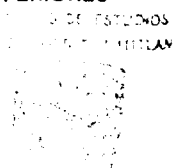


3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN



FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA
"EVALUACION DEL RIESGO POTENCIAL DE
ANTIMICROBIANOS QUE INHIBEN LA SINTESIS
DE LA PARED CELULAR Y LOS QUE ALTERAN LA
PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA CELULAR"

TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
ARACELI ARROYO HERNANDEZ

ASESOR: M. en F. C. RICARDO OROPEZA CORNEJO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
P R E S E N T E .

ATN: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria. " Evaluación del Riesgo Potencial
de Antimicrobianos que Inhiben la Síntesis de la Pared Celular y
los que Alteran la Permeabilidad de la Membrana Celular. "

que presenta la pasante: Araceli Arroyo Hernández
con número de cuenta: 9555779-1 para obtener el Título de:
Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 23 de Enero de 2002

MODULO:

PROFESOR:

FIRMA:

<u>I</u>	<u>M. en F. C.</u>	<u>Ma. Eugenia B. Posada Galarza</u>	
<u>II</u>	<u>M. en F. C.</u>	<u>Beatriz de Jesús Maya Montero</u>	
<u>III</u>	<u>M. en F. C.</u>	<u>Ricardo Oropeza Cornejo</u>	

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por permitirme llegar a esta meta tan anhelada en mi vida y por estar siempre cerca de mi.

A mis Padres:

Gracias por el esfuerzo que han hecho al apoyarme en mi carrera, por creer en mis sueños y depositar su confianza en mi, por el amor que siempre me han dado, por ser dos seres trabajadores y admirables, yo se que nunca existirá la forma de agradecer esto que me han brindado, gracias Papás.

A Edgar:

Por todo el amor y la confianza que has depositado en mi durante este tiempo que hemos pasado juntos, por apoyarme en todo especialmente en la realización de este trabajo, por ser un gran hombre, gracias mi Amor.

A Ricardo y Alma:

A ti hermano gracias por el cariño y el apoyo incondicional que me has dado, para mi eres admirable por ser un hombre trabajador y optimista. Gracias a ti Alma por ser una gran amiga y por el aliciente que siempre me diste.

A mi Familia:

Por el cariño y el apoyo que siempre encontré en cada uno de ustedes, gracias familia Arroyo y familia Hernández.

A Belém:

Por ser una gran compañera que siempre me dio su confianza, por estar en las buenas y en las malas, por el apoyo mutuo de alcanzar esta meta, gracias Amiga.

A mis Asesores:

M. en F.C. Ricardo Oropeza Cornejo, M. en F.C. Ma. Eugenia Posada Galarza y M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy; gracias por la cooperación y el tiempo dedicados en la evaluación y revisión de este trabajo.

1.	Objetivo.....	6
2.	Introducción.....	7
3.	Generalidades.....	8
3.1	Riesgo potencial.....	8
3.2	Reacciones adversas.....	8
3.2.1	Clasificación de las reacciones adversas.....	9
3.2.2	Frecuencia de las reacciones adversas.....	10
3.3	Antimicrobianos.....	10
3.3.1	Definición.....	10
3.3.2	Clasificación y mecanismos de acción.....	10
4.	Antimicrobianos que inhiben la síntesis de la pared celular.	12
4.1	Penicilinas.....	12
4.1.1	Química.....	12
4.1.2	Clasificación de las penicilinas.....	14
4.1.3	Mecanismo de acción.....	17
4.1.4	Mecanismo de resistencia.....	22
4.1.5	Farmacocinética.....	23
4.1.6	Indicaciones y dosis.	25
5.	Cefalosporinas.....	30
5.1	Química.....	30
5.2	Clasificación.....	37
5.2.1	Cefalosporinas 1ª generación.	38
5.2.2	Cefalosporinas 2ª generación.	39
5.2.3	Cefalosporinas 3ª generación.	39
5.2.4	Cefalosporinas 4ª generación.	39
5.3	Mecanismo de acción.	40
5.4	Mecanismo de resistencia.	40
5.4.1	Mecanismo de resistencia en general para cefalosporinas.	40
5.4.2	Primera generación.	41
5.4.3	Segunda generación.	41
5.4.4	Tercera generación.	41
5.4.5	Cuarta generación.	42
5.5	Farmacocinética.	42
5.6	Indicaciones y dosis.....	43
6.	Monobactamas.....	49
6.1	Química.....	49
6.2	Mecanismo de acción.	50
6.3	Mecanismo de resistencia.	50
6.4	Farmacocinética.....	51
6.5	Indicaciones y dosis.....	51
7.	Carbapenemes.....	52

7.1	Imipenem.....	52
7.1.1	Química.....	52
7.1.2	Mecanismo de acción.....	53
7.1.3	Mecanismo de resistencia.....	54
7.1.4	Farmacocinética.....	55
7.1.5	Indicaciones y dosis.....	55
7.2	Meropenem.....	56
7.2.1	Química.....	56
7.2.2	Mecanismo de acción.....	57
7.2.3	Mecanismo de resistencia.....	57
7.2.4	Farmacocinética.....	57
7.2.5	Indicaciones y dosis.....	58
8.	Antimicrobianos peptídicos.....	59
8.1	Antimicrobianos polipeptídicos.....	59
8.2	Antibióticos glucopéptidos.....	59
8.3	Bacitracina.....	60
8.3.1	Química.....	60
8.3.2	Mecanismo de acción.....	61
8.3.3	Mecanismo de resistencia.....	61
8.3.4	Farmacocinética.....	61
8.3.5	Indicaciones y dosis.....	62
8.4	Teicoplanina.....	62
8.4.1	Química.....	62
8.4.2	Mecanismo de acción.....	63
8.4.3	Mecanismo de resistencia.....	63
8.4.4	Farmacocinética.....	64
8.4.5	Indicaciones y dosis.....	64
8.5	Vancomicina.....	65
8.5.1	Química.....	66
8.5.2	Mecanismo de acción.....	66
8.5.3	Mecanismo de resistencia.....	67
8.5.4	Farmacocinética.....	67
8.5.5	indicaciones y dosis.....	68
8.6	Polimixinas.....	69
8.6.1	Polimixina B.....	69
9.	Otros antimicrobianos.....	72
9.1	Cicloserina.....	72
9.1.1	Química.....	72
9.1.2	Mecanismo de acción.....	73
9.1.3	Mecanismo de resistencia.....	73
9.1.4	Farmacocinética.....	74
9.1.5	Indicaciones y dosis.....	74
9.2	Fosfomicina.....	75

9.2.1	Química.....	75
9.2.2	Mecanismo de acción.....	76
9.2.3	Mecanismo de resistencia.....	76
9.2.4	Farmacocinética.....	77
9.2.5	Indicaciones y dosis.....	77
10.	Antimicrobianos que alteran la permeabilidad de la membrana celular.....	77
10.1	Antibacterianos poliénicos.....	78
10.2	Anfotericina B.....	79
10.2.1	Química.....	79
10.2.2	Mecanismo de acción.....	80
10.2.3	Mecanismo de resistencia.....	80
10.2.4	Farmacocinética.....	80
10.2.5	Indicaciones y dosis.....	81
10.3	Nistatina.....	81
10.3.1	Química.....	81
10.3.2	Mecanismo de acción.....	82
10.3.3	Mecanismo de resistencia.....	82
10.3.4	Farmacocinética.....	82
10.3.5	Indicaciones y dosis.....	82
11.	Imidazoles y triazoles.....	83
11.1	Miconazol.....	84
11.1.1	Química.....	84
11.1.2	Mecanismo de acción.....	84
11.1.3	Mecanismo de resistencia.....	85
11.1.4	Farmacocinética.....	85
11.1.5	Indicaciones y dosis.....	85
11.2	Ketoconazol.....	86
11.2.1	Química.....	86
11.2.2	Mecanismo de acción.....	86
11.2.3	Mecanismo de resistencia.....	87
11.2.4	Farmacocinética.....	87
11.2.5	Indicaciones y dosis.....	88
11.3	Fluconazol.....	88
11.3.1	Química.....	88
11.3.2	Mecanismo de acción.....	89
11.3.3	Mecanismo de resistencia.....	90
11.3.4	Farmacocinética.....	90
11.3.5	Indicaciones y dosis.....	91
12.	Riesgo potencial.....	91
12.1	Reacciones adversas de las penicilinas.....	91
12.2	Reacciones adversas de las cefalosporinas.....	95
12.3	Reacciones adversas de monobactamas.....	98

12.4	Reacciones adversas de carbapenemes	99
12.5	Reacciones adversas de meropenem.....	101
12.6	Reacciones adversas de la bacitracina	102
12.7	Reacciones adversas de la teicoplanina.....	102
12.8	Reacciones adversas de la vancomicina	103
12.9	Reacciones adversas de la polimixina B.....	105
12.10	Reacciones adversas de la cicloserina.....	106
12.11	Reacciones adversas de la fosfomicina	106
12.12	Reacciones adversas de la anfotericina B.....	107
12.13	Reacciones adversas de la nistatina	108
12.14	Reacciones adversas del miconazol.....	108
12.15	Reacciones adversas del ketoconazol.....	109
12.16	Reacciones adversas del fluconazol	110
13.	Análisis.	129
14.	Conclusiones.....	134
15.	Bibliografía.....	135

LISTA DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Estructura química de las penicilinas	13
Figura 2	Síntesis del Péptidoglicano	20
Figura 3	Constitución de la pared celular de bacterias grampositivas y gramnegativos	21
Figura 4	Estructura química del anillo de Monobactama (Aztreonam)	49
Figura 5	Estructura química del Imipenem	53
Figura 6	Estructura química del Meropenem	56
Figura 7	Estructura química de la Bacitracina	60
Figura 8	Estructura química de la Teicoplanina	63
Figura 9	Estructura química de la Vancomicina	65
Figura 10	Estructura química de la Polimixina B	70
Figura 11	Estructura química de la Cicloserina y la L-Alanina	72
Figura 12	Estructura química de la Fosfomicina	76
Figura 13	Estructura química de la Anfotericina B	79
Figura 14	Estructura química del Miconazol	84
Figura 15	Estructura química del Ketoconazol	86
Figura 16	Estructura química del Fluconazol	89

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Cefalosporinas de primera generación	44
Tabla 2	Cefalosporinas de segunda generación	46
Tabla 3	Cefalosporinas de tercera generación	47

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1	Estructura y propiedades de las Penicilinas	27
Cuadro 2	Estructura y clasificación de las Cefalosporinas	32
Cuadro 3	Reacciones Adversas de Penicilinas	113
Cuadro 4	Reacciones Adversas de Beta-lactámicos	119
Cuadro 5	Reacciones Adversas de Cefalosporinas	121
Cuadro 6	Reacciones Adversas de Otros Agentes	127

1. Objetivo.

Mediante una revisión bibliográfica y hemerográfica, analizar la seguridad de los antimicrobianos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular y los que alteran la permeabilidad de la membrana celular, determinando su riesgo potencial que estos presentan.

2. Introducción.

En la actualidad, el uso de antimicrobianos se ha hecho muy generalizado y muchas veces se abusa de ellos. No debe olvidarse que la administración de dichos fármacos no es completamente inocua ya que puede dar lugar a reacciones adversas y en un extremo se puede llegar al shock anafiláctico se han empleado para casos triviales y aún con indicación inadecuada, como por ejemplo en el resfío (producido por un virus no susceptible por el antibiótico), un dolor de muelas, etc.

También el abuso de los antimicrobianos implica el peligro del desarrollo de la resistencia bacteriana que cada vez se va extendiendo para distintos antibióticos, antimicóticos y para diferentes bacterias sobre todo en el ambiente hospitalario lo que obliga el uso de nuevos antibióticos que a su vez por el abuso y mal uso van generando dicha resistencia.(1)

Uno de los factores que lleva a la resistencia bacteriana es cuando un paciente decide automedicarse o los familiares exigen el uso de determinados fármacos por influencia de una propaganda exagerada o por malos consejos pero no está solamente en juego el individuo sino también la comunidad pues cuanto más antimicrobianos se usan menos útiles se vuelven ya que la frecuencia de la resistencia bacteriana aumenta proporcionalmente. En esta forma puede llegarse a la situación en que infecciones graves septicemias o meningitis, son debidas a microorganismo resistentes a todos los antibióticos sobre todo en el medio hospitalario.(20)

La terapia antimicrobiana comenzó con el empleo de la sulfonamida en seres humanos en 1936. Llamada "La época de oro" de los antibióticos, esta época comenzó con la producción de la penicilina en 1941 fecha en que se produjo en forma masiva dicho compuesto y se le pudo obtener para estudios limitados en seres humanos. Cuando menos 30% de todos los sujetos hospitalizados en la actualidad recibe uno a más ciclos de tratamientos con antimicrobianos (9)

Los compuestos de esta categoría han curado millones de infecciones que pudieron haber sido letales. Sin embargo, al mismo tiempo, dichos compuestos son productos utilizados en la forma más errónea por el médico en su practica o incluso son objeto de abuso los medicamentos de esta categoría han contribuido de manera importante a los costos cada vez mayores de la atención médica

Lo más importante es que ya no es suficiente prescribir antibióticos es necesario saber por qué y para qué se indican y la decisión debe tomarse selectivamente entre el gran número existente evitando la presencia de reacciones adversas y buscando el efecto terapéutico más eficiente para el individuo.(22)

El énfasis que se hace en este trabajo es para dar a conocer las diferentes reacciones adversas que se presentan en el paciente y el beneficio que se puede tener al administrarse el antimicrobiano, teniendo en cuenta que siempre se debe buscar el beneficio terapéutico para el paciente.

3. Generalidades.

3.1 Riesgo potencial.

En ciertas ocasiones un tratamiento antimicrobiano aparentemente bien realizado pone en riesgo la vida del paciente siendo de importancia para el médico y el químico farmacéutico biólogo conocer la causa que lo provoca, cabe resaltar que el QFB juega un papel muy importante ya que por medio de sus conocimientos y de la información actual con la que se cuenta el puede dar alternativas de terapia antimicrobiana o en caso de no tenerlas debe aconsejar bien al médico sobre todas las características y propiedades del medicamento que va administrarse, así como mencionar sus posibles reacciones adversas y complicaciones que se pueden presentar durante su administración al paciente siempre tratando de salvaguardar la vida y la integridad física del paciente

3.2 Reacciones adversas.

Las reacciones adversas a los medicamentos aparecen cada vez con mayor frecuencia en la práctica médica diaria. Este incremento de los casos se debe en primer lugar al acelerado desarrollo de productos generados por el auge de la industria farmacéutica, al abuso indiscriminado de los fármacos, no justificado, y a la cultura de la automedicación facilitada sin duda por la dispensación de un número importante de medicamentos que pueden adquirirse sin receta médica (20)

Pero hay otros factores especialmente responsables del incremento continuo de dichas reacciones entre los cuales podemos citar:

- El abuso indiscriminado de fármacos, a veces automedicación, no justificada.
- Complejas asociaciones de principios activos en los medicamentos (multifarmacia).
- Dispensación de muchos medicamentos sin receta médica.

Debido a que en la actualidad existen muchas definiciones que tratan de explicar de forma clara y conforme al criterio del autor lo que es una reacción adversa, las definiciones que emplearemos en este trabajo son la propuesta por la OMS en 1969 y la propuesta por la FDA.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la reacción adversa a un medicamento como "el efecto que no es intencionado y que ocurre a las dosis normalmente usadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de sus enfermedades".(18)

La FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos), la define como: "Cualquier evento adverso asociado con el uso de un fármaco en humanos, considerada relacionada o no, con el fármaco, incluyendo los siguientes: Un efecto adverso ocurrido durante el uso de un producto farmacéutico en la práctica profesional; Un evento adverso asociado por sobredosis, ya sea accidental o intencional; Un efecto adverso ocasionado por el retiro súbito del fármaco; y cualquier falla insignificante o acción farmacológica esperada" (42)

3.2.1 Clasificación de las reacciones adversas.

Las reacciones adversas en la actualidad son clasificadas por diferentes autores o de diversas maneras en el presente trabajo se muestran la propuesta por la (OMS).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las reacciones adversas generalmente se clasifican como:

- **Leve.-** No necesita antidoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización
- **Moderada.-** Requiere de cambios en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento causante de la reacción.
- **Grave.-** Constituye una amenaza para la vida del paciente, requiriendo la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa.

- **Letal.**- Contribuye de manera directa o indirecta a la muerte del paciente.(19)

3.2.2 Frecuencia de las reacciones adversas.

La "frecuencia" de reacciones adversas ha aumentado en años recientes debido al hecho fundamental de que cada vez más pacientes ingieren mayor cantidad de fármacos, a menudo por lapsos mayores se utilizan más fármacos en combinación, sin conocimiento de su farmacocinética y de las enfermedades que se pretende combatir con ellos.

Un factor importante en la frecuencia de las reacciones adversas es que el patrón o cuadro de las enfermedades a tratar cambia constantemente.(33)

3.3 Antimicrobianos.

Pasteur y Joubert fueron algunos de los primeros investigadores en reconocer el potencial clínico de productos microbianos como agentes terapéuticos y dejaron registro de sus observaciones y especulaciones en 1877, Pero no fue si no hasta 1936 que se comenzó a utilizar la sulfonilamida en seres humanos posteriormente viene la llamada "época de oro" que comenzó con la producción de la penicilina en 1941, de esa fecha hasta hoy existen cientos de antimicrobianos disponibles en el mercado.(30)

3.3.1 Definición.

Antimicrobianos - Sustancias químicas sintetizadas parcial o totalmente en el laboratorio que son capaces de inhibir el crecimiento y/o destruir microorganismos.

Antibióticos - Son sustancias producidas por diversas especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) que suprimen la proliferación de otros gérmenes y al final pueden destruirlos.(44)

3.3.2 Clasificación y mecanismos de acción.

Se han propuesto algunos esquemas para clasificar y agrupar a los antimicrobianos y en todos ha habido excepciones y superposiciones, la clasificación más común se ha basado en la estructura química y mecanismo de acción propuesto, a continuación se menciona brevemente

los dos mecanismos de acción que se consideran en este trabajo ya que posteriormente se exponen ampliamente cada uno de ellos.

1) Inhibición de la síntesis de la pared celular.

El componente esencial de dicha pared es un mucopéptido, el péptidoglicano, cuya síntesis es impedida por el antibiótico por inhibición de los sistemas enzimáticos correspondientes; el fármaco se fija en la pared celular y cuando se produce la división de la bacteria, aparecen defectos en dicha pared, el microorganismo se hace osmóticamente sensible, penetra líquido en su interior, estalla y se lisa.

