbe con más eficiencia es el ESTOLATO, alcanza los mejores niveles circulantes y permanentes, ya que su eliminación es lenta. La asociación con colestasis intrahepáticas ha limitado mucho su uso.

ESPECTRO Y NIVEL DEL ACCION

Las eritromicinas se consideran como fármacos de espectro intermedio. Son antibióticos que cubren el mismo espectro que la penicilina natural, con la diferencia de que esta es bacteriostática.

INDICACIONES

Su principal indicación es en aquellos pacientes que presentan - hipersensibilidad a las penicilinas.

1.- Antibiótico de elección en infecciones causadas por los - - siguientes gérmenes:

- a.- Bordetella pertussis
- b.- Mycoplasma pneumoniae
- c.- Legionella pneumophila
- d.- Chlamydia trachomatis
- e.- Campulobacter fetus
- f.- Ureaplasma urealyticum

Este medicamento también es útil en la profilaxia contra endocarditis bacteriana en pacientes alérgicos a la penicilina, sobre todo en procesos producidos por cocos gram-positivos, bacilos grampositivos y clostridios. Igualmente son específicos asociados a sulfonamidas en el manejo de la otitis aguda.

INDICACIONES EN ODONTOLOGIA

La eritromicina ocupa un segundo lugar en el tratamiento de las infecciones dentales por varias razones:

Es generalmente bacteriostática más que bactericida, se puede - desarrollar rápida resistencia y es ligeramente inferior a las penicilinas para erradicar la mayor parte de infecciones bucodentales.

Sin embargo la eritromicina constituye un fármaco alternativo - excelente para el tratamiento de infecciones en pacientes alérgicos a la - penicilina; en tales circunstancias, la eritromicina se convierte en el - fármaco de elección contra la mayor parte de microorganismos aeróbicos - - gram-positivos y bacterias anaeróbicas.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA
79

La eritromicina ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de infecciones bucales como:

- a.- Pericoronitis
- b.- Abscesos periapicales
- c.- Abscesos periodontales
- d.- Celulitis
- e.- Quistes infectados
- f.- Osteitis purulenta
- g.- Estomatitis de Vincent

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicada en pacientes hipersensibles a la sal, enfermedad hepática y acné.

FENOMENOS COLATERALES

- a.- Irritación gástrica (nauseas, vómito y diarrea)
- b.- Ictericia transitoria (colestática) relacionada con la -- dosis, acompañada de dolor abdominal, fiebre, prurito y hepamegalia.
- c.- Erupciones cutáneas
- d.- La aplicación intramuscular es sumamente dolorosas, con frecuencia, hay irritación local y formación de abscesos estériles. La aplicación endovenos es mejor tolerada.
- e.- Ototoxicidad

ABSORCION DESTINO Y EXCRESION

Normalmente la eritromicina se administra por vía bucal, pero la absorción del fármaco activo depende de la protección de la eritomicina - por la destrucción debida a la acidéz del contenido gástrico.

Este fármaco está manufacturado en forma de cápsula o tabletas - con capa protectora del ácido (preparaciones con cubierta entérica) o como sales insolubles en agua (estearato) y ésteres (etilsuccinato, estolato).

La eritromicina se distribuye bien en la mayor parte de los tejidos blandos. No atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica, - - excepto en presencia de inflamación meningea, en cuyo caso la concentración de eritromicina puede alcanzar 25% de nivel plásmico.

La eritromicina penetra bien en los abscesos y atraviesa la barrera placentaria; las concentraciones plasmáticas fetales alcanzan 20% de los valores que presenta la madre.

En presencia de función hepática normal, la eritromicina se concentra en el hígado y se excreta en la bilis, principalmente en forma activa. Las concentraciones fecales pueden alcanzar 0.5 mg/g después de la administración por vía bucal de dosis elevadas. Menos del 5% de una dosis de eritromicina se excreta inalterada en la orina, y el antibiótico puede ser utilizado con seguridad en presencia de disfunción renal.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

Normalmente se administra por vía bucal, no existe indicación formal para su uso parenteral. Las presentaciones orales son variadas, la dosis usual de cualquier preparación contra gérmenes sensibles es de - - - 30-40 mg/kg/día, repartida en tres a cuatro tomas iguales.

PRESENTACION COMERCIAL

Estolato de eritromicina (ILOSONE) cápsula de 250 y tabletas de 500 mg. suspensión con 250 mg/5 ml., gotas con 100 mg/ml.

Etilsuccinato de eritromicina (PANTOMICINA) gránulos para suspensión con 125 mg/ml. gotas con 100 mg/ml. ampolleta de 50 y 100 mg.

Espiramicina (PROVAMICINA) caja con comprimidos conteniendo - - 500 mg.

La indicación de este macrólido es fundamentalmente en el manejo de la toxoplasmosis, bien sea como tratamiento o como profilaxis.

Dosis 50 mg/kg/día.

TETRACICLINAS

Las tetraciclinas contienen un núcleo de hidronaftaceno que es común a la unión de cuatro anillos. En este núcleo se realizan cambios estructurales que modifican su estabilidad y propiedades farmacológicas.

Los diferentes derivados presentan ligeras diferencias en las propiedades farmacológicas, como diferencias en absorción, unión a proteína, metabolismo, excreción y el grado de actividad contra microorganismos sensibles.

Las tetraciclinas forman sales de sodio y clorhidrato soluble en agua. La base anhidra y las sales son relativamente estables, pero las soluciones de tetraciclinas sufren con rapidéz descomposición a temperaturas elevadas o a pH alcalinos.

ESPECTRO Y MODO DE ACCION

Las tetraciclinas son un grupo de antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro. Las tetraciclinas pueden dividirse en aquellas de primera generación (o de corta acción) tales como la oxitetraciclina y la cortotetraciclina, así como las de segunda generación (larga acción) como la doxiciclina y la minociclina, las cuales tienen una mayor hidrosolubilidad lo que les facilita su mejor difusión tisular. Estas nuevas tetraciclinas han cobrado actualidad debido a su acción en contra de nuevos patógenos conocidos como *C. trachomatis*, *G. vaginalis* y practicamente todas las bacterias involucradas en las llamadas enfermedades de transmisión sexual.

Se debe ser cauto en sobreestimar la acción de las tetraciclinas. Ciertamente tienen acción en contra de casi todos los gram-positivos gram-negativos, anaerobios, algunas micosis y protozoarios, sin embargo esta versatilidad puede ser mal entendida y pésimamente manejada.