Compuestos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana; entre ellos están:

- PENICILINAS.- Penicilina G y V, Amoxicilina, Ampicilina, Carbencilina, Dicloxacilina, Bacampicilina, Cloxacilina, Meticilina, Nafcilina, Oxacilina, Mezlocilina.
- CEFALOSPORINAS.- Cefadroxil, Cefalexina, Cefalotina, Cefazolina, Cefradina, Cefaclor, Cefuroxima, Cefamandol naftato, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefazidina, Ceftriaxona y Cefepima.
- MONOBACTAMAS - Aztreonam.
- CARBAPENEMES.- Imipenem y Meropenem.
- PEPETIDICOS - Bacitracina, Teicoplanina, Vancomicina y Polimixina B.
- OTROS.- Cicloserina y Fosfomicina

2) Alteración de la permeabilidad de la membrana celular.

En esta forma se afectan importantes funciones celulares, pues en la membrana existen sistemas enzimáticos vitales y además rige la entrada y salida de elementos nutritivos, de manera que el antibiótico provoca el escape de proteínas y nucleótidos lo que produce daño o muerte celular.

Compuestos que alteran la permeabilidad de la membrana, entre ellos están:

- POLIENOS - Anfotericina B y Nistatina.
- IMIDAZOLES - Miconazol, Ketaconazol, Fluconazol (30)

A continuación se realiza el estudio detallado de los fármacos antimicrobianos mencionados anteriormente, comenzando por aquellos que inhiben la síntesis de la pared celular y continuando con los que alteran la permeabilidad de la membrana celular.

4. Antimicrobianos que inhiben la síntesis de la pared celular.

En esta primera parte mencionaremos aquellos antimicrobianos que inhiben la síntesis de la pared celular, el componente esencial de dicha pared es un mucopéptido, el péptidoglicano, cuya síntesis es impedida por el antimicrobiano por la inhibición de los sistemas enzimáticos correspondientes, el fármaco se fija a la pared celular y cuando se produce la división de la bacteria aparecen defectos de dicha pared, el microorganismo se hace osmóticamente sensible penetra líquido en su interior, estalla y se lisa. Es así que actúan las penicilinas, cefalosporinas, bacitracina, cicloserina y vancomicina. (1)

4.1 Penicilinas.

Las penicilinas constituyen uno de los grupos de antimicrobianos de mayor importancia, desde que fue posible contar con la primera penicilina, han surgido otros antimicrobianos, pero sigue siendo uno de los antimicrobianos más importantes y de mayor uso, y por lo tanto se siguen sintetizando nuevos derivados del núcleo penicilínico básico.

Muchos de ellos tienen ventajas peculiares y por tal razón los miembros de este grupo constituyen los fármacos más indicados contra un gran número de enfermedades infecciosas (30)

4.1.1 Química.

La estructura básica de las penicilinas incluye un anillo tiazolidina (A) unido a otro anillo β -lactámico (B) que está unido a una cadena lateral (R), el propio núcleo de penicilina es el elemento estructural fundamental de actividad biológica; la transformación metabólica o la alteración química de esta parte de la molécula hace que se pierda toda acción bacteriana importante.

La cadena lateral es la que rige muchas de las características antibacterianas y farmacológicas de un tipo particular de penicilina. A continuación en la figura 1 se presenta la estructura básica de la penicilina.

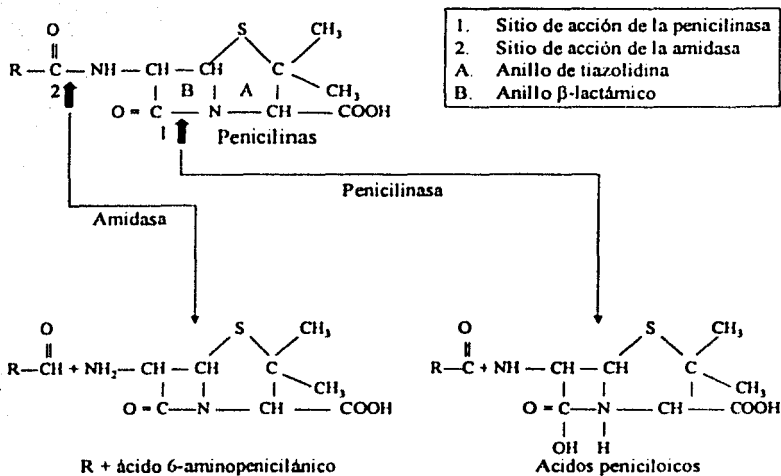


Figura 1.- Estructura química de la Penicilina

Para que dicha actividad sea potente es necesario que en la cadena lateral amídica la porción acilo sea un grupo bencilo sobre todo (penicilina G o bencilpenicilina)

En esta forma la penicilina se desdobla fácilmente en medio ácido y para que sea acidorresistente es necesario que dicha cadena lateral contenga un grupo fenoximetilo con el oxígeno intercalado entre el anillo bencénico y el grupo alquileo (fenoximetilpenicilina o penicilina V).

Para que una penicilina sea penicilinasarresistente es preciso que posea un anillo con propiedades aromáticas (benceno) unido directamente al grupo carbonilo de la cadena lateral y en posición orto (meticilina, dicloxacilina), al parecer estos grupos sustitutivos son los que protegen al anillo beta-lactámico contra el ataque por parte de la penicilinas.

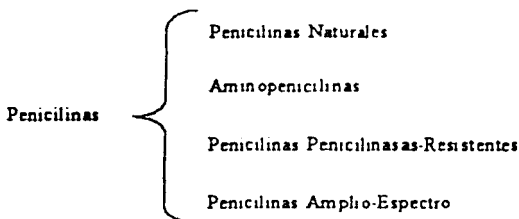
En la bencilpenicilina la sustitución de un hidrógeno del grupo alquileo de la cadena lateral por un grupo amino (ampicilina) ensancha el espectro

antimicrobiano de la penicilina, algunas modificaciones en la molécula de la ampicilina como el agregado de un hidroxilo en el núcleo bencénico (amoxicilina) aumenta la absorción digestiva. La sustitución del grupo amino de la ampicilina por un carboxilo (carbencilina) extiende el espectro antimicrobiano aún más pero impide la absorción digestiva.

Las ureidopenicilinas se dan por la introducción de un radical derivado de la urea poseen un espectro más amplio que la carbencilina y en ese sentido el agregado de imidazolina (mezlocilina) o de piperazina (piperacilina) no lleva a la modificación de dicho espectro entre ambos antibióticos. (30)

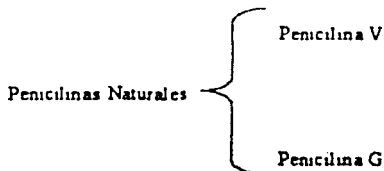
4.1.2 Clasificación de las penicilinas.

Las penicilinas pueden clasificarse de la siguiente manera.



4.1.2.1 Penicilinas naturales

Cuando se comenzó a preparar la penicilina en escala comercial empleando diversos métodos de cultivo pronto se hizo aparente la existencia de diferentes tipos de penicilina y así se identificaron 4 principales que son las penicilinas G, X, F y V (con distintas cadenas laterales), pero la que se consideró más conveniente para la fabricación en gran escala fue la penicilina G y V.



Solamente las penicilinas G y V son usadas clinicamente son producidas por la adición del ácido fenilacético y ácido fenoxiacético respectivamente al medio de cultivo, el grupo fenoximetil sobre la penicilina V imparte más estabilidad ácida y ligeramente actividad antibacteriana comparada con el grupo fenil sobre la penicilina G. (1)

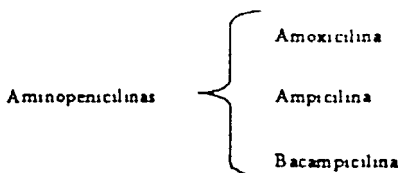
La penicilina G es comercialmente disponible como sales benzáticas, procainica, potásica y sódica, la penicilina V es comercialmente disponible como la sal potásica, son referidas como acuosas, las sales potásica y sódica de ambas penicilinas son generalmente solubles en agua sin embargo, las sales benzática y procainica de penicilina G son poco solubles en agua.

Las penicilinas son generalmente inactivas en la presencia de calor, pH alcalino y ácido, agentes oxidantes, alcoholes, glicoles, metales como cobre mercurio y zinc, en estado seco las penicilinas naturales son generalmente estables por varios años a temperatura ambiente, sin embargo se deterioran más rápidamente a altas temperaturas. En solución las penicilinas son estables solamente en periodos cortos de tiempo y su estabilidad de esta depende de la temperatura y pH. (45)

4.1.2.2 Aminopenicilinas.

Son derivados semisintéticos derivados del 6-APA (6-amino-penicilinoico) el cual tiene un grupo amino libre en la posición α de la cadena R sobre el núcleo de la penicilina parte de este grupo polar en las aminopenicilinas han aumentado la actividad contra bacterias gramnegativas comparadas con las penicilinas naturales y las penicilinasarresistentes.

Son generalmente activas contra cocos aerobios grampositivos y bacilos aerobios grampositivos que son susceptibles a las penicilinas naturales, las aminopenicilinas son con facilidad hidrolizadas por penicilinasas estafilococales y son por lo tanto inactivas contra cepas productoras de penicilinasas de *S. aureus* y *S. epidermidis*. (45)



4.1.2.3 Penicilinas penicilinasarresistentes.

Constituyen un adelanto sustancial pues se trata de sustancias que por presencia de su cadena lateral quedan protegidas de la ruptura del anillo B-lactámico e inactivación consiguiente por la enzima beta-lactamasa o penicilinas, producida especialmente por los *Staphylococcus* resistentes a las penicilinas comunes como la penicilina G o la penicilina V. (45)



4.1.2.4 Penicilinas de amplio espectro.

Son derivados semisintéticos del 6-APA (6-amino penicilinoico) el cuál tiene un espectro de mayor actividad que las penicilinas naturales, penicilinasarresistentes y las aminopenicilinas, las de amplio espectro están constituidas por dos subgrupos:

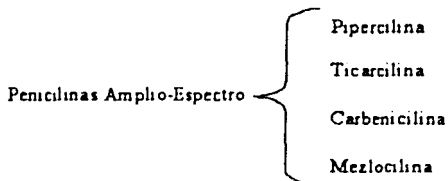
- 1) α -carboxipenicilinas (carbencilina, ticarcilina)
- 2) Acilaminopenicilinas (mezlocilina, piperacilina)

Las primeras tienen un grupo carboxilo ácido en la posición α del grupo R sobre los núcleos de la penicilina y las segundas tienen grupos básicos sobre un costado de la cadena R sobre los núcleos de la penicilina. parcialmente por causa de estos grupos polares las penicilinas de amplio espectro son aun más activas contra microorganismos aerobios gramnegativos y bacilos anaerobios gramnegativos, que las aminopenicilinas, el uso de penicilinas de amplio espectro es generalmente limitado para el tratamiento de infecciones bacterianas por aerobios y anaerobios.

Las penicilinas de amplio espectro son hidrolizadas por penicilinasas producidas por estafilococos y son por lo tanto inactivas contra cepas productoras de penicilinasas de *S. aureus* y *S. epidermidis*.

El grupo de α -carboxi penicilinas son activos in vitro contra algunas cepas de *E.coli*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proetus bulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Salmonella* y *Ps. aeruginosa*.

El segundo grupo de las acilaminopenicilinas son generalmente activas in vitro contra algunas cepas de *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Serratia*. Sin embargo, existen algunas diferencias en cuanto a los niveles de actividad contra estos microorganismos. (45)



4.1.3 Mecanismo de acción.

Los β -lactámicos ejercen una acción bactericida alterando la pared celular bacteriana. La pared bacteriana se encuentra situada por fuera de la membrana citoplasmática y confiere a las bacterias la resistencia necesaria para soportar sin romperse la elevada presión osmótica que existe en su interior.

Las bacterias están rodeadas por una formación de unos 20 nanómetros de espesor que es la pared celular, en las bacterias grampositivas la pared esta formada por una capa rígida de mucopéptido o peptidoglicano, polímero formado por polisacáridos y polipéptidos, que les da forma, mientras que en las bacterias gramnegativas la pared celular aunque más fina está formada por varias capas, análoga pero no igual a la de las bacterias grampositivas y además con varias capas de lipoproteínas. Hay notables diferencias en la estructura de la pared entre bacterias grampositivas y gramnegativas, de las que cabe destacar la mayor complejidad y contenido en lípidos en las gramnegativas. (40)

La pared celular bacteriana debe su fuerza a una envoltura compuesta por una sustancia denominada mureina o péptidoglicano, la acción de los β -lactámicos se desarrolla fundamentalmente en la última fase de la síntesis del péptidoglicano de la pared celular, en la que se producen una serie de enlaces cruzados entre las cadenas de péptidos. La formación de estos

enlaces o puentes es la que confiere precisamente la mayor rigidez a la pared bacteriana.(1)

Para entender bien el mecanismo de acción de los β -lactámicos, es necesario mencionar las fases que se requieren para la síntesis del péptidoglicano, ya que es un polímero complejo que consiste para fines descriptivos de 3 partes:

- 1) Un "espinazo" compuesto de N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico alternantes
- 2) Conjunto de cadenas laterales tetrapeptídicas idénticas fijadas al ácido N-acetilmurámico
- 3) Conjunto de puentes peptídicos transversos idénticos.

El péptidoglicano es el mismo en todas las especies bacterianas, las cadenas tetrapeptídicas laterales y los puentes peptídicos transversos varían de especie a especie (40)

4.1.3.1 Síntesis del péptidoglicano.

Fase 1: Comienza en el citoplasma de la célula bacteriana con la síntesis de los precursores N-acetilglucosamina-1-fosfato y UDP-N-acetilmurámico, al N-acetilmurámico se une una cadena de 5 aminoácidos para dar lugar a la formación de un nucleótido-pentapéptido. De esta fase merece la pena destacar la adición de D-Ala-D-Ala como un dipéptido presintetizado que proporcionará un sustrato donante para la transeptidación. La formación de este dipéptido, por la intervención de la alanin-racemasa y D-Ala-D-Ala-sintetasa, constituye un punto clave para la acción de los antimicrobianos análogos de la alanina con amplio espectro de actividad antibacteriana. Todos los inhibidores de esta fase deben cruzar, para alcanzar sus sitios de acción, la pared celular y la membrana citoplasmática

Fase 2: Tiene lugar en la cara interna de la membrana citoplasmática y comienza con la unión del UDP-N-acetilmurámico pentapéptido, por un enlace pirofosfato, a un lípido de la membrana (undecaprenilfosfato) que actúa como portador, formándose el complejo lípido-PP-N-acetilmuramipentapéptido. Posteriormente se incorpora a este complejo la N-acetil-glucosamina con formación del nuevo complejo lípido-PP-N-acetil-murámico-N-acetilglucosamina-pentapéptido. En este complejo se pueden introducir diferentes modificaciones.

Fase 3: Una vez completa la fase 2, el complejo es transportado a la superficie externa de la membrana citoplasmática por un proceso de polimerización. En esta fase, el disacárido pentapéptido se separa del lipido transportador y se une a una molécula aceptora. El lipido se incorpora de nuevo a la membrana para ser aceptor, previa intervención de una pirofosfatasa unida a la membrana, que intervendrá en la conversión de un difosfato (L-PP) en monofosfato (L-P).

Fase 4: Consiste en la formación de puentes cruzados entre dos pentapéptidos con pérdida de un residuo D-alanina terminal, mediante la intervención de la transpeptidasas. (4)

La reacción de transpeptidación se produce en la cara externa de la membrana citoplasmática y en ella un grupo amino libre del tercer aminoácido del acetilmuramicopentapéptido desplaza a la D-alanina terminal de pentapéptido adyacente.

Las penicilinas inhiben la última etapa de la síntesis del péptidoglicano, impidiendo la reacción de transpeptidación. La inhibición es posible por la analogía estructural existente entre los β -lactámicos y la D-alanina terminal. La transpeptidasa es acilada por la penicilina con formación de peniciloil-enzima

Aunque otras reacciones como las mediadas por carboxipeptidasas, pueden también ser inhibidas por los β -lactámicos no son críticas en todas las especies bacterianas. Si se tiene en cuenta la localización del péptidoglicano y los sitios en los que tienen que actuar las penicilinas, se comprende que para alcanzar dichos sitios, el antibiótico tiene que atravesar diferentes estructuras propias de las bacterias especialmente complejas en las gramnegativas, en la acción de los β -lactámicos hay que considerar por lo menos tres etapas

- a) Acceso de los β -lactámicos a los sitios de acción
- b) Interacción del β -lactámico con sitios específicos de fijación: interacción fármaco receptor
- c) Consecuencias de esta interacción sobre la bacteria. (4)

A continuación en la figura 2 se esquematiza la síntesis del péptidoglicano, así como los componentes del mismo.

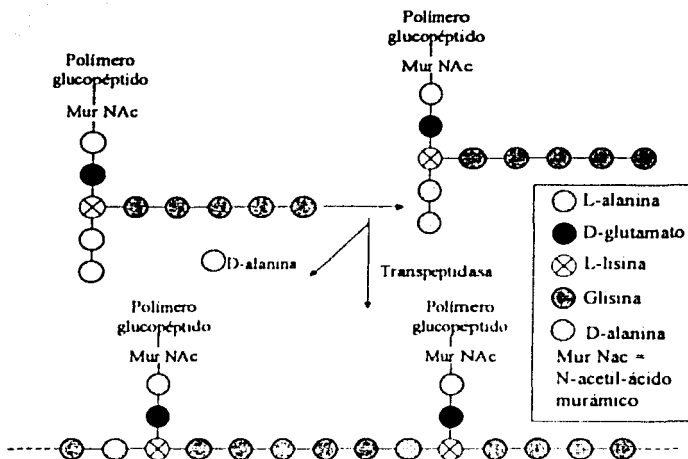


Figura 2.- Síntesis del Péptidoglicano

La lisis de la bacteria que suele surgir después de su exposición a los antimicrobianos (penicilinas) es definitiva y esta depende de la actividad de las enzimas autolíticas de la pared bacteriana que son llamadas autolisinas o las hidrolasas mureina, la interferencia en el ensamblado del péptidoglicano en medio de la actividad constante de la autolisina podría culminar en lisis celular pero el mecanismo al parecer es más complejo, algunos datos sugieren que la exposición de la bacteria a los antibióticos β -lactámicos hace que se pierda un inhibidor de las autolisinas. (30)

En la figura 3 se muestra la constitución de la pared celular de las bacterias grampositivas y gramnegativas respectivamente.