INDICACIONES

- 1.- ANTIBIOTICO DE ELECCION EN INFECCIONES POR LOS SIGUIENTES GERMENES:

- a.- Brucella sp.
- b.- Vibrio cholerae
- c.- Rickettsia
- d.- Francisella tularensis
- e.- Chlamydia trachomatis
- f.- Chlamydia psittaci
- g.- Neisseria meningitidis
- h.- Legionella pneumophila
- i.- Haemophilus ducreyi
- j.- Ureaplasma urealyticum
- k.- Pseudomonas pseudomallei
- l.- Staph. aureus (profilaxis en pacientes con acné)
- m.- Diarrea del turista

INDICACIONES EN ODONTOLOGIA

La utilidad de los derivados de tetraciclinas en el tratamiento de infecciones dentales es en extremo limitado. En el mejor de los casos, estos fármacos son de tercera elección para utilizarse en infecciones dentales, con la única excepción de Gingivitis ulcerativa necrosante aguda. - En algunos casos especiales para evitar la periodontosis juvenil recrudesciente.

CONTRAINDICACIONES

Por sus efectos adversos sobre el hueso y diente durante el - - embarazo esta contraindicada su administración, así como en la lactancia - y en niños de hasta 8 años de edad.

Las tetraciclinas inhiben la absorción de hierro; interfieren - con la acción bactericida de las penicilinas; aumentan la acción de los - anticoagulantes. Los antiácidos que contienen magnesio, hidróxido de aluminio, o carbonato de calcio, la leche o los refrescos de cola, disminuyen o bloquean la absorción de las tetraciclinas.

FENOMENOS COLATERALES

- a.- Náusea, vómito, diarrea
- b.- Fiebre medicamentosa
- c.- Erupciones cutáneas
- d.- Vaginitis
- e.- Proctitis
- f.- Glositis
- g.- Depósito anormal en dientes y huesos
- h.- Leucocitosis, linfocitos atípicos
- i.- púrpura trombocitopénica
- j.- Hipertensión endocraneana
- k.- Flebitis
- l.- Hepatotoxicidad (colestasis)
- m.- Favorece la aparición de superinfecciones
- n.- Paso transplacentario con afección al producto in-útero.

ABSORCION DESTINO Y EXCRESION

Las tetraciclinas se absorben bien por vía oral; las mejores son la doxiciclina y la tetraciclina base; la menor es la clortetraciclina. Se absorben mejor sin alimentos, alcanzan niveles óptimos para las cepas sensibles, sin embargo la resistencia a estos fármacos es muy frecuente. Las cepas sensibles rápidamente adquieren resistencia en proporción importante (20-40%) de cepas sensibles se han resistidas después de un tratamiento). La resistencia es "especial", inhibiendo el transporte de las tetraciclinas a su sitio de acción en el citoplasma bacteriano. La resistencia es cruzada con casi todas las tetraciclinas (excepto minociclina).

Las tetraciclinas se absorben con facilidad, en el duodeno. Hay que tomar en cuenta la administración de alimentos, leche, cationes divalentes y tribalentes, los cuales disminuyen su absorción. Las tetraciclinas de segunda generación no son afectadas.

Una dosis de oxitetraciclina de 500 mg. alcanza su pico máximo a los 30 min. con concentraciones de 4 mcg/ml, la clortetraciclina a las mismas dosis alcanza una concentración de 1.0 mcg/ml. La doxiciclina y la minociclina en una dosis de 200mg. alcanzan concentraciones de 2.5 mcg/ml. La vida media de una dosis es de aproximadamente de 12-18 horas, - después de dosis múltiples aumenta de 18-22 horas. Este conocimiento justifica la administración cada 12-24 horas, garantizando niveles séricos terapéuticos.

Las tetraciclinas penetran en diferentes cantidades a muy diferentes líquidos corporales y tejidos: Biliis, hígado, pulmón, próstata, - orina, LCR, cerebro, hueso, pasan a la placenta a dosis importantes como para afectar al producto. Deben evitarse en niños menores de 8 años, cuando ya se haya establecido su dentición permanente.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

- a).- Vía oral de oxitetraciclina y clortetraciclina 25-50 mg/kg/día, repartiendo la dosis en 3-4 tomas.
- b).- Procesos graves vía i.v. de ambos fármacos, 10-15 mg/kg/día en 2-3 dosis iguales.
- c).- Administración i.m. de ambos fármacos, 10-25 mg/kg/día en dos dosis con intervalo de 12 horas. Esta vía no permite buena absorción, lo que dificulta alcanzar niveles séricos importantes u óptimos.
- d).- Doxiciclina y Minociclina, dosis inicial en procesos séricos de 200 mg cada 12 horas vía oral.
- e).- Profilaxis del acné, cualquiera de los fármacos (se prefiere minociclina) a dosis de 100 mg al día.

Existen innumerables derivados de las tetraciclinas. En general, el clínico puede seleccionar cualquiera de ellos.

PRESENTACION COMERCIAL

Existe innumerables derivados de las tetraciclinas. En general, el clínico puede seleccionar cualquiera de ellos.

Tal vez una guía para su selección podría ser la liga a proteínas. Esto no es estricto.

CLORHIDRATOS DE CLORTETRACICLINA (Auremicina)

Grageas de 50 y 250 mg, polvo para disolver, cada cucharadita de 3 gm contiene 30 mg. ungüento dérmico y oftálmico.

Su unión a proteínas es de 40-50%, es la menos estable de las tetraciclinas.

OXITETRACICLINA (Terramicina), cápsula con 250 mg; jarabe con 125 mg/5 ml; parenteral i.m. con 50, 100 y 250 mg; i.v. con 250 y 500 mg.; ungüento tópico y oftálmico, solución óptica y trociscos con 15 mg.

Su unión a proteínas es en promedio del 20%

FOSFATO DE TETRACICLINA (Senociclin) cápsulas de 250 mg; inyectable de 150-300 mg. con solvente.

Su unión varía de 20-40%.

DEMÉTILCLORTETRACICLINA (Ledermicina) grageas de 300 mg.

Su unión a proteínas es del 40% en promedio.

MINOCICLINA (Minocim), grageas con 100 mg. su unión a proteínas es mayor al 80%.

DOXICICLINA (Vibramicina), cápsula de 100 mg. su unión a proteínas es mayor del 80%, sin embargo, por ahora es la tetraciclina más eficiente cuando se ajusta el clínico a sus indicaciones precisas.