Grampositivos

Gramnegativos

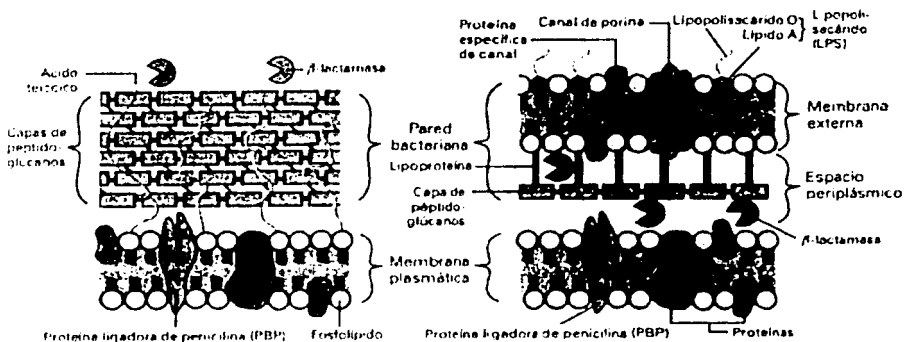


Figura 3.- Constitución de la pared de las bacterias gramnegativas y grampositivas

Los β -lactámicos ejercen una acción bactericida por alterar la pared celular bacteriana estructura que como se sabe no existe en las células humanas. La pared bacteriana se encuentra situada por fuera de la membrana citoplasmática y confiere a las bacterias la resistencia necesaria para soportar, sin romperse, la elevada presión osmótica que existe en su interior, además, la pared bacteriana participa

- En la morfología y los procesos de división celular bacteriana (formación de septos)
- En los procesos de transporte de sustancias a los que limita por sus características de permeabilidad
- En la capacidad patógena y antigénica de las bacterias, puesto que determinadas endotoxinas están incorporadas a la estructura de la pared (30)

Hay notables diferencias en la estructura de la pared entre bacterias grampositivas y gramnegativas (Fig 3), de las que cabe destacar la mayor complejidad y contenido en lípidos en las gramnegativas. La acción de los β -lactámicos se desarrolla fundamentalmente en la última fase de la síntesis del peptidoglicano de la pared celular en la que se producen una serie de enlaces cruzados entre las cadenas de péptidos, la formación de estos enlaces o puentes es la que confiere, precisamente, la mayor rigidez a la pared bacteriana (40)

4.1.4 Mecanismo de resistencia.

El mecanismo fundamental en el desarrollo de resistencia a los β -lactámicos (penicilinas) consiste en la síntesis bacteriana de enzimas inactivadoras denominadas genéricamente β -lactamasas estas producen la hidrólisis de las moléculas del antimicrobiano provocando la apertura del anillo β -lactámico y su inactivación biológica. Existen diversos tipos de β -lactamasas cuya especificidad frente a los antibióticos es diferente, a su vez, una bacteria puede sintetizar varias β -lactamasas.

En las bacterias gramnegativas, las β -lactamasas ocupan sitios estratégicos en el espacio periplásmico inactivando el correspondiente antimicrobiano en su camino hacia los sitios de fijación. En cambio las β -lactamasas de las bacterias grampositivas una vez sintetizadas son expulsadas al medio extracelular, por lo que, en principio, su capacidad de afectar a un antimicrobiano será menor. (4)

Existen otros mecanismos de resistencia

- a) Por alteraciones en las porinas que originan una reducción de la permeabilidad de la pared bacteriana a los β -lactámicos; en algunas cepas de *P. aeruginosa* la resistencia a los β -lactámicos puede explicarse por un déficit de porinas y en consecuencia una baja permeabilidad de la membrana externa a estos antibióticos
- b) Por modificaciones en las Proteínas de unión a penicilinas (PBPs) y en consecuencia en la afinidad de distintos β -lactámicos. Este mecanismo de resistencia, por mutación genética, es más fácil de entender en el caso de los antibióticos que muestran afinidad por una sola proteína aunque se han descrito también para β -lactámicos con más de un sitio de fijación. Los más conocidos son la resistencia del *S. aureus* a la meticilina y la del gonococo a la penicilina. En el primer caso, se ha demostrado la presencia de una PBP alterada (PBP-2) a la que la meticilina no se une, mientras que en el gonococo la resistencia se ha explicado por la asociación de dos mecanismos: disminución en la permeabilidad de la membrana externa al antibiótico y reducción en la afinidad por las PBP-1 y las PBP-2 relacionadas con la acción bactericida de la penicilina (4),(15)

Hoy en día es útil hacer una clasificación de las penicilinas según su espectro de actividad antimicrobiana, debido a la resistencia que han presentado ciertos microorganismos hacia ellos, por lo que en este trabajo mencionaremos la clasificación que hacen Chambers y Neu en 1995.

- 1- La penicilina G y su congénere cercano (penicilina V) son fuertemente activas contra cepas sensibles de cocos grampositivos, pero sufren hidrólisis fácilmente por la penicilinasas. Por tal razón, estos compuestos son ineficaces contra casi todas las cepas de *Staphylococcus aureus*.
- 2- Las penicilinas resistentes a penicilinasas (metcilina, nafcilina, oxacilina cloxacilina) generan efectos antimicrobianos menos potentes contra microorganismos sensibles a penicilina G, pero son eficaces contra *Staphylococcus aureus* productor de penicilinasas.
- 3- Ampicilina, Amoxicilina, Bacampicilina, comprende un grupo de penicilinas cuya actividad antimicrobiana se ha "extendido" para abarcar microorganismos gramnegativos como: *Haemophilus influenzae*, *E. coli* y *Proteus mirabilis*. Los fármacos de esta categoría y otros más son hidrolizados fácilmente por B-lactamasas que han surgido con frecuencia cada vez mayor en cepas clínicas de estas bacterias gramnegativas.
- 4- La actividad antimicrobiana de Carbenicilina, su éster indanil (carbenicilina indanil) y ticarcilina se ha extendido para abarcar *Pseudomonas*, *Enterobacter* y especies de *Proteus*.
- 5- Otras penicilinas de espectro amplio incluyen mezlocilina y piperacilina que poseen actividad antimicrobiana útil contra *Pseudomonas*, *Klebsiella* y algunos otros microorganismos gramnegativos. (30)

4.1.5 Farmacocinética.

Aunque las penicilinas en general deben administrarse por vía parenteral hay que destacar la buena absorción por vía oral que se ha logrado para algunas (amoxicilina, cloxacilina). Cuando una penicilina se administra por vía oral la absorción ocurre principalmente en el duodeno y yeyuno superior, aunque una pequeña cantidad de los fármacos podría ser absorbida en el estómago e intestino largo, el grado de absorción de la penicilina oral es variable y depende de varios factores incluyendo el derivados de la penicilina, dosis, forma de administración, pH gástrico e intestinal y la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal (45),(1)

Por otro lado cuando la penicilina es administrada por vía intra muscular la absorción depende de muchos factores incluyendo dosis, concentración y solubilidad de la sal administrada.

Las penicilinas se distribuyen por todos los tejidos y pasan a todos los líquidos del organismo en cantidades ligeramente variantes, altas concentraciones son generalmente alcanzadas en los riñones y bajas cantidades son encontradas en el hígado, pulmones, piel, intestinos y músculos. Una vez establecido el equilibrio de difusión, la concentración del antimicrobiano es de alrededor de 4 veces inferior a la del plasma sanguíneo, siendo las causas:

- a) Parte de las penicilinas se encuentra en el plasma combinada con las proteínas y no es difusible
- b) Parte del antibiótico se destruye en los tejidos
- c) La velocidad de difusión para los distintos tejidos y líquidos del organismo es desigual.

Así las penicilinas no difunden fácilmente al líquido cefalorraquídeo pues atraviesan barrera hematoencefálica con dificultad cuando las meninges son normales. En general las concentraciones de las penicilinas en los líquidos pleural, pericárdico, sinovial, peritoneal y oculares son menores que la del plasma sanguíneo. Dichos antimicrobianos atraviesan la barrera placentaria y pasan a la sangre fetal alcanzando un nivel inferior a la de la sangre materna, pero pueden conseguirse concentraciones terapéuticas

Las penicilinas son metabolizadas en el hígado por hidrólisis del anillo β -lactámico a ácidos penicilínicos los cuales son microbiológicamente inactivos, aunque cuando se administra por vía oral se cree que la hidrólisis ocurre en el tracto gastrointestinal antes de la absorción.

La biotransformación de las penicilinas no es muy extensa y la mayor parte de la dosis administrada de estas se excreta principalmente por el riñón. La penicilina también es excretada por el hígado en la bilis, puede existir también eliminación por saliva y la leche materna, pero en ambos casos la misma es escasa. (1)

4.1.6 Indicaciones y dosis.

Las penicilinas, debido a su escasa toxicidad su eficacia bactericida (si los microorganismo son susceptibles) y su bajo costo constituyen el conjunto antimicrobiano más importante de la terapéutica anti-infecciosa, la penicilina G sigue siendo el tratamiento de primera elección en casi todos los procesos infecciosos producidos por bacterias sensibles: neumococos, meningococos, estreptococo, etc. (12)

La utilidad de las penicilinas, ha disminuido en los últimos años debido al aumento de resistencias provocado por el uso excesivo en procesos de etiología no bacteriana, a menudo víricas. El elevado número de resistencia de *E. coli* a la ampicilina, habiéndose observado también resistencia de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae* a penicilinas a las que hace años eran altamente sensibles. Pero aun se siguen utilizando las penicilinas en la terapéutica

Infecciones LCR: Amigdalitis bacterianas, profilaxis de la fiebre reumática, otitis media, sinusitis aguda y sinusitis crónica.

Infecciones respiratorias. Neumonía extrahospitalaria, neumonía intrahospitalaria, neumonías por aspiración y bronquitis.

Infecciones óseas y articulaciones. La bacteria responsable más frecuente es *S. aureus*, por lo que la primer elección recae sobre las penicilinas resistentes a las β -lactamasas

Infecciones cutáneas y de tejidos blandos: Habitualmente son producidas por *S. pyogenes* o por *S. aureus* por lo que el tratamiento de elección es con penicilina G.

Infecciones del sistema nervioso: Meningitis, por la necesidad de iniciar el tratamiento precozmente sin esperar a estudios bacteriológicos muy precisos, es necesario conocer las bacterias que con mayor frecuencia producen meningitis en las distintas edades de la vida. Las penicilinas están indicadas solo en los casos en que la etiología más probable sea el estreptococo o el estafilococo

Infecciones Urinarias. Extrahospitalarias, intrahospitalarias, tracto inferior, son infecciones muy resistentes en donde está justificada la asociación de ampicilina o amoxicilina con inhibidores de β -lactamasas.

Infecciones ginecológicas: En las infecciones del aparato genital femenino (endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica), exceptuando las de transmisión sexual, las bacterias más frecuentes son las enterobacterias.

Infecciones de transmisión sexual: La penicilina es el antibiótico de elección tanto en la sífilis como en la gonorrea, a pesar del aumento en las resistencias que presentan los gonococos.

Infecciones intestinales: Aunque en principio las diarreas no deben tratarse con antibióticos en las producidas por *Shigella*, *Salmonella* y *E. coli* excepcionalmente puede estar justificada su administración.

Infecciones de vías biliares: Si la infección es producida por pseudomonas o enterococo deben administrarse preferentemente penicilinas antipseudomonas, fundamentalmente mezlocilina y piperacilina.

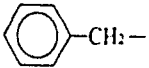
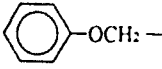
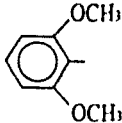
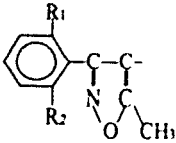
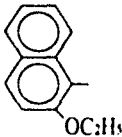
Endocarditis bacteriana: los gérmenes más frecuentes en la población normal son los estreptococos (60-80%) *viridans*, *faecalis* y con menor incidencia otras especies. El segundo lugar lo ocupan los estafilococos *aureus* (20-30%) y, especialmente cuando existen prótesis valvulares.

Infecciones dentarias: Los microorganismo más frecuentes son estreptococos (*mutans*, *salivarius*, *sanguis*), lactobacillus y anaerobios que forman parte de la flora habitual de la cavidad oral. Todos ellos son sensibles a la penicilina por lo que el antibiótico de elección es la penicilina G o V.

Profilaxis quirúrgica: En este caso la selección del antibiótico debe basarse en los gérmenes que con mayor frecuencia contaminan la zona de la intervención. (4),(21)

En el siguiente cuadro I se presentan las principales características de algunas de las penicilinas más usuales.

Cuadro 1. Principales propiedades de las penicilinas

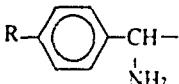
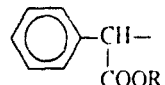
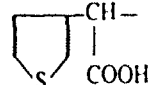
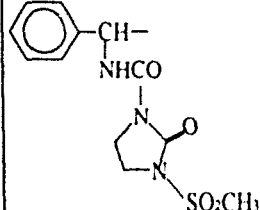
Cadena lateral*	Nombre genérico	Propiedades Principales		
		Absorción después de la administración oral	Resistencia a la penicilinasas	Espectro antimicrobiano útil
	Penicilina G	Variable (pequeña)	No	Especies de <i>Streptococcus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , muchos anaerobios, espiroquetas, otros
	Penicilina V	Satisfactoria	No	
	Meticilina	Pequeña (no se administra por vía oral)	Si	Staphylococcus aureus
	Oxacilina (R ₁ =R ₂ =H) Cloxacilina (R ₁ =Cl, R ₂ =H) Dicloxacilina (R ₁ =R ₂ =Cl)	Satisfactoria	Si	
	Nafcilina	Variable	Si	

* Equivale a R de la figura 1

** Hay dos congéneres de ampicilina

*** Cerca de 30% de las cepas puede ser resistente a ampicilina

Cont. Cuadro 1. Principales propiedades de las penicilinas

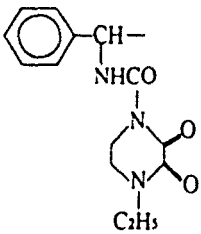
Cadena lateral*	Nombre genérico	Propiedades Principales		
		Absorción después de la administración oral	Resistencia a la penicilinas	Espectro antimicrobiano útil
	Ampicilina** (R = H) Amoxicilina (R = OH)	Satisfactoria Excelente	No	Listeria monocytogenes, Proteus mirabilis ***, Escherichia coli***
	Carbenicilina (R=H) Carbenicilina indanil (R = 5-indanol)	Pequeña (no se administra por vía oral) Satisfactoria	No	Todos los microorganismos anteriores y además especies de Pseudomonas y de Enterobacter y Proteus
	Ticarcilina	Pequeña (no se administra por vía oral) Satisfactoria	No	Especies de Pseudomonas y Enterobacter; y muchas cepas de Klebsiella
	Mezlocilina	Pequeña (no se administra por vía oral) Satisfactoria	No	Especies de Pseudomonas y Enterobacter; y muchas cepas de Klebsiella

* Equivale a R de la figura 1

** Hay dos congéneres de ampicilina

*** Cerca de 30% de las cepas puede ser resistente a ampicilina

Cont. Cuadro 1. Principales propiedades de las penicilinas

Cadena lateral*	Nombre genérico	Propiedades Principales		
		Absorción después de la administración oral	Resistencia a la penicilinasasa	Espectro antimicrobiano útil
	Piperacilina	Pequeña (no se administra por vía oral)	No	Especies de Pseudomonas y Enterobacter, y muchas cepas de Klebsiella

* Equivale a R de la figura 1

** Hay dos congéneres de ampicilina

*** Cerca de 30% de las cepas puede ser resistente a ampicilina

5. Cefalosporinas.

Las cefalosporinas son antibióticos obtenidos de hongos del género *Cephalosporium* especialmente el *Cephalosporium acremonium*, se obtiene de la misma manera que la penicilina y existen diversos tipos siendo la sustancia más importante la cefalosporina C pero esta no se emplea como tal debido a su actividad antibacteriana poco intensa.(45),(30)

Desde el punto de vista químico las cefalosporinas derivan de un núcleo común, el ácido Cefalosporínico sistema anular semejante al del ácido penicilinoico con su anillo β -lactámico y con la diferencia que en vez del anillo pentagonal de tiazolidina el ácido cefalosporínico posee uno hexagonal de hidrotiazina. Las distintas cefalosporinas se distinguen por sus cadenas laterales y por su origen estas pueden ser naturales y semisintéticas. (1)

No obstante, en el momento actual se le otorga mayor importancia a la capacidad de resistir o no a las betalactamasas de los microorganismo. La cefuroxima, cefamandole, cefoxitina, cefotaxima, cefsulodin, ceftazidina, cefoperazona, ceftriazona, moxalactama son resistentes a las betalactamasas en general se caracterizan por una mejor penetración a través de las paredes de los bacilos gramnegativos. (22)

5.1 Química.

La cefalosporina C contiene una cadena lateral derivada del ácido D- α -aminoadípico, condensado con un sistema de anillo β -lactámico de hidrotiazina (ácido 7-amino cefalosporínico), los compuestos que contienen este ácido son relativamente estables en un medio ácido diluido y fuertemente resistentes a las penicilinasas, independientemente de la naturaleza de sus cadenas laterales y su afinidad por la enzima. (30)

Son antibióticos β -lactámicos estructural y farmacológicamente relacionados a penicilinas, 1-oxa- β -lactámicos (por ejemplo, moxalactama) y cefamicinas (por ejemplo, cefotetan, cefoxitina). Todas las cefalosporinas comercialmente disponibles contienen el núcleo ácido 7-aminocefalosporínico (7-ACA) que está compuesto de un anillo β -lactano fundido con un anillo dehidrotiacino de 6 miembros en lugar del anillo tiazoladina de 5 miembros de penicilinas. (45)

La división en cualquier punto del sistema del anillo β -lactano resulta en una pérdida completa de la actividad antibacteriana. La suma de varios grupos a R^1 (posición 7) y R^2 (posición 3) de los núcleos de cefalosporinas resultan en derivados con diferencias en espectro de actividad, estabilidad contra hidrólisis por β -lactámicos, enlace de proteína, absorción GI o susceptibilidad para desacetilación. (45),(53)

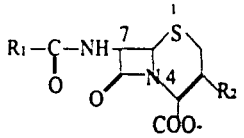
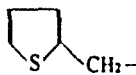
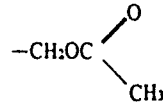
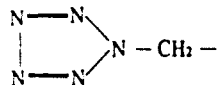
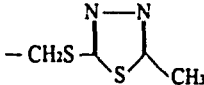
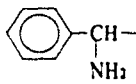
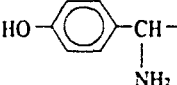
El sodio y sales de ácido clorhídrico de cefalosporinas generalmente son libremente solubles en agua mientras que las formas anfotericas van usualmente de ligeramente solubles a ampliamente solubles en agua.

Al parecer las modificaciones de la posición 7 del anillo β -lactámico se acompañan de alteraciones en la actividad antibacteriana y las sustituciones en las posiciones 3 del anillo dihidrotiazínico se acompañan de cambios en el metabolismo y las propiedades farmacocinéticas de los fármacos.