DERIVADOS PROAMPICILINICOS

CARBENICILINA Y UREIDOPENICILINAS

Las carbenicilinas son producto de la modificación en la cadena lateral del ácido 6-aminopenicilánico, en donde se ha introducido un radical carboxilo.

La acción antimicrobiana de la carbenicilina es variable en relación a *H. influenzae*. con cuatro veces menos eficientes que las ampicilinas, lo mismo puede decirse de *N. gonorrhoeae* y otras bacterias productoras de betalactamasas.

Tienen acción en contra de *Staph. aureus* beta lactamasa positivo, sin embargo, son inferiores a otros fármacos antiestafilococcicos. Lo mismo puede decirse en relación de *Strep. pyogenes*, *Strep. pneumoniae*. - - *Strep.* grupo B, *Strep. viridans*.

Las bacterias gram-negativas que son inhibidas con diferente eficiencia tales como *E. coli*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Serratia*, y algunas enterobacterias como *Shigella* y *Salmonella*.

Las carbenicilinas son inactivadas por las beta lactamasa de - - *Klebsiella*, así como las incluidas en el grupo reconocido como beta lactamasas TEM o Richmond IIIa, así mismo por las oxa-beta lactamasas.

Se ha demostrado que las carbenicilinas tienen una buena acción sinérgica cuando se asocian con otros fármacos como los aminoglucósidos.

Esto es particularmente importante en contra de *Pseudomonas*, -- menos eficientes en contra de enterobacterias, y buena en contra de *Strep. faecalis*.

Este sinergismo, sin embargo varía de una cepa a otra.

INDICACIONES

- a).- *Pseudomonas aeruginosa* (siempre que sea posible obtener concentraciones séricas mayores de 50-60 mcg/ml.)
- b).- *Proteus indol* positivo.
- c).- *Morganella*.
- d).- Pacientes con fibrosis quística, neutropénicos o bien cau-

sando septicemia en huéspedes inmunocomprometidos o infecciones localizadas en esos mismos individuos tales como neumonía, endocarditis, lesiones de piel y mucosas.

INDICACIONES EN ODONTOLOGIA

No existe una indicación formal para su uso en Odontología, aunque como derivado ampicilínico podría llegar a usarse.

FENOMENOS COLATERALES

- a.- Similares a las demás penicilinas
- b.- Nefrotoxicidad en relación con el aumento de la dosis (nefritis intersticial).
- c.- Alteración de las transaminasas.
- d.- La carbenicilina es una sal disódica, contiene 4, 7 a 5.2 mEq de sodio por gramo.
- e.- Puede funcionar como anticoagulante, interviniendo la conversión del fibrinógeno a fibrina (neutropenia).
- f.- Su administración produce dolor, relacionado con una rápida aparición de flebitis.
- g.- Neurotoxicidad.
- h.- Hepatotoxicidad.

Como un resultado de las altas dosis que se utilizan, es necesario tener en mente la carga de sodio, ya se ha informado de casos de edema pulmonar agudo en individuos con insuficiencia cardíaca.

Es posible igualmente tener casos con hipocalcemia semejantes a los escritos en penicilina natural.

Algunos pacientes han mostrado con grandes dosis, reacciones neurotóxicas caracterizadas por convulsiones.

Recientemente se ve con más frecuencia fenómenos de tipo hematológico con sangrado, sobre todo en individuos con algún grado de insuficiencia renal.

Las manifestaciones son: púrpura, sangrado a partir de membranas mucosas, epistaxis y sangrado en los sitios de inyección o en el área de procedimientos quirúrgicos menores.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado habitualmente en pacientes que tienen antecedentes de alérgia a la penicilina.

Es aconsejable practicar estudios periódicos para detectar disfunciones organosistémicas, incluyendo el sistema renal, hepático y hematopoyético, durante terapéuticas prolongadas.

Deberá tenerse en cuenta que pueden surgir organismos resistentes, tales como especie de Klebsiella y de Serratia, las cuales pueden causar una super infección.

ABSORCION DESTINO Y EXCRECION

La carbenicilina se administra por vía parenteral, debido a que no se absorbe en el tubo digestivo. Su penetración a los líquidos es igual que el de la ampicilina. Tiene una vida media plasmática alrededor de 1 1/2 horas, no tiene una afinidad considerable a las proteínas séricas y es excretada en forma imalterada en altas concentraciones por la orina.

Después de una dosis i.m. de 0.5 a 2 gr. pueden alcanzar concentraciones urinarias de 1000-5000 mcg/ml.

DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION

Cada vez con más frecuencia se aíslan cepas de Ps. aeruginosa que requieren concentraciones séricas de 200 mcg/ml. e incluso más.

Las dosis varían de 400-600 mg/kg/día repartida en 4-6 dosis, cada 4-6 horas.

En adultos la carbenicilina usualmente se administra en dosis de 24-40 gr. por día, que corresponde a 400-600 mg/kg/día. La dosis se divi-

de en aplicaciones cada 4 horas directa y durante 15-30 minutos.

En infecciones urinarias la dosis general varía de 50/100 mg/kg/día, dividiendo la dosis cada 6 horas.

En neonatos varía de 50-75-100 mg/kg/día cada 8 horas.

PRESENTACIONES COMERCIALES

CARBENICILINA (Geopen y Carbecin) frasco ampula con 1 gr.

AMINOGLUCOSIDOS

ESTRUCTURA QUIMICA

Los antibióticos aminoglucósidos consisten en aminos azúcares unidos por ligaduras glucosídicas. Cada uno posee una estructura cíclica, un anillo alifático que contiene grupos hidroxilo y amino.

La estructura aminociclitol es parte del aminoglucósido. Los amino glucósidos son hidrosolubles y estables en un amplio límite de pH, son notablemente resistentes al calor y soportan temperaturas de ebullición.

ESPECTRO Y MODO DE ACCION

Los aminoglucósidos son considerados bactericidas y de amplio espectro. Todos muestran actividad óptima a pH de 7.8 a 8.5 y son considerablemente menos activos a pH de 6 o menos.

PRESENTACION GENERICA

- a).- Estreptomina
- b).- Kanamicina
- c).- Gentamicina
- d).- Tobramicina
- e).- Amikacina
- f).- Dibekacina
- g).- Neomicina

INDICACIONES

ESTREPTOMICINA.- El primero de los integrantes de los aminoglucósidos, de acuerdo a su azúcar constituyente se incluye en el grupo de estreptidinas. Al igual que los otros grupos no se absorbe por vía oral.- Su sal con menos efectos colaterales es el sulfato de estreptomina. A dosis habituales alcanza concentraciones eficientes para la mayoría de mycobacterias, así como otros grupos bacterianos.

La estreptomomicina es el antibiótico de elección en infecciones por los siguientes gérmenes:

- a).- Mycobacterium tuberculosis
- b).- Brucella sp.
- c).- Streptococcus faecalis
- d).- Streptococcus viridans
- e).- Francisella tularensis
- f).- Yersinia pestis

Aún cuando tiene acción sobre gérmenes gram-positivos y negativos su uso no está indicado, ya que hay fármacos específicos de mejor acción y menor toxicidad.

Su uso más difundido es en tuberculosis; sin embargo, es base para el manejo terapéutico de otros padecimientos:

Brucelosis.- En asociación con alguna tetraciclina.

Endocarditis bacteriana por Streptococcus faecalis - asociada con una penicilina natural o ampicilina.

Recientemente en infecciones severas producidas por H. influenzae resistente a cloranfenicol y ampicilina, se está utilizando estreptomomicina-sulfonamidas con buenos resultados, sin embargo, no es mejor ni más libre de toxicidad que los nuevos betalactámicos.

INDICACIONES EN ODONTOLOGIA

La estreptomomicina combinada con penicilina G sólo tiene una aplicación odontológica.

La protección profiláctica en pacientes con válvulas o articulaciones artificiales contra bacteriemias causadas por procedimientos. El empleo racional de esta combinación de fármacos se basa en que la estreptomomicina y la penicilina tienen un efecto sinérgico contra estreptococos viridans y enterococos transitorios en la cavidad bucal.

CONTRAINDICACIONES

Tener cuidado en pacientes con padecimientos renales, no emplear

se en pacientes que reciban drogas curarizantes y durante el embarazo por inducir sordera en el feto.

EFFECTOS COLATERALES

- a.- Otoxicidad.- Transtornos vestibulares con vértigo y sordera.
- b.- Erupciones cutáneas discretas.
- c.- No se use en instalaciones peritoneales o cavidad pleural, produce bloqueo neuromuscular.
- d.- Agranulocitosis y anémia aplástica.
- e.- Dolor e irritación en el sitio de la inyección.

ABSORCION DESTINO Y EXCRESION

La estreptomocina se absorbe muy poco del tracto gastrointestinal y debe ser administrada por vía parenteral, generalmente por vía intramuscular. Se distribuye bien en la mayor parte de los tejidos y líquidos corporales, pero cantidades importantes ingresan al líquido cefalorraquídeo sólo en presencia de inflamación de las meninges, y aún entonces las concentraciones que se alcanzan pueden ser insuficientemente terapéuticas. Alrededor del 30% de la estreptomocina en el plasma está unida a proteínas plasmáticas.

La estreptomocina se excreta en grandes cantidades inalteradas por filtración glomerular; alrededor del 60% de una dosis administrada aparece en la orina en 24 horas. En presencia de deficiencia renal se pueden alcanzar concentraciones tóxicas de estreptomocina que dan lugar a toxicidades graves dependientes de las dosis.

PRESENTACION COMERCIAL

ESTREPTOMICINA "S" Lakeside (solución inyectable)

DOSIS Y VIA

Adultos.- Se recomienda la administración intramuscular de 0.5

a 2 gr. diarios, dependiendo de la severidad de la infección.

En lesiones tuberculosas deberá iniciarse el tratamiento con 1 gr. diario.

Niños.- 20 mg/kg dependiendo de la severidad del caso.

KANAMICINA

La kanamicina forma parte del grupo de aminoglucósidos con desoxiestreptamina, es un compuesto hidrosoluble, semejante a la estreptomina pero menos efectivo contra tuberculosis.

ESPECTRO Y MODO DE ACCION

La kanamicina es un aminoglucósido bactericida y de amplio espectro, activa contra muchos bacilos gram-negativos, con excepción de Pseudomonas aeruginosa.

INDICACIONES

1.- Antibiótico de elección en infecciones por los siguientes gérmenes:

- a).- E. coli (septicemia, meningitis)
- b).- Klebsiella (septicemia, meningitis)
- c).- Proteus (no mejor que carbenicilina)
- d).- Enterobacter (infecciones cruzadas)

Cada vez con más frecuencia aparecen cepas de estos gram-negativos que son resistentes a la kanamicina, principalmente de Klebsiella y proteus.

INDICACIONES EN ODONTOLOGIA

Se emplea en infecciones por gram-negativos: en abscesos, osteomielitis y heridas infectadas.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes alérgicos a la kanamicina, antecedentes de daño al ner

vio auditivo por drogas ototóxicas, insuficiencia renal, uremia.

EFFECTOS COLATERALES

- a).- Ototoxicidad
- b).- Nefrotoxicidad
- c).- Fenómenos curarizantes
- d).- Neurotoxicidad
- e).- Prurito, fiebre por medicamentos

ABSORCION DESTINO Y ESCRESION

Igual que otros aminoglucósidos, la kanamicina se absorbe mal - por el tubo digestivo normal y sólo aparece un 2% en la orina. Cuando se administra por vía parenteral, alcanza valores séricos urinarios altos. - Después de una dosis de 1 gr. las concentraciones máximas son de unos 20µg/ml. en suero. Sus valores en el líquido cefalorraquídeo son bajos cuando las meninges no están inflamadas, pero aumentan si hay meningitis. La kanamicina penetra en los líquidos orgánicos, incluyendo el sinovial, pleural, peritoneal y la bilis. Después de la administración de una dosis única, se recupera en la orina un 50-75% del fármaco en las primeras 24 horas

PRESENTACION COMERCIAL

- HELBERKAN.- Solución inyectable con 1 gr. de sulfato de kanamicina.
- KANALEN.- Solución inyectable con 1 gr. de sulfato de kanamicina.
- KANTREX.- (INFAN) de 75, 500 mg. y un 1 gr. solución inyectable.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

- a).- Procesos graves sistémicos, en aplicación intramuscular - o bien i.v. lenta si hay tendencia al sangrado, 10 mg/kg/día en tres dosis iguales cada 8 horas (30 mg/kg/día).
- b).- En niños recién nacidos 10 mg/kg/día en dosis iguales - -

cada 12 horas no existe justificación clínica para uso oral en infecciones intestinales.

c).- Estudios recientes demuestran la eficacia terapéutica de kanamicina sobre gérmenes de tipo coliforme, así como aumentar la dosis - en algunas ocasiones.