Las cefamicinas son semejantes a las cefalosporinas pero poseen un grupo metoxi en posición 7 del anillo β -lactámico en el núcleo del 7-aminocefalosporínico. (3)

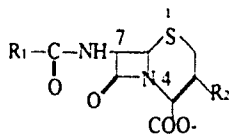
A continuación en el cuadro 2 se presentan las cefalosporinas estructuralmente en donde podemos observar las sustituciones de los grupos R haciendo a estas tener una clasificación. (30)

Cuadro 2. Estructura y Clasificación de las Cefalosporinas

 <p style="text-align: center;">Núcleo Cefem</p>			
Compuesto (Nombres genéricos y registrados)	R ₁	R ₂	Formas de dosificación, *dosis para adultos en caso de infección grave y vida media (t _{1/2})
Primera Generación			
Cefalotina (Keflin)			I: 1 a 2 g cada 4 h t _{1/2} =0.6 h
Cefazolina (Ancef, Kefzol, otros)			I: 1 a 1.5 g cada 6 h t _{1/2} =1.8 h
Cefalexina (Keflet, Keflex)		- CH ₃	O: 1 g cada 6 h t _{1/2} =0.9 h
Cefadroxil (Duncef, Ultracef)		- CH ₃	O: 1 g cada 12 h t _{1/2} =1.1 h

* T, tableta; C, cápsula; O, suspensión oral; I, inyección

Continuación Cuadro 2. Estructura y Clasificación de las Cefalosporinas



Núcleo Cefem

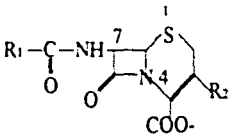
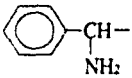
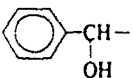
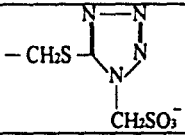
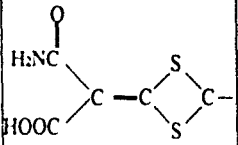
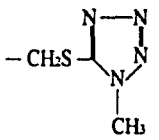
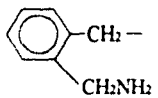
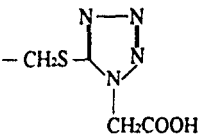
Compuesto (Nombres genéricos y registrados)	R ₁	R ₂	Formas de dosificación. *dosis para adultos en caso de infección grave y vida media (t _{1/2})
Segunda Generación			
Cefamandol (Mandol)			I: 2 g cada 4 a 6 h t _{1/2} =0,8 h
Cefoxitina** (Mefoxin)			I: 2 g cada 4 h o 3 g cada 6 h t _{1/2} =0,7 h
Cefaclor (Ceclor)		- Cl	O: 1 g cada 8 h t _{1/2} =0,7 h
Cefuroxima (Kefurox, Zinacef) Axetil cefuroxima*** (Cefun)			I: incluso 3 g cada 8 h t _{1/2} =1,7 h T: 500 mg cada 12 h

* T, tableta, C, cápsula, O, suspensión oral, I, inyección

** La cefoxitina, una cefamicina tiene un grupo -OCH₃ en posición 7

*** La axetil cefuroxima es un éster acetiloxetil de la cefuroxima

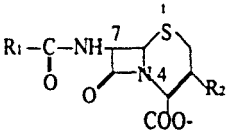

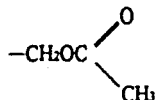
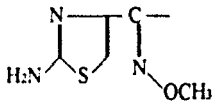
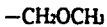
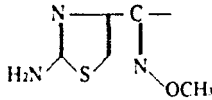
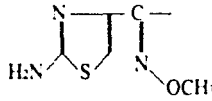
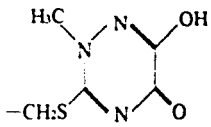
Continuación Cuadro 2. Estructura y Clasificación de las Cefalosporinas

 <p style="text-align: center;">Núcleo Cefem</p>			
Compuesto (Nombres genéricos y registrados)	R ₁	R ₂	Formas de dosificación, *dosis para adultos en caso de infección grave y vida media (t _{1/2})
Segunda Generación			
Loracarbef **** (Cefzil)		- Cl	O: 200 a 400 mg cada 12 h t _{1/2} =1.1 h
Cefonicid (Monocid)			I: 2 g cada 24 h t _{1/2} =4.4 h
Cefotetán (Cefotan)			I: 2 a 3 g cada 12 h t _{1/2} =3.3 h
Ceforanida (Precef)			I: 1 g cada 12 h t _{1/2} =2.6 h

* T, tableta, C, cápsula, O, suspensión oral, I, inyección

**** Loracarbef, es un carbacefem, posee un carbono en vez de azufre en posición 1 del núcleo cefem

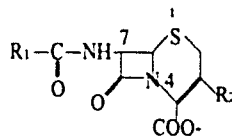
Continuación Cuadro 2. Estructura y Clasificación de las Cefalosporinas

 <p style="text-align: center;">Núcleo Cefem</p>			
Compuesto (Nombres genéricos y registrados)	R ₁	R ₂	Formas de dosificación, *dosis para adultos en caso de infección grave y vida media (t _{1/2})
Tercera Generación			
Cefotaxima (Claforan)			I: 2 g cada 4 a 8 h t _{1/2} =1.1 h
Proxetil cefpodoxima***** (Vantin)			O: 200 a 400 mg cada 12 h t _{1/2} =2.2 h
Ceftizoxima (Cefizox)		- H	I: 3 a 4 g cada 8 h t _{1/2} =1.8 h
Ceftriaxona (Rocephin)			I: 2 g cada 12 a 24 h t _{1/2} =8 h

* T, tableta. C, cápsula. O, suspensión oral. I, inyección

***** Proxetil cefpodoxima posee un grupo -COOCH(CH₃)OCOCH(CH₃)₂ en posición 4 del núcleo cefem

Continuación Cuadro 2. Estructura y Clasificación de las Cefalosporinas



Núcleo Cefem

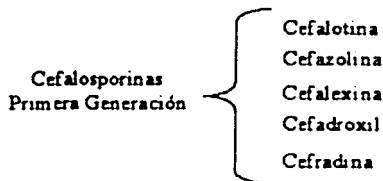
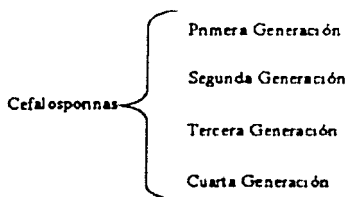
Compuesto (Nombres genéricos y registrados)	R ₁	R ₂	Formas de dosificación, *dosis para adultos en caso de infección grave y vida media (t _{1/2})
Tercera Generación			
Cefoperazona (Cefobid)			I: 1.5 a 4 g cada 6 a 8 h t _{1/2} =2.1 h
Ceftazidima (Fortaz, otros)			I: 2 g cada 8 h t _{1/2} =1.8 h
Cuarta Generación			
Cefepima			I: 2 g cada 12 h t _{1/2} =2.0 h

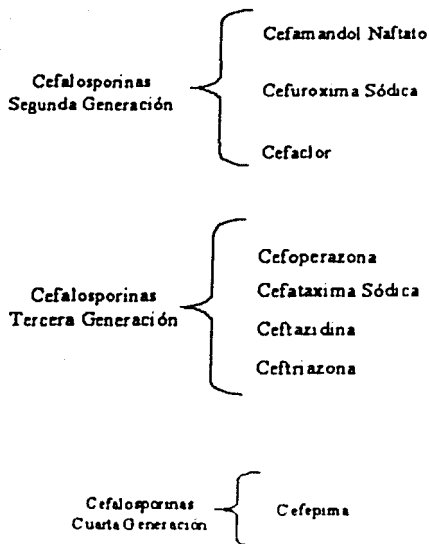
Muchas cefalosporinas son estables solo por periodos de tiempo cortos al menos que estén congeladas, las cefalosporinas son potencial, física y/o químicamente incompatibles con algunos fármacos incluyendo aminoglucósidos, pero la compatibilidad depende del fármaco específico y varios otros factores (por ejemplo, concentración del fármaco, diluentes específicos usados, pH resultante, temperatura) las referencias especializadas deben ser consultadas. (45)

5.2 Clasificación.

La obtención de un sin número de cefalosporinas en los últimos 10 años ha obligado a crear un sistema de clasificación propio, a pesar de que ellas pueden clasificarse con base en su estructura química, características de farmacología clínica, resistencia a la β -lactamasa o espectro antimicrobiano, es muy útil el sistema aceptado de clasificación por "generaciones". (3)

Clasificación de las Cefalosporinas





5.2.1 Cefalosporinas 1ª generación.

Las cefalosporinas de la primera generación ejemplificadas por la cefalotina, cefalexina, cefadroxil, cefradina y la cefazolina, tienen actividad satisfactoria contra bacterias grampositivas y acción relativamente moderada contra las gramnegativas, casi todos los cocos grampositivos (con excepción de los enterococos, *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina y *Staphylococcus epidermidis*) son sensibles, muchos de los anaerobios de la cavidad oral son sensibles pero el grupo de *B. fragilis* es resistente. La actividad contra *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *K pneumoniae* y *P. mirabilis* es satisfactoria.

- Son en general penicinasarresistentes (no del todo) y pueden ser utilizadas para los estafilococos resistentes a la penicilina.
- Son de espectro más amplio que la penicilina G
- No se utilizan para el tratamiento de meningitis por que no atraviesan barrera hemato-encefálica
- No son indicadas para infecciones por *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia* y *Morganella*. (1)

5.2.2 Cefalosporinas 2ª generación.

La segunda comprende productos como (cefactor, cefuroxima, cefamandol naftato) con actividad un poco mayor contra microorganismos gramnegativos y algunos efectos contra anaerobios, poseen un espectro antimicrobiano más amplio que las cefalosporinas de primera generación. (1)

Las cefalosporinas de segunda generación tienen el mismo uso que las de primera generación, y además se utilizan para tratar infecciones por *Klebsiella Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacter* y *Proteus*. No se utilizan contra *Pseudomonas*. (17)

5.2.3 Cefalosporinas 3ª generación.

La tercera generación tiene compuestos con menor actividad contra microorganismos grampositivos, pero posee acción mucho más intensa contra gramnegativos. Se utilizan en el tratamiento de infecciones hospitalarias debidas a bacilos gramnegativos, contra *pseudomonas* y en meningitis, no son utilizadas en infecciones producidas por cocos grampositivos (*Staphylococcus* y *Enterococcus*). (17)

5.2.4 Cefalosporinas 4ª generación.

La cuarta generación tiene entre sus miembros productos con espectro semejante al de la tercera, pero una mayor estabilidad a la hidrólisis de β -lactamasas mediadas por plásmidos o cromosomas. Son estables a la hidrólisis de muchas β -lactamasas identificadas y codificadas por plásmido (llamadas TEM-1, TEM-2 Y SHV-1), pero sigue siendo sensible a muchas bacterias que expresan β -lactamasas mediadas por plásmido y de espectro extendido (como TEM-3 y TEM-10).

Los medicamentos de la cuarta generación pueden ser particularmente útiles en terapéutica de infecciones por bacilos gramnegativos aerobios resistentes a las cefalosporinas de tercera generación. (30)

5.3 Mecanismo de acción.

Las cefalosporinas y cefamicinas inhiben la síntesis de la pared bacteriana de manera semejante a como lo hace la penicilina. El mecanismo en cuestión se comentó en detalle en párrafos anteriores.

5.4 Mecanismo de resistencia.

La resistencia que presentan las cefalosporinas es diferente para cada generación esto puede ser debido a su estructura química, por lo tanto la resistencia de las cefalosporinas la detallamos por generaciones

5.4.1 Mecanismo de resistencia en general para cefalosporinas.

La resistencia a estos fármacos puede depender de la incapacidad del antibiótico para llegar a los sitios de acción y a alteraciones en las proteínas ligadoras de penicilina (PBP) que son los objetivos de las cefalosporinas, al grado que haya menor afinidad por la unión con el antibiótico o por la presencia de enzimas bacterianas (beta-lactamasas) que hidrolizan el anillo β -lactámico e inactivan a la cefalosporina. (39)

El mecanismo más frecuente de resistencia a las cefalosporinas es su destrucción por la hidrólisis del anillo β -lactámico. Muchos microorganismos grampositivos liberan cantidades relativamente grandes de beta-lactamasa en el entorno inmediato, a pesar de que las bacterias gramnegativas producen menor cantidad de tal enzima la posición de ésta en su espacio periplásmico puede volverlos más eficaces para destruir a las cefalosporinas, en tanto difunden a sus sitios blanco en la membrana interna como ocurre con las penicilinas. Sin embargo las cefalosporinas tienen sensibilidad variable a la β -lactamasa.

La cefazolina es más sensible a hidrólisis por la enzima que la cefalotina, la cefoxitina, cefuroxima y la tercera generación de las cefalosporinas son más resistentes a la hidrólisis por parte de β -lactamasas producidas por bacterias gramnegativas que los medicamentos de la primera generación.

Las cefalosporinas de la tercera generación son sensibles a hidrólisis por β -lactamasas inducibles codificadas por cromosomas tipo I.

Las cefalosporinas de cuarta generación como la cefepima son inductores débiles de las β -lactamasas de tipo I y menos sensibles a la hidrólisis por parte de tales enzimas, que los compuestos de la tercera generación.

Es importante recordar que ninguna de las cefalosporinas tiene acción fiable contra los microorganismo siguientes : *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina; *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina; *Staphylococcus epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativos, todos resistentes a meticilina; *Enterococcus*, *L. monocytogenes*, *Legionella pneumophila*, *L. micdadei*, *C. difficile*, *Pseudomonas maltophilia*, *P. putida*, *Campylobacter jejuni*, especies de *Acinetobacter* y *Candida albicans*. (30),(15)

5.4.2 Primera generación.

Se ha descrito la producción de resistencia por parte del *Staphylococcus aureus*, dicha resistencia se debe a la beta-lactamasa producida por dichos microorganismos en grandes cantidades y que inactiva al antibiótico por apertura del anillo beta-lactámico, también puede producirse resistencia por parte de bacilos gramnegativos y se debe también a la formación de beta-lactamasas que destruyen dichos antibióticos. Esta resistencia puede ser cromosómica y sobre todo extra cromosómica mediada por plásmidos.

5.4.3 Segunda generación.

En general estos antibióticos resisten mejor a la beta-lactamasa de los estafilococos y bacterias gramnegativas, esto se refiere a el cefamandol, cefuroxima y ceftiacor, mientras que cefoxitina es quien muestra mayor estabilidad frente a dicha enzima

5.4.4 Tercera generación.

La cefotaxima es la cefalosporina que muestra la mayor resistencia a la beta-lactamasa producida por estafilococos y bacilos gramnegativos, de manera que existe poca resistencia de dichos microorganismos al citado antimicrobiano.

5.4.5 Cuarta generación.

La cefepima no es activa contra *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina, neumococos y enterococos resistentes a penicilina, *B. fragilis*, *L. monocytogenes*, complejo de *M. avium* o *M. tuberculosis*. (1)

5.5 Farmacocinética.

1ª Generación. La cefalotina y cefazolina tienen una duración en sangre de 4 y 8 horas respectivamente. Todas estas cefalosporinas no son bien absorbidas en el tracto digestivo y deben administrarse siempre por vía parenteral, la cefalexina, cefadrina y cefadroxilo la duración en sangre es de 6 horas para los dos primeros y de 12 para el cefadroxilo. Estas cefalosporinas se absorben más lentamente por vía intramuscular que por vía bucal.

En sangre estas cefalosporinas se combinan con las proteínas plasmáticas, determinándose los porcentajes en escala descendente tenemos: cefazolina 86%, cefalotina 65%, cefaloridina y cefadroxilo 20%, cefalexina 15%, cefadrina 6%, dichas cefalosporinas se distribuyen bien por todo el organismo, la cefaloridina es la que mejor pasa a LCR.

2ª Generación. Existen algunas cefalosporinas que pueden emplearse por vía intramuscular y otros que se utilizan por vía bucal Cefamandol, cefoxitina, cefuroxima alcanzan niveles plasmáticos a la media hora, de haber sido administradas estas cefalosporinas no son bien absorbidas en el tracto digestivo y deben ser administradas por vía parenteral, se combinan con las proteínas plasmáticas en un 70% para cefamandol y cefoxitina, cefuroxima 33% y cefaclor 15% son bien distribuidas por todos los órganos y líquidos del organismo

3ª Generación. La cefotazima únicamente puede emplearse por vía parenteral y si se administra vía intramuscular alcanza a la media hora niveles plasmáticos con una duración de 7 horas, lo que indica que se distribuye sobre todo en el líquido extracelular.

De todas las cefalosporinas mencionadas solamente dos sufren biotransformación importante en el organismo, la cefalotina sufre una desacetilación para transformarse en desacetilcefalotina poco activa y esta biotransformación se estima en el 30% de la dosis, la cefotaxima se transforma en lactona correspondiente y luego se produce la apertura del anillo beta-lactámico, la biotransformación alcanza al 70% y se produce

especialmente a nivel de hígado y el riñón. La mayor parte de las cefalosporinas administradas se excretan en la orina (el fármaco libre y sus metabolitos cuando existen), la cantidad eliminada varía entre un 70% y 90% de la dosis además las cefalosporinas se eliminan por filtración glomerular y secreción tubular. (1)

5.6 Indicaciones y dosis.

A continuación se presentan las siguientes tablas: La tabla 1 en donde se presenta la primera generación, la tabla 2 presenta la segunda generación, y la tabla 3 presenta la tercera generación; en estas tablas podemos observar las cefalosporinas que con mayor frecuencia son utilizadas y en que tipo de infecciones están indicadas, así también mencionamos la dosis y los microorganismos que son susceptibles a la mismas.

Cefalosporina Primera Generación	Dosis Adultos	Dosis Niños	Infecciones	Microorganismos
Cefalotina	500mg - 1g IM, IV cada 4 a 6 hrs	14 a 27 mg/kg IV cada 4 hrs 20 a 40 mg/kg cada 6 hrs	Vías respiratorias Genitourinarias Gastrointestinales Cutáneas, tejidos blandos Huesos y articulaciones Septicemia Endocarditis	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococos</i> <i>Gonococos</i> <i>Streptococcus beta hemolítico-A</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Shigella</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Cefazolina	250 mg IM, IV cada 8 hrs a 1g cada 6 hrs	8 a 16 mg/kg IM, IV cada 8 hrs o 6 a 12 mg/kg cada 6 hrs	Vías respiratorias Genitourinarias Gastrointestinales Cutáneas, tejidos blandos Huesos y articulaciones Septicemia Endocarditis Profilaxia perioperatoria	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Gonococos</i> <i>Streptococcus beta hemolítico-A</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>

Cefalosporina Primera Generación	Dosis Adultos	Dosis Niños	Infecciones	Microorganismos
Cefalexina	250 mg a 1 g vía PO cada 6 hrs	6 a 12 mg/kg PO. cada 6 hrs Máximo 25 mg/kg cada 6 hrs	Vías respiratorias Genitourinarias Cutáneas, tejidos blandos Huesos y articulaciones Otitis	<i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus beta hemolítico-A</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Cefadroxil	500 mg a 2 g por vía PO diarias	30 mg/kg por día en 2 dosis divididas en 24 hrs	Genitourinarias Cutáneas, tejidos blandos Faringitis estreptocócica	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus mirabilis</i>
Cefradina	500mg - 1g IM o IV de 2 a 4 veces al día sin exceder 8g diarios	6-12 mg/kg PO cada 6 hrs 12-25 mg/kg IM o IV cada 5 hrs	Vías respiratorias Genitourinarias Gastrointestinales Cutáneas, tejidos blandos Huesos y articulaciones Septicemia Endocarditis	<i>Escherichia coli</i> Bacterias coliformes <i>Streptococcus beta hemolítico-A</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>

Cefalosporina Segunda Generación	Dosis Adultos	Dosis Niños	Infecciones	Microorganismos
Cefaclor	250 a 500 mg PO cada 8 hrs La dosis diaria total no debe exceder los 4 g	20 mg/kg por día PO en dosis divi- didas que se adm. cada 8 hrs Para infecciones más graves 40 mg/kg por día sin exceder 1g al día	Vías respiratorias Genitourinarias Cutáneas, tejidos blandos Otitis media	<i>Hemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella</i> <i>Estafilococos</i>
Cefuroxima Sódica	750 a 1.5 g IM, IV cada 8 hrs 1.5 IM, IV cada 6 hrs Infecciones peli- grosas 3g IM, IV cada 6 hrs	Lactantes 50 a 100 mg/kg/día IM o IV En meningitis au- menta la dosis Menores 2 años 125mg PO /12 hrs Mayores 2 años 250mg PO/ 12 hrs	Vías respiratorias inferiores Genitourinarias Cutáneas, tejidos blandos Septicemia Meningitis Gonorrea	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Cefamandol Naftato	500mg - 1g cada 4 a 8 hrs Dosis máxima hasta 2g cada 4 hrs	50-100mg/kg/día divididos en dosis iguales cada 4 a 8 hrs. Dosis máxima de 150mg/kg (no exceder dosis máxima del adulto)	Vías respiratorias Genitourinarias Cutáneas, tejidos blandos Huesos y articulaciones Septicemia Peritonitis	<i>Escherichia coli</i> Algunas bacterias coliformes <i>Staphylococcus aureus</i> (productores y no de penicilinas) <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus beta hemolítico-A</i> <i>Klebsiella</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Proteus mirabilis</i> Especies de <i>Enterobacter</i>

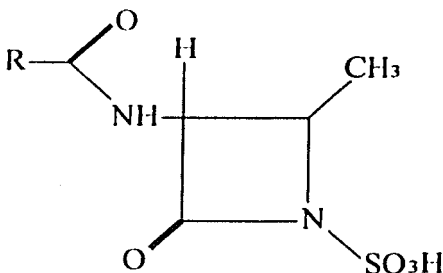
Cefalosporina Tercera Generación	Dosis Adultos	Dosis Niños	Infecciones	Microorganismos
Cefoperazona	1-2g cada 12 hrs IM, IV Dosis máxima 16g/día	No indicada	Vías respiratorias Intraabdominales Ginecológicas Cutáneas, tejidos blandos Bacteriemia Septicemia	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (Productores o no de penicilinas) <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococos</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Citrobacter</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Bacteroides fragilis</i>
Cefotaxima	1g por vía IV o IM cada 6 a 8 hrs En infecciones graves hasta 12 g diarios	1 mes a 12 años 50-180 mg/kg/día IM o IV divididos en 4 a 6 dosis Neonatos a 1 se- mana 50 mg/kg IV cada 12 hrs Neonatos de 1 a 4 semanas 50 mg/kg IV cada 8 hrs	Vías respiratorias inferiores Vías urinarias Ginecológicas Bacteriemia Septicemia De piel	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (Productores o no de penicilinas) <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Enterobacter</i> <i>Peptostreptococcus</i>

Cefalosporina Tercera Generación	Dosis Adultos	Dosis Niños	Infecciones	Microorganismos
Ceftazidina	1g IV o IM cada 8 a 12 hrs hasta 6g al día	De 1 mes a 12 años 30-50 mg/kg IV cada 8 hrs Neonatos de 0 a 4 semanas 30 mg/kg IV cada 12 hrs	Vías respiratorias inferiores Vías urinarias Ginecológicas Bacteremia Septicemia Intra-abdominales SNC Cutáneas	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (Productores o no de penicilinas) <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Proteus</i> <i>Enterobacter</i> <i>Pseudomonas</i>
Ceftazona	1 a 2 g IM o IV al día Dosis diaria total es de 4g	50 a 75 mg/kg en dosis divididas cada 12 hrs IV cada 5 hrs	Infecciones importantes del SNC (meningitis) Vías respiratorias inferiores Vías urinarias Ginecológicas Bacteremia Septicemia Intra-abdominales Cutáneas Enfermedad de Lyme	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (Productores o no de penicilinas) <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Proteus</i> <i>Enterobacter</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Neisseria meningitidis</i>

6. Monobactamas.

Se caracterizan por la presencia de un anillo β -lactámico monocíclico al cual se unen diferentes radicales que configuran al aztreonam una elevada resistencia a la inactivación por β -lactamasas de bacterias gramnegativas (enterobacterias, pseudomonas y otras bacterias gramnegativas aerobias). (4)

El aztreonam es el primer antimicrobiano sintetizado de este grupo, es un compuesto β -lactámico monocíclico aislado de *Chromobacterium violaceum*, se utiliza en personas alérgicas a las penicilinas y para tratar infecciones producidas por bacilos gramnegativos multirresistentes. (27)



Anillo de Monobactama (Aztreonam)

Figura 4.- Estructura química del anillo de Monobactama

6.1 Química.

Los monobactamas sintéticos incluyendo aztreonam, contienen núcleos ácidos 3-aminomonobactámico (3AMA) adicionado con varios sustituyentes sobre los núcleos 3AMA resultan derivados monobactámicos que difieren en espectro de actividad, potencia antimicrobiana y estabilidad con la hidrólisis por β -lactamasas. Aztreonam contiene un grupo de ácido sulfónico en el nitrógeno de la posición 1 del núcleo 3AMA, lo cual activa el anillo β -lactámico, el fármaco contiene una aminotiazolil oxima al lado de la cadena en la posición del núcleo, lo cual resulta en actividad potente contra bacterias gramnegativas. Los grupos metilo y carboxilo sobre un costado de la cadena resulta en un aumento en la actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* y decremento en la actividad contra bacterias

grampositivas. En adición aztreonam contiene un grupo alfa-metilo en la posición 4 del núcleo, lo cual le da una estabilidad contra la hidrólisis por varias β -lactamasas e incremento en la potencia antibacteriana contra bacterias gramnegativas, pero decrece la actividad contra bacterias grampositivas.

Aztreonam es más estable a un pH de 6 en soluciones ácidas con un pH de 2-5 es inactivado por isomerización de un costado de la cadena de la oxima, además es hidrolizado el anillo β -lactámico, el fármaco también es inactivo en soluciones con pH menor que 1 o mayor de 8. (45),(27)

6.2 Mecanismo de acción.

La actividad antibacteriana de Aztreonam resulta desde la inhibición de la síntesis del mucopéptido en la pared celular de la bacteria, además tiene una gran afinidad preferentemente por proteínas ligadoras de penicilinas 3 (PBP3) de las bacterias susceptibles gramnegativas. El fármaco también tiene alguna afinidad por las PBP 1^a de estas bacterias, pero no hay afinidad para las PBP's 1b, 2, 4, 5, o 6, se cree que la PBP3 es enredada en el septo es por ello su afinidad Aztreonam causa la formación de elongaciones anormales o formas filamentosas en las bacterias susceptibles gramnegativas, como una consecuencia la división de la pared celular es inhibida y dañada ocurriendo como un resultado la lisis y muerte.

El fármaco presenta una muy pobre afinidad por las PBP's de bacterias anaerobias, por lo general es inactivo contra estos microorganismos.

Se destaca que este antibiótico no tiene acción contra cocos grampositivos como estafilococos, estreptococos, esta parcial ineptitud antibacteriana ha sido considerada una ventaja teórica porque causan menor alteración de la flora intestinal

6.3 Mecanismo de resistencia.

Aztreonam tiene un alto grado de estabilidad contra la hidrólisis de las β -lactamasas bacterianas, incluyendo tanto plásmido-mediadores y enzimas cromosomalmente mediadoras, el fármaco generalmente es más estable contra la inactivación por las β -lactamasas en comparación de algunas cefalosporinas, aztreonam generalmente es estable contra la hidrólisis por β -lactamasas clasificadas como tipo I, III (TEM1, TEM2, SHV-1), y V (tipos PSE y OXA). También es estable con la hidrólisis por enzimas cromosomales mediadoras tipo I producidas por Citrobacter, Enterobacter, Murganella, Proteus, Providencia, y Serratia.

6.4 Farmacocinética.

Aztreonam es pobremente absorbido en el tracto gastrointestinal y la biohabilidad del fármaco es menos del 1% sin embargo es rápidamente y completamente absorbido cuando este es administrado por vía intramuscular (IM) o Intravenosa (IV). Las concentraciones máximas en suero generalmente son alcanzadas en una hora después de administrar una dosis por vía IM, las concentraciones del fármaco por vía IV después de 1 hora o más son similares.

Posteriormente es distribuido por los tejidos y fluidos del cuerpo pasando por músculo esquelético, tejido adiposo, piel, vesícula biliar, hígado, pulmones, intestinos, tejido prostático, endometrio, trompas de falopio, ovarios, tejidos cervical y vaginal.

Aproximadamente del 6-16% se metaboliza por hidrólisis del enlace β -lactámico resultando en un compuesto de anillo abierto. La eliminación renal aproximadamente 60-75% es excretado sin cambio en orina dentro de 8 horas por actividad de secreción tubular y filtración glomerular (aproximadamente en las mismas cantidades); excreción totalmente completa dentro de las 12 horas, metabolitos inactivos también son excretados en orina. (45)

6.5 Indicaciones y dosis.

El aztreonam es un antibacteriano de espectro reducido que es solamente activo contra microorganismos aerobios gramnegativos, en este aspecto puede reemplazar a los aminoglucósidos.

Es indicado como un agente secundario para una serie de tratamientos que a continuación se mencionan.

Bronquitis, neumonía causada por especies aerobios gramnegativos.
Infecciones en piel y en tejido (ulceras)
Infecciones de tracto urinario (pielonefritis y cistitis)
Infecciones ginecológicas (endometritis y celulitis pélvica)
Infecciones intra abdominales (peritonitis)
Septicemia causada por bacterias susceptibles aerobias gramnegativas.

El aztreonam puede ser una alternativa a los aminoglucósidos o la cefalosporinas en la fibrosis quística. Una reacción cruzada solo ocurren raramente entre aztreonam y antibacterianos beta-lactámicos, aztreonam

podría ser usualmente dado sin incidentes a paciente con alergia a beta-lactámicos "tipo salpullido", sin embargo, pacientes quienes han tenido reacción de hipersensibilidad inmediata (anafilaxia o urticaria) a beta-lactámicos podrían ser monitoreados estrechamente mientras reciben aztreonam.

La dosis para adultos es de 500mg a 2g IV o IM cada 8 a 12 horas. Para infecciones generalizadas graves o peligrosas para la vida pueden administrarse 2g cada 6 a 8 horas, la dosis máxima es de 8g/día. (12)

7. Carbapenemes.

Son antimicrobianos relacionados estructuralmente con los β -lactámicos, tienen un amplio espectro de acción son activos contra numerosos bacilos gramnegativos, anaerobios y microorganismos grampositivos.

7.1 Imipenem.

Los carbapenemes son antibióticos β -lactámicos que contienen un anillo fusionado y un sistema de anillos de 5 miembros similares a los que contienen las penicilinas, sin embargo, el anillo de 5 miembros en carbapenemes es no saturado y contiene un carbono en lugar de un átomo de sulfuro. (3)

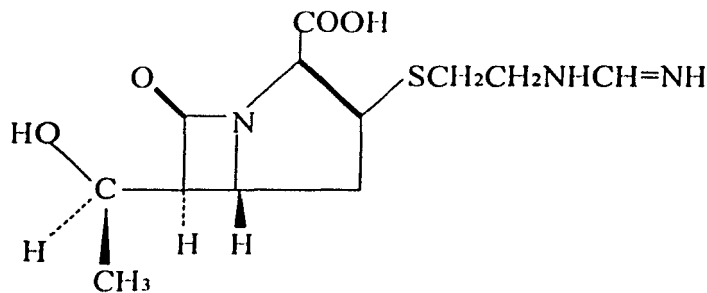
7.1.1 Química.

El imipenem fue el primer compuesto de este grupo en sintetizarse (semisintético), el fármaco si se administra solo es inactivado en los túbulos renales por peptidasas, por lo que se administra junto con Cilastatina que es un inhibidor de las peptidasas. El imipenem tiene un grupo hidroxietil en la posición 6 del anillo β -lactámico en lugar del grupo acilamino presente en esta posición en las penicilinas y cefalosporinas, el grupo hidroxietil en imipenem tiene una configuración trans diferente a los grupos acilamino en penicilinas y cefalosporinas las cuales tienen una configuración cis

Estas diferencias estructurales resultan en un incremento en la actividad antibacteriana y la estabilidad contra la hidrólisis por la mayoría de las β -lactamasas, Imipenem contiene un lado básico alquilo en la cadena del anillo de 5-miembros, este costado le confiere una actividad antipseudomonal, a continuación en la figura 5 se presenta la estructura química del imipenem.

Cilastatina sodio la sal de sodio es un derivado del ácido heptenoico es inhibidor específico e irreversible de dehidropeptidasa I (DHP I) es una dipeptidasa presente sobre el borde del cepillo de la porción proximal del túbulo renal, esta DHP I inactiva el imipenem por hidrólisis del anillo β -lactámico, es por ello que imipenem debe administrarse junto con cilastatina.

Cuando el polvo para inyección es reconstituido las soluciones de imipenem y cilastatina sódica presentan un color claro, incoloro hasta presentar color amarillo, tienen un pH de 6.5-7.5 y tienen osmolaridades que se aproximan a aquellas de los diluyentes, las variaciones del color en este rango no afectan la potencia. (45)



Imipenem

Figura 5.- Estructura química del Imipenem

7.1.2 Mecanismo de acción.

El imipenem a semejanza de otros antibióticos β -lactámicos se une a proteínas ligadoras de penicilina entorpece la síntesis de la pared bacteriana y causa la muerte de microorganismos sensibles, es muy resistente a la hidrólisis por casi todas las β -lactamasas. (30)

Imipenem se une a las proteínas ligadoras de penicilinas (PBP) 1^a, 1b, 2, 4, 5, y 6 de *E. coli* y a PBPs 1^a, 1b, 2, 4 y 5 de *Ps aureuginosa*; Esto resulta en inhibición de la síntesis de la pared celular, imipenem aparentemente tiene mayor afinidad por PBP 1^a, 1b, y 2 y menos afinidad por la PBP3, la habilidad del fármaco a unirse a la PBP2 bacteriana causa el desarrollo de

pequeñas esferas o elipsoides sin formación de filamentos comúnmente observados en las penicilinas y cefalosporinas, finalmente resultando en la lisis o muerte de la bacteria. Imipenem es capaz de penetrar en el interior de la membrana de la mayoría de las bacterias gramnegativas y adquirir acceso a las PBPs con mayor facilidad que muchos de los antibióticos β -lactámicos disponibles actualmente.

Cilastatina sódica irreversiblemente y competitivamente inhibe la dehidropeptidasa I (DHP I), es inhibidor específico y no inhibe otras dipeptidasas o β -lactamasas bacterianas, además de que no tiene actividad antibacteriana y no afecta el mecanismo de acción de imipenem. (45)

7.1.3 Mecanismo de resistencia.

Imipenem tiene un alto grado de estabilidad contra la hidrólisis de las β -lactamasas bacterianas incluyendo tanto plásmido-mediadores y enzimas cromosomalmente mediadoras. El fármaco generalmente es más estable contra la inactivación por las β -lactamasas en comparación de algunas cefalosporinas, además es generalmente estable contra la hidrólisis por β -lactamasas de Estafilococos y las clasificadas como tipo I, II, III (tipo TEM), IV o V (tipos PSE y OXA), pero es inactivo por una β -lactamasa producida por bacteróides fragilis, aunque imipenem es hidrolizado en algún grado por una β -lactamasa producida por *Pseudomonas maltophilia*. (1)

La resistencia a imipenem en bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus metilicina* resistentes, es generalmente el resultado de la alteración en las proteínas ligadoras de las penicilinas (PBPs) La resistencia a cepas de *Ps. aeruginosa* se han desarrollado durante la terapia con imipenem y han resultado en el incumplimiento del tratamiento en algunos casos El mecanismo de resistencia en estos microorganismo no es claro, pero la resistencia podría desarrollarse rápidamente después de iniciada la terapia, la resistencia de *Ps. aeruginosa* a el fármaco no parece como resultado de la producción de β -lactamasas o alteraciones en las enzimas como tal, pero podría involucrar alteraciones en el exterior de la membrana (proteínas porinas) y otros factores que afectan la permeabilidad de la membrana de estos organismos. (9)

7.1.4 Farmacocinética.

El imipenem y cilastatina no son absorbidos en el tracto gastrointestinal y por ello debe ser administrados por vía parenteral, intramuscular, la cilastatina debe ser administrada junto con el imipenem para prevenir el metabolismo de imipenem por la dehidropeptidasa I. El fármaco es rápidamente distribuido en la mayoría de los tejidos y fluidos tales como esputo, pleural, peritoneal, intersticial, bilis humor acuoso, órganos reproductores y huesos. Encontrándose altas concentraciones en fluido pleural, intersticial y órganos reproductores, las bajas concentraciones han sido detectadas en el líquido cerebro espinal (CSF), ambos fármacos cruzan la placenta y son distribuidos en el cordón umbilical y líquido amniótico, además de llegar a la leche materna.

Cuando el imipenem es administrado solo es metabolizado inmediatamente en los riñones por hidrólisis del anillo β -lactámico. La DHP I actúa solamente después de que el imipenem ha sido aclarado desde el plasma por filtración glomerular o secreción tubular, el metabolismo ocurre solamente en las células tubulares o filtro glomerular, virtualmente todo lo de la fracción secretada y aproximadamente 75% de la fracción filtrada son metabolizados (un total de 60 a 95%). Si el imipenem se administra solo se elimina aproximadamente 5-40% por orina por ambas vías filtración glomerular y secreción tubular.