GENTAMICINA, AMIKACINA, TOBRAMICINA

Estos fármacos naturales (gentamicina) o semisintéticos (amikacina, tobramicina) forman parte de las desoxiestreptaminas (nebramicinas).

ESPECTRO Y MODO DE ACCION

Estos antimicrobianos son de espectro y efectos colaterales - - formidables (bactericida).

La gentamicina, el aminoglucósido más utilizado, es un compuesto hidrosoluble y con amplio espectro en contra de la mayoría de bacterias gram-negativas que causan infecciones graves en el humano. La diferencia fundamental con la kanamicina es su acción contra *Pseudomonas aeruginosa*.

La tobramicina semejante a la gentamicina, es dos a tres veces - más eficiente contra *Pseudomonas aeruginosa* y contra de cepas resistentes a gentamicina.

La amikacina, el primer aminoglucósido semisintético, es producto de la inquietud en la emergencia cada vez mayor de eterobacterias resistentes a las nebramicinas y la identificación cada vez mayor de enzimas - inactivantes. La amikacina es producto de la semisíntesis de la kanamicina A, lo cual le confiere un mayor espectro (*ps. aeruginosa*, *Providencia*, *Klebsiella*).

INDICACIONES

1.- Antibióticos de elección en infecciones sistémicas causadas por los siguientes gérmenes:

a).- *Pseudomonas aeruginosa*

- b).- Escherichia coli
- c).- Klebsiella/Enterobacter/Serratia
- d).- Acinetobacter calcoaceticus
- e).- Peracolon
- f).- Citrobacter
- g).- Providencia
- h).- Staphylococcus aureus
- i).- Estafilococo dorado
- j).- Neisseria gonorrhoeae

INDICACIONES EN ODONTOLOGIA

La asociación de gentamicina y penicilina G tienen un efecto -- sinérgico bactericida frente a infecciones como:

- a.- Abscesos
- b.- Osteomielitis

La amikacina así como la tobramicina se usan sin ninguna asociación y estan indicadas en las mismas infecciones.

La amikacina puede también utilizarse como una alternativa, cuando existe resistencia a medicamentos como: Lincomicina, Eritromicina y tetraciclinas.

EFFECTOS COLATERALES

- a).- Ototoxicidad
- b).- Nefrotoxicidad
- c).- Bloqueo neuromuscular (acción curarizante)
- d).- Alteración transitoria de transaminasas
- e).- Erupciones cutáneas.

Los fenómenos colaterales más frecuentes de estos aminoglucósidos son la nefrotoxicidad y la ototoxicidad. No hay ningún aminoglucósido sin estos problemas. Los efectos tóxicos se inician después del 3o. al -- 10o. día de administración.

La función renal empieza a alterarse y es totalmente asintomática.

Es necesario tener la seguridad de un buen funcionamiento renal. La cilindruria es un signo de mal pronóstico. Es necesario reducir la dosis y ampliar el intervalo de administración.

Se han diseñado monogramas y procedimientos prácticos para evitar la nefrotoxicidad, o bien, cuando hay datos de daño renal y es imperioso utilizar estos fármacos, se han establecido criterios para disminuir la dosis y aumentar el intervalo entre dosis y dosis.

Cuando se respetan las dosis, intervalos, vías y duración del tratamiento con aminoglucósidos, los fenómenos de toxicidad se reducen notablemente. Esta situación es cierta ya que el uso tan importante que ha tenido en las dos últimas décadas no se ha acompañado de un aumento dramático o desusado de casos de lesión renal relacionado directamente con su utilización.

Los aminoglucósidos continúan y tal vez continuarán siendo utilizados en los procesos graves de la patología infecciosa. Por ahora no parece que serán desplazados a corto plazo ni por la ureidopenicilinas ni por los nuevos betalactámicos; es más la corriente más novedosa es hacia su asociación para reforzar su acción contra *Pseudomonas aeruginosa* y los gram-negativos tipo enterobacterias.

ABSORCION DESTINO Y EXCRESION

En los últimos 15 años los aminoglucósidos han sido extensivamente empleados en el tratamiento de infecciones graves en pacientes adultos y en población pediátrica. Especialmente se han obtenido experiencia en recién nacidos, en pacientes con diferente tipo de cáncer, en cirugía y en una amplia variedad de condiciones de la patología general.

A las dosis habituales alcanza concentraciones máximas de 6 a 10 mcg/ml. Los fenómenos tóxicos se asocian con la dosis y la concentración; en general se han evidentes cuando se superan los 12 mcg/ml. Se elimina -

completamente sin cambio por filtración glomerular.

No difunde a LCR, la ototoxicidad (aproximadamente en el 2% de individuos) se asocia a diferentes grados de insuficiencia renal. Es indispensable verificar la función renal antes y durante la administración del fármaco.

La vida media en plasma (en horas) es de aproximadamente 8 horas. Se absorbe poco por aparato digestivo. La excreción es casi exclusivamente por el aparato urinario y la mayor parte de la droga puede recuperarse en la orina normal en menos de 24 horas.

PRESENTACION COMERCIAL

GENTAMICINA (GARAMICINA) solución inyectable, ampollitas de 20 mg. de 2 ml. De 40 mg. De 1 ml. De 60 mg. de 1.5 ml. De 80 mg de 2 ml. y de 20 mg. en 2 ml. De 80 mg en 2 ml.

GENTAMICINA (GENTABAC) solución inyectable, ampollita de 20 mg. en 2 ml. en 80 mg. en 2 ml.

AMIKACINA (AMIKIN) frasco ampula de 100, 250 y 500 mg en 2 ml.

AMIKACINA (GEORKACINA) solución inyectable en 100 y 500 mg en 2 ml.

TOBRAMICINA (TOBRA) frasco ampula de 20 mg. en 2 ml. De 60 mg en 1.5 ml. En 80 mg. en 2 ml.

DOSIS Y VIA

GENTAMICINA.- Adultos, la dosis es aproximadamente de 2mg/kg/día, lo que equivale a 60-80 mg cada 8 horas por vía intramuscular.

Niños menores de una semana de edad: 5mg/kg/día repartida la dosis en dos aplicaciones con intervalo de 12 horas vía intramuscular. Sólo en caso de tendencia hemorrágica utilizar la vía endovenosa, diluyendo el fármaco y pasándolo lentamente. No mezclarlo con otro tipo de soluciones a difundir.