Si el imipenem acompañado con cilastatina son administrados aproximadamente del 70-76% es excretado en orina en 10 horas por ambas vías mencionadas, aproximadamente dos terceras partes de la cantidad son por filtración glomerular y una tercera parte por secreción tubular. (3),(60)

7.1.5 Indicaciones y dosis.

Por su amplio espectro bacteriano el imipenem es potencialmente útil para combatir bacterias en distintas localizaciones. Su elevado precio ha restringido su empleo, lo cual ha resultado beneficioso ya que es quizás el único antibiótico de reserva para casos difíciles, dadas las amplias posibilidades terapéuticas podría utilizarse en situaciones clínicas, pero se trata de reducir se aplicación para determinadas circunstancias. (48)

La combinación de imipenem y cilastatina son usados para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por microorganismo susceptibles:

- Endocarditis bacteriana
- Infecciones intra-abdominales
- Infecciones pélvicas femeninas
- Neumonía bacteriana
- Septicemia bacteriana
- Infecciones de piel y tejidos blandos
- Infecciones bacterianas del tracto urinario. (27)

El espectro bacteriano de imipenem es muy amplio y actúa prácticamente contra todos los grupos de bacterias:

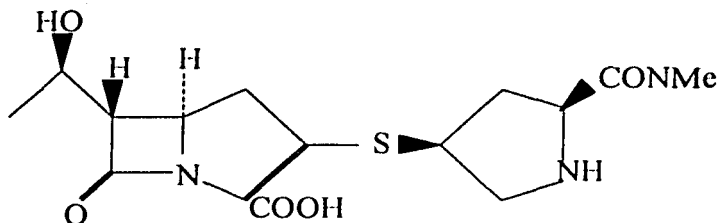
Staphylococcus epidermidis, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, se menciona también la actividad contra gonococos, meningococos, brucelas, campylobacter, actinomyces y morexella. El imipenem se destaca por su potente acción contra bacterias anaerobias grampositivas: *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Peptococcus acnes*, y *Propionibacterium acnes*

La dosis para adulto es de 250 mg a 1 g por venoclisis cada 6 a 8 horas. La dosificación máxima es de 50 mg/kg o 4g/día. No esta indicada la dosificación en niños. (12)

7.2 Meropenem.

7.2.1 Química.

Es un derivado dimetilcarbamoil pirolidinil de la tienamicina no necesita ser administrado junto con cilastatina por que no es sensible a la dipeptidasa renal. Su acción es semejante a la del imipenem y es activo contra algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a imipenem, pero muestra menor actividad contra cocos grampositivos, a continuación se presenta la estructura química. (2),(34)



Meropenem

Figura 6.- Estructura química del Meropenem

7.2.2 Mecanismo de acción.

El meropenem ejerce su acción bactericida interfiriendo en la síntesis vital de la pared celular bacteriana: La facilidad con la que penetra las paredes de la célula bacteriana, su alto grado de estabilidad a la mayoría de las β -lactamasas y su marcada afinidad por las proteínas que se unen a la penicilina (PBPs) explica la potente acción bactericida del meropenem contra un amplio espectro de bacterias aerobias y anaerobias.

7.2.3 Mecanismo de resistencia.

El meropenem es estable en las pruebas de sensibilidad las cuales pueden llevarse a cabo con métodos rutinarios normales. La pruebas in vitro demuestran que el meropenem ejerce una acción sinérgica con diversos antibióticos, esto se ha demostrado tanto in vivo como in vitro que el meropenem tiene un efecto postantibiótico.

El espectro antibacteriano in vitro del meropenem incluye la mayoría de las cepas clínicamente importantes de bacterias aerobias y anaerobias tanto grampositivas como gramnegativas. (2)

7.2.4 Farmacocinética.

Cuando el meropenem es administrado por vía IV se obtienen niveles plasmáticos máximos aproximadamente de $11\mu\text{g/ml}$ con la dosis de 250 mg. El meropenem se distribuye bien en la mayoría de los líquidos y

tejidos corporales incluyendo el líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis bacteriana y alcanza concentraciones superiores a las que se requieren para inhibir a la mayoría de las bacterias.

El meropenem se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 2%. Alrededor del 70% de la dosis administrada por vía IV se excreta en 12 horas en forma de meropenem intacto en la orina, después de este tiempo, se detecta muy poco en orina. (2)

7.2.5 Indicaciones y dosis.

El meropenem está indicado para el tratamiento en adultos y niños en las siguientes infecciones causadas por una o varias bacterias sensibles a este:

Neumonía incluyendo neumonía nosocomial.

Infecciones de vías urinarias.

Infecciones intra-abdominales.

Infecciones ginecológicas, incluyendo endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica.

Infecciones de la piel y de los tejidos blandos.

Meningitis.

Septicemia.

Tratamiento empírico cuando se sospecha de infecciones en pacientes adultos con neutropenia febril, ya sea en monoterapia o combinado con agentes antivirales o antimicóticos. No existe experiencia en pacientes pediátricos con neutropenia o inmunodeficiencia primaria o secundaria.

Se ha de mostrar que meropenem IV es eficaz en el tratamiento de las infecciones polimicrobianas, solo o combinado con otros antimicrobianos.

Adultos: la dosis y la duración del tratamiento deben establecerse con base en el tipo y la gravedad de la infección, así como el estado del paciente. La dosis diaria recomendada es la siguiente: 500 mg por vía I.V. cada 8 horas, 1g por vía I.V. cada 8 horas para el tratamiento de la neumonía nosocomial, peritonitis y sospechas de infecciones en pacientes neutropénicos y septicemia. En la meningitis, la dosis recomendada es de 2g cada 8 horas.

Niños: En niños de más de 3 meses y hasta 12 años se recomienda la dosis I.V. de 10 a 20 mg/Kg cada 8 horas, según el tipo y la gravedad de la infección, la sensibilidad de los patógenos y el estado del paciente.

En niños de más de 50 Kg de peso corporal debe utilizarse la dosis para adulto. En la meningitis, la dosis recomendada es de 40 mg/Kg cada 8 horas.

No se han establecido la eficacia ni la tolerancia en bebés de menos de 3 meses; por lo tanto; no se recomienda emplear meropenem I.V. en pacientes de este grupo de edad. (2)

8. Antimicrobianos peptídicos.

Se denomina a de esta forma a los antimicrobianos polipeptídicos y glucopéptidos que a continuación se nombran.

8.1 Antimicrobianos polipeptídicos.

Con esta denominación se describen cuatro antibióticos de espectro reducido y predominantemente bactericidas que químicamente son todos péptidos o polipéptidos cíclicos a excepción, la polimixina, colistina y bacitracina. Los antibióticos polipeptídicos proceden todos de bacterias, siendo los principales:

- a) La bacitracina que es producida por la cepa Traci-1 de *Bacillus subtilis* aislada en 1943, todos estos antibióticos se obtienen por fermentación.
- b) La polimixina que es el nombre general de un grupo de antibióticos obtenidos de diversas cepas de *Bacillus polymyxa*, existiendo 5 polimixinas principales A,B,C,D,E, pero la única utilizada es la polimixina B. (30)

8.2 Antibióticos glucopéptidos.

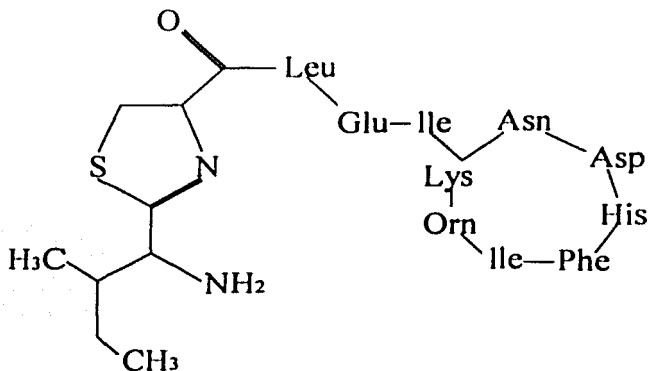
Como su nombre lo indica están constituidos químicamente por carbohidratos y polipéptidos y su exponente principal es la vancomicina, antibiótico de espectro reducido y de acción predominante bactericida. La vancomicina se obtiene de cultivos de *Streptomyces orientalis* y se utiliza como clorhidrato (1)

La teicoplanina es un antibiótico glucopeptídico, cuyo nombre deriva del hongo productor *Actinoplanes teichomyceticus*. Las perspectivas

terapéuticas son de interés clínico en las infecciones causadas por bacterias grampositivas. (22)

8.3 Bacitracina.

Las bacitracinas son un grupo de antibióticos polipéptidos y se han hallado componentes múltiples en más productos comerciales, el componente principal es la bacitracina A y su fórmula estructural es la siguiente(figura 7). (29)



Bacitracina

Figura 7.- Estructura química de la Bacitracina

8.3.1 Química.

El antibiótico consiste de 3 compuestos separados bacitracina A, B y C; la bacitracina A es constituyente mayor. La bacitracina tiene una potencia de no menos de 40 unidades de bacitracina actividad por gramo, cuando es destinado a uso parenteral, esta tiene una potencia de no menos de 50 unidades de bacitracina por mg.

Es un polvo higroscópico que va de blanco a color ante pálido, inoloro, es libremente soluble en agua y alcohol; parcialmente insoluble en cloroformo y en éter. Las soluciones que contienen 10 000 unidades por mL tienen un pH de 5.5 a 7.5, la bacitracina es precipitada de soluciones e

inactivada por sales de muchos de los metales pesados rápidamente a temperatura ambiente. (45),(17)

8.3.2 Mecanismo de acción.

La bacitracina puede ser bactericida o bacterioestático en acción, esto es dependiendo de la concentración del fármaco alcanzada en el sitio de la infección y la susceptibilidad del organismo infectante.

La bacitracina inhibe la síntesis de la pared celular previniendo la incorporación de aminoácidos y nucleótidos dentro de la pared celular, el fármaco probablemente interfiere en el lapso final de la desfosforilación cíclico acarreador, y de esta manera la bacitracina previene la transferencia del mucopéptido a el crecimiento de la pared celular. La bacitracina también daña la membrana plasmática y en contraste con las penicilinas esta es activa contra protoplastos. (45)

8.3.3 Mecanismo de resistencia.

En bacterias susceptibles el desarrollo de resistencia a bacitracina rara vez ocurre, si esto sucede esta resistencia surge lentamente. Un número creciente de estafilococos incluyendo los estafilococos resistente a penicilina G son resistentes a bacitracina. Por otro lado bacitracina no exhibe resistencia cruzada con ningún otro antibiótico. (3)

8.3.4 Farmacocinética.

La bacitracina es principalmente usada en tratamientos tópicos de infecciones debidas a organismo susceptibles. Por lo que bacitracina no es administrada por vía oral debido a que no es absorbida en el tracto gastrointestinal, tampoco es absorbida en el tracto pleural y sinovial.

Cuando se administra por vía IM es rápidamente absorbida, la concentración máxima en suero ocurre después de 1-2 horas y además cantidades detectables de bacitracina están presentes en el suero después de 6-8 horas de haber sido administrada la inyección, cabe mencionar que esto se presenta en pacientes con una función renal normal. El fármaco es distribuido ampliamente en todos los órganos del organismo y esta presente en fluidos pleural y ascítico. Del 10-40% de la dosis es excretada lentamente por filtración glomerular y aparece en la orina dentro de las 24 horas siguientes. (45)

8.3.5 Indicaciones y dosis.

Microorganismos grampositivos sensibles a bacitracina a 0.1u/mL.
Neisseria, H. influenzae, Treponema pallidum.

Microorganismo resistentes a bacitracina.
Enterobacteriaceae, Pseudomonas, especies de Candida y Nocardia.

En adultos la dosis es la calculada para la administración via IM 10 000-25 000 unidades cada 6 horas. La dosis total diaria no debe exceder 100 000 unidades y la cantidad por dosis no debe exceder 25,000 unidades.

En niños la dosis IM para infantes que pesen menos de 2.5 Kg es de 900 unidades/Kg diaria dividida de 2-3 dosis. Los infantes que pesen más de 2.5 Kg. podrian recibir 1000 unidades/Kg diarios administrados en 2 o 3 dosis. (26),(45)

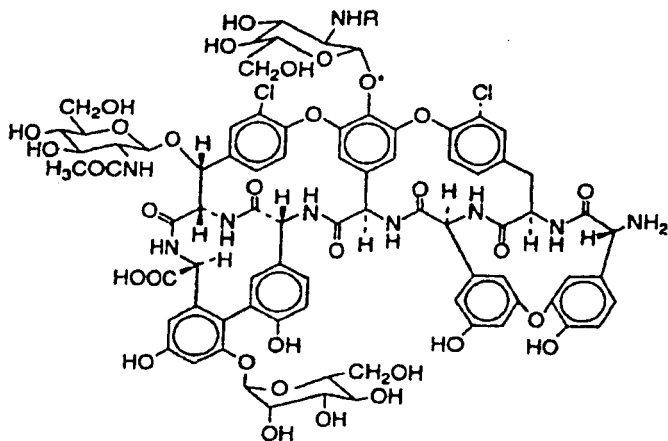
8.4 Teicoplanina.

Es un antibiótico del grupo glucopéptido, cuyo nombre deriva del hongo productor *Actinoplanes teichomyceticus*. Las perspectivas terapéuticas son de interés clínico en las infecciones causadas por bacterias grampositivas. (22)

8.4.1 Química.

La teicoplanina es una mezcla de 6 compuestos muy similares uno de ellos posee un hidrógeno terminal en el oxígeno, cinco compuestos poseen un sustitutivo R en cada ácido decanoico [n-8-metil-9-metil,-4-] o un ácido nanoico [8-metil]. (30)

Las diferencias en la estructura química (figura 8) de este antibiótico en relación con la vancomicina se le confiere una mayor liposolubilidad y en consecuencia una mejor penetración tisular.



Teicoplanina

Figura 8.- Estructura química de la Teicoplanina

8.4.2 Mecanismo de acción.

La teicoplanina inhibe la síntesis de la pared celular y es activa únicamente contra bacterias grampositivas, interfiere en la síntesis por la unión en la terminación D-Ala-D-Ala del péptidoglicano o precursores del péptidoglicano, provocando el bloqueo de la polimerización del glicopéptido. (3)

8.4.3 Mecanismo de resistencia.

No se han dilucidado los mecanismos de resistencia a este antibiótico en cepas de estafilococos, pero pueden surgir durante un ciclo terapéutico en una cepa que es sensible (Kaatz y col., 1990). El fenotipo Van A de enterococos resistentes a vancomicina también es el que gobierna la resistencia a la teicoplanina, y el mecanismo es el mismo en ambos fármacos: la alteración de puntos "blancos" en la pared celular, como el glicopéptido que no se liga. Cepas de enterococos con resistencia de tipo Van B suelen ser sensibles a la teicoplanina porque ésta al parecer no induce las enzimas que causan la alteración de la pared celular. Las cepas

de enterococos Van C que en términos generales no son patógenas para el ser humano, si son sensibles a la teicoplanina. (30),(15)

Su actividad se limita a bacterias grampositivas siendo muy sensibles los estreptococos (*pneumoniae*, *pyogenes*, *viridians*), *S. aureus* (incluso los resistentes a meticilina) y *S. epidermidis*, aunque algunas cepas de este último y *S. haemolyticus* son relativamente resistentes a la teicoplanina y sensibles a la vancomicina. (4)

8.4.4 Farmacocinética.

La teicoplanina no se absorbe por vía oral pero puede administrarse por vía IM, puesto que no produce el intenso dolor que aparece con la vancomicina. En general se utiliza por vía IV, se une en un 90% a la albúmina plasmática y a los tejidos siendo su vida media en la fase terminal de 87 horas. Aproximadamente el 80% de una dosis de teicoplanina marcada administrada se recupera en orina y el 3% en heces al cabo de unos 16 días, excretándose el 20-30% de una dosis IV en las primeras 24 horas. Se elimina casi completamente por filtración glomerular, debiéndose ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal de acuerdo con el aclaramiento de creatinina. (4)

Por ejemplo cuando a un individuo se le administran 440 mg por vía IV, la concentración máxima es de 3.5 µg por mL tomando un período de 49 horas de estudio, estas concentraciones se obtienen después de 2-3 horas, el tiempo de vida media es de 34.5 horas, 25% de la dosis fue excretada en un tiempo de 24 horas y el 48% dentro de 96 horas. (11)

Nota: es posible usar una dosis al día para tratar casi todas las infecciones, gracias a la vida media sérica prolongada, es recomendable ajustar la dosis de teicoplanina en insuficiencia renal por referencia a su vida media. (30),(16)

8.4.5 Indicaciones y dosis.

- La teicoplanina se ha utilizado para tratar diversas infecciones como osteomielitis y endocarditis causadas por estafilococos, estreptococos y enterococos resistentes o sensibles a la meticilina.
- La eficacia de teicoplanina contra *S. aureus* puede mejorar si se agrega un aminoglucósido (1 mg/kg de peso de gentamicina cada 8 horas en personas con función renal normal), para obtener un efecto sinérgico.
- La teicoplanina presenta un eficaz régimen en una sola dosis diaria en individuos con osteomielitis estreptocócica o endocarditis.