En edades posteriores a la anterior, la dosis es de 5-6 mg/kg/día en tres aplicaciones intramuscular con un intervalo de cada 8 horas.

AMIKACINA.- Adultos: dosis de 500 mg cada 12 horas vía intramuscular.

Adolescentes: 250 mg cada 12 horas; en casos graves puede aumentarse a 500 mg cada 12 horas.

Pre-escolares 100 mg. cada 12 horas.

Dosis estándar: 7.5 mg/kg cada 12 horas.

Dosis máxima para adultos: 1.5 gr. al día.

TOBRAMICINA.- Adultos: dosis de 80 mg cada 12 horas vía intramuscular. En casos graves puede darse cada 8 horas.

Niños: En general la dosis es de 5 mg/kg/día en dosis fraccionadas cada 8 horas vía intramuscular.

CLORANFENICOL

El cloranfenicol es el único antimicrobiano de amplio espectro - de aparición natural, debido a que posee un grupo nitrobenzeno unido a una cadena lateral de dicloroacetamida, el cual es responsable de los fenómenos tóxicos hematológicos.

El cloranfenicol en condiciones es bacteriostático.

INDICACIONES

- 1.- Antibiótico de elección en infecciones causadas por los - - siguientes gérmenes:
 - a).- Salmonella typhi
 - b).- Grupo salmonella
 - c).- E. coli invasiva
 - d).- Richettsiae sp.
 - e).- Anaerobios
 - f).- H. influenzae
 - g).- Infecciones oculares

INDICACIONES EN ODONTOLOGIA

A causa de los efectos adversos graves y en ocasiones mortales - asociados con el empleo del clorafenicol, se debe reservar el fármaco para el tratamiento de aquellas infecciones indicadas que pongan en peligro la vida y que sean resistentes a la terapia con otros antibióticos menos tóxicos.

No existen indicaciones para el empleo de este antibiótico en - el tratamiento de infecciones dentales.

CONTRAINDICACIONES

En individuos con antecedentes de hipersensibilidad o reacciones tóxicas al cloranfenicol. No deberá utilizarse en el tratamiento de infecciones triviales o cuando no esta indicado como en: El embarazo, agente - profilactico.

FENOMENOS COLATERALES

- a).- Depresión de médula ósea con anemia aplásica y pancitopenia.
- b).- Síndrome gris en el recién nacido
- c).- Neuritis óptica
- d).- Erupciones cutáneas transitorias
- e).- Colestasis intrahepática
- f).- Sangrado por alteración de la síntesis de protrombina

En las bacterias sensibles, el clorafenicol se une estereoespecíficamente a la subunidad 50-S de los ribosomas 70-S, causando así el bloqueo de la enzima peptidiltransferasa, conduciendo a la inhibición de la síntesis de proteínas.

Este efecto se logra con concentraciones del orden de 1-10 mcg/ml. cuando existen concentraciones en humanos entre 5-20 mcg/ml. es posible causar inhibición proteica en varios tejidos, ejemplo: (células hepáticas fetales y de la médula ósea).

Las mitocondrias son exquisitamente sensitivas al cloranfenicol, sobre todo en la síntesis de citocromo oxidasa. (esta acción explica en parte el llamado "Síndrome gris").

Este síndrome se caracteriza por un color gris de la piel, debido principalmente a grados diferentes de colapso circulatorio, disminución de la temperatura corporal, vómito, abdomen protuberante y letargia. Este fenómeno se presenta de preferencia en prematuros o recién nacidos normales, así como en hijos de madres que recibieron cloranfenicol durante la última etapa del embarazo.

El cloranfenicol produce dos tipos de daño a la médula ósea.

- a).- Una reacción inmediata que es dosis dependiente y causa de presión reversible, en la formación de eritrocitos, plaquetas y granulocitos.
- b).- Una reacción de tipo hipersensibilidad tardía, la cual es

menos frecuente, sin embargo, el daño de pancitopenia es irreversible (anémia aplásica, panmieloptosis) y se asocia con una elevada letalidad.

El tipo temprano se caracteriza por inhibición de la proliferación eritroide, disminución en la incorporación del hierro en la hemoglobina y pancitopenia.

En la médula ósea se observa vacuolas en los precursores eritroides tanto como aparición de sideroblastos anormales.

Los siguientes factores influyen en este tipo de reacción:

- a).- La dosis diaria en relación con el peso corporal.
- b).- La proporción de conjugación con ácido glucurónico en el hígado.
- c).- La proporción de eliminación renal y la proporción de proliferación en la médula ósea.

El mecanismo de la toxicidad tardía aún hoy es impreciso. Se han emitido diversas hipótesis, sin embargo, ninguna explica a fondo el problema. El fenómeno no es frecuente, en México no se conoce, en otros países varía de 1 por 15 000 a 1 por 30-40 000 receptores del fármaco.

La resistencia al cloranfenicol en las bacterias gram-negativas es debida en general a la adquisición de factores "R" (plásmidos) los cuales codifican para la síntesis de acetiltransferasa.

Esta enzima utiliza como sustrato a la acetil coenzima A, con el fin de acetilar los grupos hidroxilo en la cadena alifática lateral. Otros mecanismos de resistencia no están aún bien definidos: Disminución de la permeabilidad celular al cloranfenicol, mutación con insensibilidad ribosomal en la subunidad 50-S del ribosoma 70-S.

En la actualidad, el cloranfenicol continúa siendo un extraordinario fármaco en contra de microorganismos que pueden producir diferentes patologías: fiebre tifoidea, Rickettsiosis, infecciones anaeróbicas, fundamentalmente las ginecoobstetricias, salmonelosis que se diseminan como septicemias, infecciones del sistema nervioso central, infecciones ocula-

res y como segunda o tercera opción cuando aparecen cepas resistentes a -- otros antimicrobianos.

ABSORCION DESTINO Y ESCRESION

El clorafenicol base se absorbe muy bien por vía oral, alcanzando niveles entre 10-20 mcg/ml. en su punto máximo, concentraciones suficientes para inhibir a la mayoría de las bacterias consideradas sensibles. Por vía parenteral las concentraciones que se alcanza son en ocasiones menores al 50% que las obtenidas por vía oral.