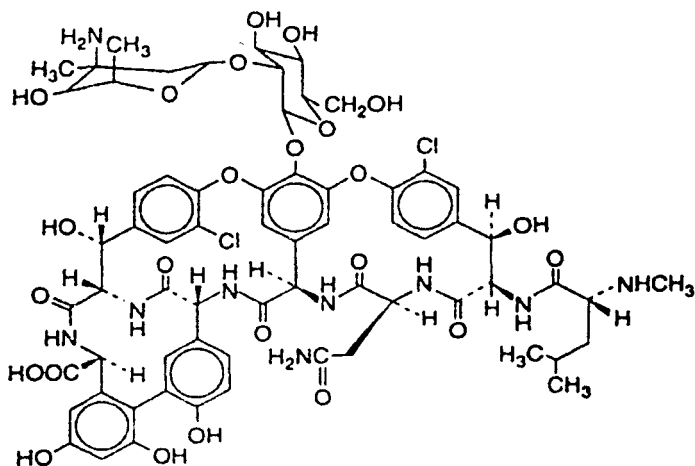
- Este es uno de los antibióticos más activos contra enterococos. (12)

Dosis: La vida media de este fármaco permite administrarlo una sola vez por día en cantidad de 200-400mg. Para infecciones graves pueden ser necesarios más de 400 mg. por día, la inyección se efectúa por vía IV en 30 minutos. En niños de 2 a 12 años de edad se emplea a razón de 6-10 mg/kg/día y en neonatos a razón de 6mg/kg/día. (22),(12)

8.5 Vancomicina.

La vancomicina es un antibiótico producido por *Streptococcus orientales*, el antibiótico fue purificado y tiempo después de su descubrimiento se encontraron sus propiedades antimicrobianas (McCormick y col. 1956), estructuralmente es un glucopeptido, emparentado con teicoplanina. (45)

La vancomicina es un glucopeptido tricíclico complejo e infrecuente, con una masa molecular aproximada de 1500 Da. su fórmula estructural fue identificada gracias al análisis radiográfico y es la siguiente. (17)



Vancomicina

Figura 9.- Estructura química de la Vancomicina

8.5.1 Química.

La vancomicina no está relacionada estructuralmente a otros antibióticos disponibles comercialmente, la vancomicina está comercializada como una sal de hidroclorehidrato, sin embargo la potencia del hidroclorehidrato de vancomicina disponible comercialmente está expresado en términos de vancomicina. El hidroclorehidrato de vancomicina se presenta como un polvo fácil de disolver de color café claro, con sabor amargo, de hecho el fármaco es soluble en agua e insoluble en alcohol. En una solución del 5% de hidroclorehidrato de vancomicina tiene un pH de 2.5-4.5. (45)

La vancomicina cuando es reconstituida con agua estéril para inyección, es estable por dos semanas a temperatura ambiente; el fabricante establece que las inyecciones reconstituidas podrían ser almacenadas por 96 horas de 2-8°C sin pérdida sustancial de potencia. (45),(52)

La inyección de vancomicina se ha encontrado ser físicamente incompatible con muchos fármacos (inyecciones alcalinas especialmente), pero la incompatibilidad depende de varios factores, concentraciones del fármaco, diluyentes específicos usados, pH resultante, temperatura. (45)

8.5.2 Mecanismo de acción.

La vancomicina inhibe la síntesis de la pared celular en bacterias sensibles al unirse con las terminaciones D-alanil-D-alanina de alta afinidad de las unidades precursoras parietales y daña secundariamente a la membrana citoplasmática. El magnesio, manganeso, calcio y hierro estos iones reducen el grado de absorción de la vancomicina a la pared celular, cabe mencionar que in vivo la importancia de esta interacción es desconocida. (30)

La vancomicina se liga con gran avidéz a la terminación D-alanil-D-alanina en las unidades precursoras de la pared de la bacteria; inhibe la liberación de la unidad "anabólica" desde el portador y de este modo impide la síntesis del péptidoglicano. El complejo formado impide la transglucosilación del disacárido peptídico precursor y la cadena de péptidoglicano, en consecuencia se acumulan precursores en el citoplasma y en la membrana citoplasmática unidos al lípido transportador. La vancomicina no penetra al citoplasma y sólo interactúa con el extremo terminal del péptido cuando el precursor es trastocado por el lípido transportador hacia la región externa de la membrana citoplasmática,

además de impedir la transglicosilación, inhibe la transpeptidación de estos precursores al bloquear el sitio de ataque de las transpeptidasas y carboxipeptidasas. (17)

8.5.3 Mecanismo de resistencia.

La resistencia de los enterococos a la vancomicina se debe la expresión de una enzima peculiar que modifica al precursor de la pared celular al grado de que no se une más a la vancomicina. (29)

Se han descrito 3 tipos de resistencia a la vancomicina. El fenotipo Van A que confiere resistencia a teicoplanina y vancomicina, el rezago es inducible y se ha identificado en *E. faecium* y *E. faecalis*. El fenotipo Van B tiende a mostrar un nivel menor de resistencia y se ha identificado también en los dos microorganismos mencionados anteriormente, El fenotipo Van C es el menos importante en la clínica y aunque no sea definido con exactitud confiere resistencia únicamente a la vancomicina, es de tipo constitutivo y no se encuentra en especie alguna de enterococos, excepto *E. faecalis* y *E. faecium*. (28)

En resumen podemos decir que la resistencia de los microorganismos a la vancomicina se debe al reemplazo en el pentapéptido de la D-Ala terminal por D-Lactato, esta sustitución produce una muy marcada disminución de la afinidad entre la vancomicina y la región D-Ala-D-Lac, y no afecta a la transglicosilación ni a la transpeptidación, esta resistencia esta codificada en transposones, el más conocido es el Tn1546 de enterococos. (17)

8.5.4 Farmacocinética.

Este antimicrobiano se absorbe muy deficientemente en el tracto gastrointestinal y sólo se administra por vía endovenosa, alcanzando concentraciones plasmáticas de 15-30 µg/ml (dosis intravenosa 1 g) rápidamente, después de un lapso de una o dos horas de tener venoclisis, el fármaco tiene una vida media plasmática de casi seis horas y 55% de la vancomicina se liga a proteínas plasmáticas. El fármaco aparece distribuido en diversos líquidos corporales incluyendo LCR, cuando las meninges están inflamadas, bilis, en líquidos pleural, pericardio, sinovial y ascítico. Si la función renal presenta algún daño, pueden acumularse cifras peligrosamente grandes capaces de causar ototoxicidad y en tales circunstancias habrá que hacer ajustes de las dosis. (52)

La vancomicina es excretada por los riñones, primeramente por filtración glomerular cerca del 90% de la dosis es excretada en orina dentro de las 24 horas siguientes. Cuando la vancomicina es administrada por vía parenteral es excretada principalmente por filtración glomerular más del 80% de una dosis IV es excretada dentro de 24 horas. Por otro lado cuando es administrada vía oral principalmente es excretada por heces fecales. (45),(30),(17)

8.5.5 Indicaciones y dosis.

Local – oral es indicada en el tratamiento de diarrea o colitis causada por *Clostridium difficile*, esta también indicada en el tratamiento de colitis pseudomembranosa causada por *C. difficile*.

- Enterocolitis estafilococcal.
- Colitis (asociado a tratamiento con antibióticos).
- Diarrea (asociada a tratamiento con antibióticos).
- Por administración IV esta indicada en infecciones de huesos y coyunturas, también incluye la osteomielitis y septicemia causada por especies estafilococos incluyendo cepas meticilina resistentes.
- Endocarditis bacteriana, la vancomicina esta indicada como primera elección en pacientes alérgicos con válvula prostática cardiaca y otras enfermedades del corazón válvular adquirida.
- Erysipelotris
- Abscesos cerebrales
- Meningitis, estafilococcal y estreptococcal.
- Infecciones preoperatorias.

La vancomicina no es eficiente contra la mayoría de los microorganismo gramnegativos especies de *Mycobacterium*, especies de bacteroides, especies de *Rickettsia*, especies de *Chlamydia* y hongos. (3)

La dosis en adultos es de 30mg/Kg/día en fracciones que se aplican cada 6-12 horas, el régimen anterior producirá una concentración promedio en estado estable de 15µg/ml en individuos con función renal normal.

En niños, se aplican los siguientes planes posológicos: en neonatos en la primera semana de vida, 15mg/Kg cada 12 horas; en neonatos de 8 a 30 días de edad, 15 mg/Kg de peso cada 8 horas; en lactantes y niños, 10mg/Kg de peso cada seis horas se necesita cambiar la dosis en personas con deficiente función renal.

La vancomicina puede administrarse por vía oral a personas con colitis pseudomembranosa, las dosis para adultos es de 125-250mg cada seis horas; las dosis diaria total par niños es de 40mg/Kg de peso en tres o cuatro dosis. (12)

8.6 Polimixinas.

Las polimixinas descubiertas en 1947 son un grupo de antibióticos muy similares elaborados por diversas cepas de *Bacillus polymyxa*, un bacilo anaerobio esporógeno presente en la tierra.

Las plomixinas forman un grupo de polipéptidos básicos con un peso molecular de unos 1.1 KD, aunque se han aislado varios, solo se utilizan la polimixina B y la polimixina E (colistina) porque su indice terapéutico es más favorable. (4)

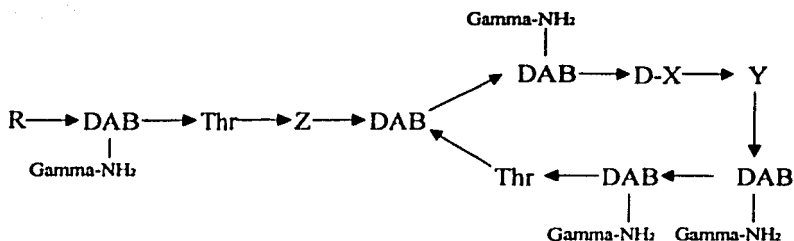
8.6.1 Polimixina B

8.6.1.1 Química

La polimixina B es uno de los varios antibióticos derivados de las cepas de *B. Polymyxa*, está formada a su vez por dos sustancias, la polimixina B₁ y la polimixina B₂, estas están constituidas por 11 aminoácidos que forman un anillo o ciclo con una cadena lateral, conformada por un ácido graso, que es el ácido 6-metiloctanoico en la polimixina B₁ y es el ácido 6-metilheptanoico en la polimixina B₂; su peso molecular es de alrededor de 1000 Da.

El sulfato de polimixina B se presenta como un polvo higroscópico de color café claro, el cual es inoloro y tiene un sabor ligero, es muy soluble en agua, en 0.9% en inyección de cloruro de sodio y ligeramente soluble en alcohol. El sulfato de polimixina B contiene no menos de 6000 unidades de polimixina B activa por mg. calculados en bases secas y cada mg. de polimixina B es equivalente a 10 000 unidades de polimixina B activa. Soluciones acuosas de polimixina B sulfato tienen pH de 5-7.5. (45)

La polimixina B sulfato es inactiva en soluciones fuertes ácidas o alcalinas, es químicamente no compatible con muchos fármacos incluyendo anfotericina B, cefalotina sódica, cloranfenicol, clorotiazida sódica, heparina sódica, penicilinas y tetraciclinas. La polimixina B sulfato en solución no es compatible con las sales de calcio y magnesio. (17)



Polimixina B₁: R = (+)-6-metiloctanoil

Polimixina B₂: R = 6-metileptanoil

DAB = ácido- α , γ -diaminobutírico

Polimixina B

Figura 10.- Estructura química de la Polimixina B

8.6.1.2 Mecanismo de acción.

La polimixina es un polipéptido catiónico y básico que actúa solamente sobre bacterias gramnegativas contiene una cola liposoluble que se une a los fosfolípidos de la membrana y una cabeza hidrofílica. Se comportan como detergentes catiónicos que desorganizan la superficie externa de la membrana celular modificando sus propiedades osmóticas por alteración de los sistemas de transporte activo y la barrera de permeabilidad selectiva. (45)

Al transformarse la permeabilidad de la membrana esta ya no actúa como barrera y la célula pierde sus elementos nutritivos incluyendo aminoácidos, iones inorgánicos, purinas y pirimidinas, lo que altera su metabolismo además de los sistemas enzimáticos vitales de la membrana, todo lo que conduce a la muerte por lisis celular. (17),(1)

8.6.1.3 Mecanismo de resistencia.

No es muy frecuentemente, pero la bacteria desarrolla lentamente varios grados de resistencia a la polimixina B. Hay una resistencia completa cruzada entre derivados de colistina y polimixina B, pero no hay reportes que hayan sido publicados sobre resistencia cruzada entre las polimixinas y otros antibióticos. (16)

8.6.1.4 Farmacocinética.

No se absorbe en el tracto gastrointestinal del adulto, aunque lo hacen en el prematuro y el recién nacido, quienes absorben arriba del 10% de la dosis. Después de una administración IM de polimixina B en adultos con una función renal normal, se detectan cantidades del fármaco presentes en suero pasadas las 12 hrs.

Después de 12 hrs. de haber administrado via IM polimixina B encontramos cantidades del fármaco, esto ocurre en pacientes con una función renal normal.

La polimixina B no parece ser absorbida en forma apreciable en las mucosas, piel intacta o desnuda.

El fármaco se distribuye en todos los tejidos del cuerpo, no atraviesa la barrera hematoencefálica no pasa con facilidad a los líquidos pleurales o sinoviales y no cruza la placenta. El tiempo de vida media del fármaco está reportado de 4-6 hrs. en pacientes con función renal normal. Aproximadamente 60% de una dosis es excretada sin cambio dentro de la orina por filtración glomerular, la información sobre el 40% restante de la dosis es insuficiente para saber su destino, la excreción del fármaco continúa por 24 a 72 hrs. después de la última dosis administrada. Los niños excretan el fármaco más rápido que los adultos; del 40-60% de una dosis administrada es excretada dentro de las siguientes 8 hrs. en la orina. (30)

8.6.1.5 Indicaciones y dosis.

Infecciones graves de vías urinarias o septicemias por *Pseudomonas aeruginosa* sensibles o cuando otros antibióticos son ineficaces o están contraindicados; bacteriemia por *Enterobacter aerogenes* y *Klebsiella pneumoniae* sensibles; o infecciones agudas de vías urinarias producidas por *Escherichia coli*:

Adultos y niños: 15 000 a 25 000 unidades/kg/día en venoclisis, divididas en dosis cada 12 hrs.; o 25 000 a 30 000 unidades/kg/día, divididas en dosis cada 4 a 8 hrs. La inyección IM no es aconsejable por el intenso dolor que causa en el sitio de inyección.

Meningitis por *P. aeruginosa* sensible o *Haemophilus influenzae* cuando otros antibióticos son ineficaces o están contraindicados:

Adultos y niños mayores de dos años: 50 000 unidades por vía intratecal 1 vez al día por 3 a 4 días, a continuación 50 000 unidades cada tercer día, por 2 semanas cuando menos, después de que las pruebas del cultivo de LCR son negativas y la glucosa en el líquido es normal.

Niños menores de dos años: 20 000 unidades por vía intratecal 1 vez al día por 3 a 4 días; a continuación 25 000 unidades en días alternos, por dos semanas cuando menos, después de que las pruebas del LCR son negativas y la glucosa en el líquido es normal. (12)

9. Otros antimicrobianos.

9.1 Cicloserina.

Es un antibiótico de amplio espectro, producido en cultivos de *Streptomyces garyphalus* y del *Streptomyces lavendulae*, actinomicetas extraídas del suelo. La cicloserina se prepara sintéticamente, su peso molecular es muy bajo 102 lo que le otorga amplísima difusibilidad orgánica, a continuación se presenta su estructura química (figura 11). (17)

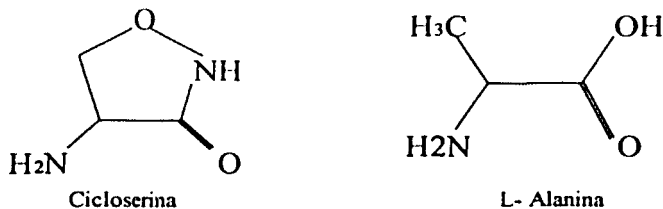


Figura 11.- Estructura química de la Cicloserina y la L-Alanina

9.1.1 Química.

La estructura química deriva de la isoxazolidina; debe observarse la presencia de un carbono asimétrico que le da lugar a estereoisomeria, siendo el isómero D del producto natural utilizado se encuentra en dos formas en equilibrio, la cetónica y la enólica.(1)

La cicloserina es producida sintéticamente el fármaco es un análogo estructural a el aminoácido D-alanina. La cicloserina se presenta como un polvo cristalino de color blanco a amarillo claro, de olor ligero y soluble en agua, las soluciones de cicloserina contienen 100 mg/mL y tienen un pH de 5.5-6.5.

La cicloserina se deteriora rápidamente si absorbe agua y es destruida a pHs neutros y ácidos, por lo que se recomienda almacenar las cápsulas de cicloserina entre 15-30°C. (45)

9.1.2 Mecanismo de acción.

La cicloserina podría ser un bacterioestático o bactericida en acción, depende de la concentración del fármaco liberado en el sitio de infección y de la susceptibilidad del organismo infectado.

En la formación del péptidoglicano o mucopéptido se forma la pared celular, se produce la unión de la cadena que termina en L-lisina con dos moléculas de D-alanina, lo que se realiza por la enzima sintetasa, que es fijada e inhibida por la cicloserina, debido a su semejanza estructural con la D-alanina. (45)

Podemos entender el mecanismo de manera más sencilla, podemos decir que la cicloserina inhibe la transformación de la L-Alanina en D-Alanina, a causa de su similitud estructural con la D-Alanina, también inhibe la formación del dipéptido D-alanil-D-alanina, al faltar este dipéptido terminal se acumula el precursor incompleto de la pared celular y los polímeros de mureína no se pueden entrelazar mediante cadenas peptídicas. (17)

9.1.3 Mecanismo de resistencia.

En cuanto a la resistencia bacteriana su mecanismo consiste en el aumento de la formación de racemasa y sintetasa por los microorganismo mutantes resistentes, de manera que se sobre pone a la acción de cicloserina.

La resistencia natural o adquirida a cicloserina ha sido demostrada *in vitro* e *in vivo* en cepas de *M. tuberculosis*. Cuando la cicloserina es combinada con otros agentes antituberculosos en el tratamiento de la enfermedad, emergen cepas resistentes que podrían postergarse o

prevenirse, no hay evidencia de resistencia cruzada entre cicloserina y otros agentes antituberculosos actualmente disponibles. (45),(31)

9.1.4 Farmacocinética.

La cicloserina se absorbe perfectamente por todas las vías incluyendo la digestiva, realizándose la absorción en el estómago y el intestino. Con una dosis de 250 mg., el nivel sanguíneo máximo se produce a las 4 horas y es de 2µg/ml, pero con la administración continua de 250 mg. cada 12 horas se alcanzan concentraciones de 20µg/ml suficientes para ejercer las acciones terapéuticas. (1)

La cicloserina se distribuye por todos los órganos, tejidos y fluidos incluyendo los pulmones, fluido ascítico, fluido pleural y fluido sinovial en concentraciones aproximadamente iguales a las encontradas en plasma sanguíneo, también cicloserina es distribuida dentro de la bilis, esputo y tejido linfático, de un 50 a un 80% de la concentración es alcanzada en LCR en pacientes con las meninges normales, y de un 80 a un 100% la alcanzan pacientes con las meninges inflamadas. La cicloserina no es unida a proteínas en plasma, la distribución se da en leche materna y con gran facilidad cruza placenta y se distribuye en líquido amniótico. (29)

La vida media en plasma de cicloserina es aproximadamente de 10 horas en pacientes con función renal normal, el tiempo de vida media se prolonga en pacientes con daño renal. Del 60-70% de una dosis oral de cicloserina es excretada sin cambio en orina por filtración glomerular dentro de 72 horas, el máximo rango de excreción se presenta durante las primeras 2-6 horas, aproximadamente 50% de estas dosis es eliminada dentro de 12 horas. (45)

9.1.5 Indicaciones y dosis.

- La cicloserina dada su toxicidad y su potencia no muy importante, se emplea como droga subsidiaria cuando el bacilo tuberculoso se ha hecho resistente a otras drogas más potentes y menos tóxicas, en retratamientos. Este antibiótico nunca ha de utilizarse solo sino asociado a otros agentes antituberculosos que no hayan producido resistencia hasta entonces, el tratamiento debe efectuarse con el paciente hospitalizado bajo estricta vigilancia médica, siendo conveniente la determinación de los niveles sanguíneos del fármaco, que no han de llegar a 30µg/ml. Dada la toxicidad de la cicloserina este debe ser un fármaco de segunda línea para el retratamiento de la tuberculosis y casi uno de los últimos recursos. (1),(56)

- La cicloserina ha sido utilizada en el tratamiento de infecciones urinarias graves causadas por bacterias susceptibles principalmente *E.coli* o *Enterobacter*, sin embargo, cicloserina es menos efectiva que otros fármacos en el tratamiento de infecciones del tracto urinario causadas por bacterias grampositivas y gramnegativas, y el fármaco no debe ser usado en estas infecciones solamente cuando otras alternativas más efectivas y menos tóxicas están contraindicadas y la susceptibilidad del organismo a cicloserina ha sido demostrada. (45),(1)

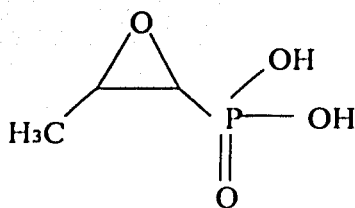
Dosis en adultos: inicialmente, 250mg por vía PO cada 12 horas, durante 2 semanas; a continuación, si las concentraciones sanguíneas son menores de 25 a 30µg/ml y no hay signos clínicos de intoxicación la dosis se incrementa a 250mg PO cada 8 horas por 2 semanas. Si aún no se han logrado las concentraciones sanguíneas óptimas y no hay signos clínicos de intoxicación, entonces la dosis se aumenta a 250mg por vía PO cada 6 horas. Dosis máxima 1g/día. (12)

9.2 Fosfomicina.

9.2.1 Química.

La fosfomicina es un antibiótico que es producido por el *Streptomyces fradiae*, *Streptomyces viridochromogenes* y *Streptomyces wedmorensis*, actinomicetas aisladas del suelo, pero actualmente se producen por síntesis química.