El cloranfenicol difunde muy bien a todos los líquidos y tejidos corporales, se elimina por glucuronidoconjugación y ya acetilado se excreta por riñón.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

a).- Es de preferirse siempre que sea posible la vía oral; se obtienen niveles que persisten más tiempo. La dosis varía de 50-100 mg/kg día repartiendo la dosis cada 6 horas.

b).- En pacientes septicémicos (tifoidicos) la vía i.v. es necesaria; las dosis son de 100 mg/kg/día repartida cada 6 horas, administrada lentamente.

c).- En recién nacidos y prematuros las dosis no deben de ser mayores de 10-20 mg/kg/día repartida cada 8 horas.

PRESENTACIONES COMERCIALES

CLORANFENICOL (Chloromycetin), cápsulas con 250 mg: frasco de suspensión con 250 mg/5 ml; frasco con 1.0 g para aplicación i.v.

TIAFENICOL (tifeniclin).

El tiamfenicol es un análogo químico del cloranfenicol, difiere del él por tener un grupo No 2 reemplazado por el grupo metisufona.

Esta modificación química de la molécula del cloranfenicol ha -

dado como resultado una pérdida in-vitro de la actividad antimicrobiana - por lo menos en contra del grupo salmonella. La semejanza de estos dos - compuestos se hace evidente en resistencia cruzada con las mismas bacterias y sobre todo con los mismos efectos colaterales.

EL tiamfenicol difiere del cloranfenicol en que no es metabolizado a sustancias microbiológicamente inactivas por el hígado. EL tiamfenicol es ampliamente excretado por el riñón en su forma activa, el cloranfenicol se elimina en orina como metabolitos inactivos.

Nada justifica el que este producto se introduzca en la terapéutica. No suple en nada al cloranfenicol.

ANFOTERICINA B

Pertenece al grupo de polienos, está formado por un anillo macrocíclico de lactosa con una serie de siete dobles ligaduras conjugadas - - (heptaeno). Su toxicidad diferencial se explica por una mayor afección por el ergosterol que por el colesterol de células animales; al unirse a la membrana citoplásmica, se alteran las propiedades de permeabilidad con pérdida de potasio.

INDICACIONES

- a).- C. neoformans
- b).- H. capsulatum
- c).- B. dermatitidis
- d).- C. immitis
- e).- C. albicans
- f).- Aspergillus fumigatus

INDICACIONES EN ODONTOLOGIA

Presenta limitación para uso odontológico ya que es un medicamento para tratar micosis profundas.

CONTRAINDICACIONES

- a).- Lesión hepática
- b).- Lesión renal
- c).- Porfiria
- d).- Hipersensibilidad a la droga
- e).- Durante el embarazo

Toxicidad muy nefrotóxica, deben practicarse pruebas de funcionamiento renal cada 3-5 días. También hay síntomas gastrointestinales y fiebre, lo cual se puede evitar administrando heparina (5 mg. en cada 100 ml. de solución).

EFECTOS COLATERALES

- a).- Nefrotoxicidad
- b).- Fiebre elevada
- c).- Cefalea intensa
- d).- Náusea vómito, y prurito
- e).- Flebitis
- f).- Convulsiones confusión

DOSIS Y VIA

0.25 mg/kg/día en solución glucosada al 5% por vía i.v. para - - pasar en un lapso no menor de 6 horas. Esta dosis se aumenta gradualmente (diario o cada tercer día hasta alcanzar 1 mg/kg).

PRESENTACION COMERCIAL

Anfotericina B (AMFOSTAT) frasco ampula conteniendo 50 mg.

NISTATINA

Primer antibiótico antimicótico, se obtuvo de *Streptomyces noursei*, pertenece también a los polienos, consta de un anillo grande de lactona (macrolido) con numerosos dobles enlaces, y unido a aminoazúcares.

La nistatina es relativamente insoluble en agua e inestable - - excepto como polvo seco. La actividad antimicótica de este fármaco se incrementa a pH sobre 6 y disminuye en un medio ácido.

A pH neutro alcalino la nistatina es absorbida activamente por las células de los hongos. Se une a los esteroides presentes en la membrana celular del hongo.

INDICACIONES

- a).- *Candida albicans*
- b).- *Histoplasma cryptococcus*
- c).- *Blastomyces*
- d).- *Epidermophyton*

INDICACIONES EN ODONTOLOGIA

- 1.- Prevención y tratamiento de moniliasis bucal
- 2.- Infecciones por Candida albicans
- 3.- Estomatitis por dentadura

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la Nistatina

EFECTOS COLATERALES

Se han presentado pocos casos de náuseas, vómitos y diarreas.

ABSORCION DESTINO Y EXCRESION

La nistatina no se absorbe de manera apreciables por la piel y - las membranas mucosas de la boca, o tracto gastrointestinal.

Después de la administración bucal aparece en las heces la mayor parte de la dosis.

DOSIS Y VIA

Prematuros y recién nacidos 400.000U/día en 4 dosis.

Niños mayores, 1-2 millones de U/día en 3-4 dosis vía oral.

PRESENTACION COMERCIAL

NISTATINA (Micostratin) grageas conteniendo 500.000 U.

Polvo para suspensión con 100.000U/ml.

Frasco gotero con 100.000U/ml.

Otras presentaciones son tabletas vaginales, orales y ungüentos dérmicos.

TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL (TZM)

La asociación de sulfa-trimetoprim conduce a un quimioterápico - de amplio espectro.

Antimicrobiano (co-trimoxazol) en una relación de 1.5 de cada -
compuesto.

INDICACIONES

- a).- *Pneumocystis carinii*
- b).- *Shigella flexneri* o *S. sonnei*
- c).- *E. coli* en vía urinarias
- d).- *M. morgani* (prostatitis)
- e).- *Proteus mirabilis* (infección urinaria)
- f).- *C. Trachomatis*
- g).- *Nocardia sp.*

INDICACIONES EN ODONTOLOGIA

En procesos infecciosos agudos como:

- a).- Gingivitis
- b).- Abscesos periapicales y parodontales
- c).- Pericoronitis
- d).- Alveolitis y Flemon

CONTRAINDICACIONES

En pacientes que muestran insuficiencia renal grave.

FENOMENOS COLATERALES

- a).- Irritación gastrointestinal (náusea, vómito y diarrea)
- b).- Depresión de médula ósea
- c).- Erupciones cutáneas
- d).- Alteraciones hematológicas de tipo anemia megaloblástica
- e).- Nefrotoxicidad
- f).- Inmunodepresor
- g).- Eritema multiforme
- h).- Dermatitis exfoliativa

ABSORCIÓN, DESTINO Y EXCRECIÓN:

El co-trimexazol se absorbe bien por vía oral y alcanza concentraciones séricas del orden de los 2 mcg/ml de trimetoprim y de 40 mcg de sulfametoxazol, niveles suficientes para inhibir la mayoría de cepas bacterianas sensibles.

Se elimina por orina en concentraciones importantes 40-50 mcg/ml lo cual lo hace un fármaco alternativo en las infecciones urinarias.

Esta combinación fija de dos fármacos, provee el TZM de una acción sinérgica en contra de muy variados microorganismos como las enterobacterias y los gram-negativos.

La vida del TZM por vía oral es de 15 y 11 horas respectivamente para cada uno de los compuestos. Durante ese lapso hay difusión al LCR, bilis, humor acuoso, oído medio, orina, líquido pleural y secreciones del árbol respiratorio.

La ruta de eliminación es renal por filtración glomerular y secreción tubular.

La administración endovenosa permite alcanzar a nivel máximo concentraciones de 3.5 y 46 mcg/ml. de cada componente. Cuando se administra con intervalos de 8 horas esas concentraciones puede duplicarse.

Las indicaciones clínicas son:

Infección urinaria, prostatitis, cistitis, otitis aguda, pneumocistosis, shigelosis, salmonelosis, nocardiosis, e infecciones venéreas.

DOSIS Y VÍA

Administración oral: se puede dosificar tomando como base el trimetoprim 8-10 mg/kg/día dividida en tres tomas iguales, que corresponden a 40-50 de sulfametoxazol.

PRESENTACION COMERCIAL

- BACTRIM.- Comprimidos de 80-400 mg y 20/100 mg.
jarabe con 40/200 en 5 ml.
- ISOBAC.- Comprimidos de 80-400 mg y 20/100 mg.
suspensión pediátrica de 100 ml.

En general, la administración se hace en dos tomas con intervalos de 12 horas.

CONCLUSION

Los antimicrobianos a partir del medio siglo han sido sin duda una gran perspectiva para la conservación de la vida del ser humano, sin embargo; tanto en medicina, odontología y otras áreas médicas se utilizan con tanta libertad y en tan variadas situaciones clínicas no siempre justificadas que es necesario racionalizar con criterio la anarquía existente.

Por eso también es necesario llamar la atención del odontólogo sobre este aspecto fundamental, ya que es un hecho el abuso que se hace de los antimicrobianos, sobre toda para procesos que no tienen una base infecciosa. Y esto ha ocasionado alteración en el equilibrio de floras, aparición de cepas resistentes, selección de clonas bacterianas que emergen -- como nuevos gérmenes patológicos, mucho de los cuales fueron con anterioridad considerados como parte de la flora normal y que en la actualidad representan un problema clínico.

Es una realidad que la limitación del uso indiscriminado de antimicrobianos contribuye a evitar las superinfecciones, reducen el tiempo en que un paciente es portador y es una barrera a la sinfecciones cruzadas y a los fenómenos colaterales derivados del abuso.

Los avances en el campo de la terapéutica así como los métodos -- y procedimientos didácticos han conducido a realizar este trabajo como -- una ayuda sobre la terapéutica antimicrobiana.

Desde luego no se pretendió abarcar todas las facetas del tema -- ni controversias que abundan más en confusión que en entendimiento.

Así mismo es necesario establecer que este tipo de enfoque racional en el uso de antimicrobianos, no es el único ni el mejor simplemente -- se debe considerar que su abordaje está basado en informaciones científicas, las cuales necesariamente van modificando los procedimientos del manejo de antimicrobianos.

Tambien es necesario recordar, y deseo que esta información sea considerada y que el odontólogo encuentre solución a sus problemas cotidianos en relación a la selección más adecuada, influencias introducidas por aspectos individuales del huésped, del agente patógeno o del medio, selección de un antimicrobiano, ajuste de la dosis, selección de la vía, duración de la administración y fenómenos colaterales indeseables de cada fármaco.

Es necesario enfatizar que el mayor beneficio para el paciente se logra cuando se toma como base de partida para abordar al paciente, el conocimiento de la historia natural de la enfermedad al que se enfrenta antes de decidir cualquier terapéutica.

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

- APLICACION CLINICA DE ANTIBIOTICOS Y QUIMIOTERAPICOS.- DR. - ERNESTO CALDERON JAIMES. SEXTA EDICION 1987. EDITOR MENDEZ CERVANTES.
- REVISTA CIENCIA Y DESARROLLO (MAYO-JUNIO) 1988
- LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS (PAGS. 57 - 68)
- PUBLICACION DEL CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGIA.
- DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS. EDICION 33 - - AÑO 1987
- DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES ODONTOLOGICAS.- EDICION PRIMERA 1986.
- DICCIONARIO TERMINOLOGICO DE CIENCIAS MEDICAS.- DR. JOSE MARIA MASCARO Y PORCAR. SALVAT MEXICANA DE EDICIONES, S.A. DE C.V. - UNDECIMA EDICION 1983.
- FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA ODONTOLOGICA.- YAGIELA. ENID A. - NEIDLE. DONALD C. KROEGER. JOHN A. YAGIELA.- EDITORIAL INTER AMERICANA. MEXICO, D.F. 1967.
- MEDICINA BUCAL (EVALUACION Y MANEJO DEL PACIENTE).- LEVENTE Z. BODAK-GYOVAI. JAMES V. MANZIONE JR. EDITORIAL LIMUSA. PRIMERA EDICION 1987.
- TERAPEUTICA ANTIMICROBIANA.- CARLOS E. BIRO. EDITORIAL DIOGENES S.A., MEXICO. SEPTIMA EDICION.
- TERAPEUTICA MEDICA PARA EL ODONTOLOGO. MANUEL GOMEZ PORTUGAL SALAZAR. GABRIEL QUINTERO ZARATE. EDITORIAL LIMUSA. PRIMER - REIMPRESION 1986.
- TRATAMIENTO CONCISO CON ANTIBIOTICOS.- DR. W. HOWARD HUGHES. - DR. H. C. STEWART. EDITORIAL EL MANUEL MODERNO 1980.

- TRATAMIENTO CON ANTIMICROBIANOS.- DR. BENJAMIN M. KAGAN. - -
EDITORIAL INTERAMERICANA. MEXICO, D.F. 1984.