Desde el punto de vista químico la fosfomicina posee una estructura rara (figura 12), distinta a todos los demás antibióticos, pues posee un anillo epóxido responsable de la acción antibacteriana y es fosforado con unión directa entre el carbono y el fósforo. La fosfomicina es un ácido y se emplea como una sal sódica (soluble) y cálcica (insoluble) (Veramina). (17),(1)



Fosfomicina

Figura 12.- Estructura química de la Fosfomicina

9.2.2 Mecanismo de acción.

Su acción es bactericida y consiste en bloquear el primer paso de la síntesis de la pared bacteriana. Presenta analogía estructural con el fosfoenolpiruvato (PEP), elemento que debe asociarse con la N-acetilglucosamina para formar la UDP-N-acetilglucosamina piruvato y posteriormente, UDP-N-acetilmurámico, constituyente del nucleótido de Park que a sus vez es parte esencial del mucopéptido que forma la pared celular bacteriana. En realidad, la inhibición recae sobre la enzima piruviltransferasa que une la N-acetilglucosamina al ácido láctico.

Para poder actuar la fosfomicina ha de ser transportada al interior de la célula bacteriana, la penetración es mediante permeasas que generalmente transportan D-glucosa-6-fosfato y α -glicerofosfato. (4),(1)

9.2.3 Mecanismo de resistencia.

Se ha encontrado el desarrollo de resistencia a la fosfomicina por parte de algunos cocos grampositivos y especialmente bacilos gramnegativos, sobre todo *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, pero de todos modos esta resistencia no es importante in vivo y tampoco existe resistencia cruzada con otros antibióticos

Se cree que la resistencia a la fosfomicina es de naturaleza extracromosómica y se produce por plasmidios que transmiten dicha resistencia. (1)

9.2.4 Farmacocinética.

La fosfomicina se absorbe en el tracto digestivo, no en gran proporción apenas de un 30 a 40% de la dosis. Por vía oral los niveles sanguíneos máximos son de 3 a 7 $\mu\text{g/ml}$ estos niveles son alcanzados a las 2 horas de administrada la dosis y se conservan los niveles sanguíneos por más de 8 horas. Por vía intramuscular la absorción es rápida el pico hemático se produce a la hora y es de 10 a 45 $\mu\text{g/ml}$ según la dosis, mientras que la vía intravenosa puede dar una concentración de 100 $\mu\text{g/ml}$.

En la sangre la fosfomicina no se encuentra prácticamente combinada con las proteínas plasmáticas y su volumen de distribución es de alrededor de 0.4 l/kg lo que indica una distribución en los líquidos intra y extracelular. Así es que el fármaco se distribuye por todos los órganos y pasa al líquido cefalorraquídeo, sobre todo cuando existe meningitis, también llega a el feto y líquido amniótico. Se elimina casi entera y velozmente por riñón, por mecanismos de filtración concentrándose en orina (300-500 $\mu\text{g/ml}$) después de una dosis oral. (1),(4)

9.2.5 Indicaciones y dosis.

La principal aplicación terapéutica es en las infecciones urinarias por gérmenes sensibles. Por vía parenteral puede ser alternativa en infecciones de otros órganos, pero debe tenerse en cuenta la facilidad con que pueden aparecer resistencias en un régimen de monoterapia. La dosis por vía IM es de 1g cada 8 horas, por vía oral la dosis es de 500mg cada 6 horas y por vía IV de 2-4g cada 6-8 horas. (12)

10. Antimicrobianos que alteran la permeabilidad de la membrana celular.

En esta segunda parte se hablará sobre aquellos antimicrobianos que por medio de su mecanismo de acción alteran la permeabilidad de la membrana celular, denominados en su mayoría antimicóticos exceptuando a la polimixina B aunque su mecanismo de acción es la alteración de la permeabilidad de la membrana, su acción la ejerce sobre algunas bacterias que son susceptibles y esta se encuentra dentro del grupo de antimicrobianos polipeptídicos mencionados anteriormente

Las micosis o infecciones por hongos han sido divididas por costumbre en dos clases:

- a) Micosis superficiales, dermatomicosis o dermatofitosis que afectan la piel
- b) Micosis profundas o sistémicas, que afectan diversos órganos internos. (28)

En consecuencia se dividen los antimicóticos en dos grandes categorías que corresponden a las clases mencionadas, es decir los que poseen actividad simétrica y los de aplicación local, aunque la diferenciación se ha vuelto arbitraria. Por ejemplo, los antimicóticos de tipo imidazol, triazol y polieno pueden utilizarse por vía sistémica y local y en forma similar, muchas micosis superficiales pueden ser tratadas con medidas sistémicas o locales. (30)

Dentro de los antimicrobianos que alteran la permeabilidad de la membrana celular tenemos:

- 1) Antimicrobianos Poliénicos: Anfotericina B y Nistatina
- 2) Imidazoles: Miconazol y Ketoconazol
- 3) Triazoles: Fluconazol

10.1 Antibacterianos poliénicos.

Con esta denominación se estudian dos antibióticos antimicóticos de espectro reducido, la nistatina y la anfotericina B; que se caracterizan químicamente por poseer varios enlaces etilénicos, es decir, que son antibióticos poliénicos y que son activos en las micosis profundas o sistémicas principalmente. (1)

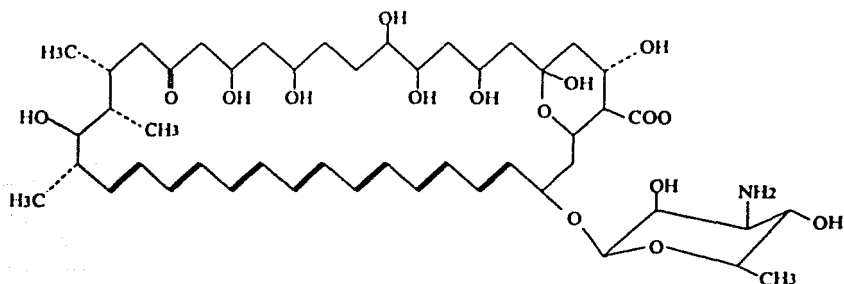
Se acepta que los antibióticos poliénicos actúan sobre la membrana celular de los hongos produciendo un aumento de la permeabilidad de la misma, con escape de los elementos vitales del interior de la célula como el potasio y sustancias orgánicas de moléculas pequeñas, como aminoácidos y purinas, con lo que transforma el metabolismo y funciones celulares vitales. Se ha demostrado que la unión de los antibióticos poliénicos con la membrana celular se efectúa con los esteroides de la misma, que existen en los hongos y en las células animales, para los cuales dichos antibióticos son tóxicos, no así para el caso de las bacterias cuya membrana no posee esteroides y no son susceptibles a los antibióticos poliénicos. (1),(23)

10.2 Anfotericina B.

La anfotericina B es un antibiótico antimicótico producido por *Streptomyces nodosus*.

10.2.1 Química.

El fármaco es un macrólido polieno anfotérico, el cual se presenta como un polvo amarillo - anaranjado, inoloro e insoluble en agua y en alcohol anhidro, cada mg. de anfotericina B contiene no menos de 750 mg. de fármaco anhidro y anfotericina A (un contaminante de anfotericina B), este podría presentarse en una concentración de no menos del 5%, a continuación se presenta su estructura. (45),(17)



Anfotericina B

Figura 13 Estructura química de la Anfotericina B

Debido a que la anfotericina B es anfotérica, esta puede formar sales en medios ácidos o básicos, aunque las sales son más solubles en agua, estas tienen menos actividad antimicótica. La anfotericina B para inyección está comercialmente disponible como un polvo amarillento, estéril, buferizado y liofilizado el cual contiene desoxicolato sódico como agente solubilizante.

El polvo de anfotericina B para inyección debe ser reconstituido solamente con agua estéril porque la precipitación puede ocurrir si las soluciones contienen cloruro de sodio o agentes bacterioestáticos tales como benzil alcohol, las preparaciones reconstituidas deben ser protegidas de la luz y son estables por 24 hrs. a temperatura ambiente o una semana cuando es refrigerado de 2-8 °C. (45)

10.2.2 Mecanismo de acción.

La anfotericina B es usualmente fungiestático en acción en concentraciones obtenidas clínicamente, pero podría ser fungicidas en concentraciones altas y contra muchos organismos susceptibles. La anfotericina B ejerce su actividad antimicótica por la unión a esteroides en la membrana celular del hongo, el fármaco no es activo contra organismos que no contienen esteroides en sus membranas celulares, como un resultado de esta unión la membrana celular no es capaz de funcionar como una barrera selectiva, el potasio y otros constituyentes celulares son perdidos.

La unión selectiva de anfotericina B a esteroides también cuenta para varios aspectos de la toxicidad del fármaco. Algunas células mamíferas (tales como ciertas células del riñón y células eritrocitarias) que contienen esteroides (enlaces para anfotericina B) por lo tanto estas células están sujetas a alteraciones en la permeabilidad celular. En concentraciones terapéuticas usuales de anfotericina B, no parece hemolizar eritrocitos maduros y la anemia observada con terapia por vía IV de anfotericina B podría resultar de la acción del fármaco sobre células eritropoyéticas activamente metabolizándolas y dividiéndolas. (30)

10.2.3 Mecanismo de resistencia.

Se ha adquirido la resistencia en vivo de *Coccidioides immitis* y algunas especies de *Candida*, pero no hay evidencia clínica substancial de resistencia adquirida a la anfotericina B. Los hongos resistentes a la anfotericina B son también frecuentemente resistentes a otros antimicrobianos polienos. (30),(43)

10.2.4 Farmacocinética.

La anfotericina B es pobremente absorbida por el tracto gastrointestinal. La información sobre la distribución de la anfotericina B está limitada, aunque la distribución es aparentemente de multicompartmentos, se ha encontrado que el volumen de distribución del fármaco es de 4 L/kg, se han reportado bajas concentraciones del fármaco en humor acuoso, líquidos pleural, pericardio, peritoneal y sinovial esto sucede cuando es administrada por vía IV. Para lograr concentraciones fungiestáticas en LCR el fármaco debe ser usualmente administrado intratecalmente. La anfotericina B esta unida del 90 al 95% a proteínas de suero principalmente lipoproteínas. (26)

El destino metabólico de la anfotericina B en humanos no ha sido descrito. La vida promedio de eliminación de anfotericina B en pacientes cuya función renal es normal previa a la terapia, es de 24 hrs. después de las primeras 24 hrs. el índice al cual es eliminada la anfotericina B disminuye, se ha estimado que solo un 3% de la dosis total de anfotericina B es excretada sin cambio en orina. El fármaco puede ser detectado en sangre después de 4 semanas y en orina de 4 a 8 semanas finalizada la terapia. (45)

10.2.5 Indicaciones y dosis.

Esta indicada en infecciones micóticas generalizadas (histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, criptococosis, moniliiasis diseminadas, aspergilosis, fomicosis), meningitis: Dosis en adultos inicialmente, 1mg. en 250 mL de dextrosa al 5% en agua; la venoclisis se hace en 2 a 4 horas; o 0.25 mg/kg diariamente por venoclisis lenta en 6 horas.

Intratecal: 25µg/0.1 mL diluidos con 10 a 20 mL y administrados por barboteo 2 o 3 veces a la semana. La dosis inicial no deberá exceder de 100µg. (12)

10.3 Nistatina.

10.3.1 Química.

La nistatina es un antibiótico antimicótico producido por *Streptomyces noursei*. El fármaco es un macrolido polieno anfoterico el cual se presenta como un polvo higroscopico de color amarillo a café claro con un olor parecido al cereal, escasamente soluble en agua y muy poco soluble en alcohol. (35)

La nistatina se deteriora al exponerla al calor, luz, humedad o aire, las tabletas y suspensiones orales de nistatina deben ser almacenadas en contenedores herméticamente cerrados, resistentes a la luz a una temperatura de sitio (Ejemplo de 15 a 30° C) se debe evitar exponer las tabletas a temperaturas que excedan los 40°C y la congelación de la suspensión oral no se puede asegurar la preparación extemporánea de la suspensión oral por más de 90 días después de que el contenedor es abierto por primera vez, ya que la suspensión oral de nistatina preparada extemporáneamente no contiene un conservador, tales suspensiones deben ser usadas inmediatamente después de la preparación y no deben ser almacenadas (45)

10.3.2 Mecanismo de acción.

La nistatina ejerce una actividad antimicótica por la unión a esteroides en la membrana celular micótica o del hongo, el fármaco no es activo contra organismos (por ejemplo bacteria) que no contienen esteroides en su membrana celular. Como resultado de este enlace, la membrana no es capaz de funcionar como una barrera selectiva y se pierde el potasio y otros componentes celulares. (45)

10.3.3 Mecanismo de resistencia.

Los microorganismos como *Candida* raramente llegan a ser resistentes a la nistatina in vivo, cuando aparecen cepas resistentes, estas también son resistentes a otros fármacos antimicóticos polienos. (45)

10.3.4 Farmacocinética.

La Nistatina es pobremente absorbida por el tracto gastrointestinal y las concentraciones detectables en sangre no se obtienen después de dosis usuales, siguiendo la administración oral, la nistatina es excretada en heces como fármacos descargados. El fármaco no es absorbido de la piel intacta o mucosas. (30)

10.3.5 Indicaciones y dosis.

La nistatina es administrada oralmente para el tratamiento de candidiasis intestinal.

Dosis.- Para el tratamiento de la candidiasis intestinal (con o sin la coexistencia de candidiasis vulvovaginal) es dada la nistatina en dosis de 500 000 a 1 millón de unidades 3 veces al día, el fármaco debe ser administrado por lo menos 48 horas después de la rehabilitación clínica para prevenir recaída.

Como algo adicional a la terapia típica de nistatina para el tratamiento del salpullido por candidiasis del pañal, el fármaco se ha administrado como una suspensión oral en una dosis de 100 000 unidades 4 veces al día. (12)

11. Imidazoles y triazoles.

La introducción del Ketoconazol en la práctica médica, en los comienzos del decenio de 1970, abrió las puertas de una nueva era terapéutica antimicótica. Al contar con un fármaco que se absorbía después de ingerido y que tenía poca toxicidad, se pudo tratar fuera de los hospitales a sujetos con micosis profundas, aplicar profilaxia a largo plazo en individuos inmunodeficientes y también tratar cuadros con poca morbilidad. Las tres opciones no habían sido atractivas cuando la única terapéutica sistémica era la anfotericina B, sustancia tóxica que se administra por vía intravenosa, más tarde, nuevos antimicóticos azólicos han sustituido en gran medida al ketoconazol, por su mayor eficacia, mínimos efectos hormonales y la posibilidad de administración intravenosa. Los futuros productos azólicos pueden ampliar todavía más el espectro antimicótico.

Los antimicóticos azólicos incluyen dos clases generales que son los imidazoles y los triazoles, ambos comparten el mismo espectro y mecanismo de acción contra los hongos. Los triazoles sistémicos se metabolizan con mayor lentitud y tienen menor efecto en la síntesis de esterol en el ser humano, que los imidazoles. Ante las ventajas mencionadas, están en fase de síntesis y estudio nuevos congéneres predominantemente triazoles y no imidazoles.

El principal efecto de los imidazoles y los triazoles a las concentraciones que se alcanzan durante el uso sistémico, es la inhibición de la esteroil 14- α -desmetilasa en los hongos, que es un sistema de enzimas que depende del citocromo P450 de microsomas. De ese modo, imidazoles y triazoles entorpecen la biosíntesis de ergosterol en la membrana citoplásmica y permiten la acumulación de los 14- α -metilesteroles, estos metilesteroles pueden alterar la disposición íntima (empacamiento) de las cadenas acil de fosfolípidos y, con ello, alterar las funciones de algunos sistemas enzimáticos de la membrana como ATPasa y enzimas del sistema del transporte electrónico, y de este modo inhibir la proliferación de hongos. (30)

Imidazoles: Clotrimazol, miconazol, ketoconazol, econazol, butoconazol, oxiconazol y sulconazol.

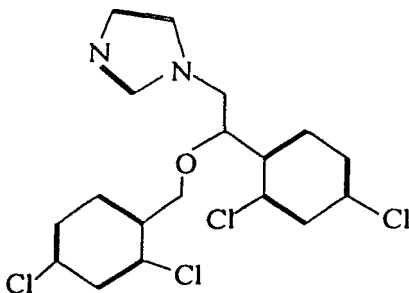
Triazoles: Terconazol, itraconazol y fluconazol.

11.1 Miconazol.

11.1.1 Química.

Es un antimicótico sintético derivado del imidazol, el fármaco se presenta como un polvo blanco cristalino y es prácticamente soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol.

La solución inyectable comercialmente disponible se presenta de incolora a color amarillo claro y tiene un pH de 3.5 a 5.7. Después de diluida la solución inyectable con 0.9% de cloruro de sodio o 5% de dextrosa inyectable, las soluciones de miconazol son estables por 24 horas a temperatura ambiente, a continuación se presenta la estructura química del miconazol. (45),(17)



Miconazol

Figura 14.- Estructura química del Miconazol

11.1.2 Mecanismo de acción.

El miconazol ejerce su actividad tanto antimicótica y antibacteriana por la alteración de las membranas celulares e interfiere con las enzimas intracelulares. En concentraciones como fungistático, hay proliferación del plasmalemma y espaciamiento de la pared celular, resultando en una alteración en la permeabilidad de la membrana e inhibición del transporte de purina. Para concentraciones fungicidas, la pared celular permanece

intacta pero los constituyentes intracelulares llegan a ser necrotizados, las altas concentraciones de miconazol interfieren con enzimas peroxisomal, lo cual podría resultar en acumulación de peróxido dentro de la célula y en consecuencia la muerte celular. (44),(45)

11.1.3 Mecanismo de resistencia.

A la fecha ninguna cepa en estado natural o mutantes fúngicos han presentado resistencia sustancial al miconazol, no hay evidencia de la resistencia adquirida in vivo al miconazol en *C. immitis* aislado de pacientes después de una prolongada terapia, sin embargo, la *C. albicans* resistente al miconazol ha sido aislada de niños que han seguido una irrigación de vejiga con miconazol para el tratamiento de candidiasis urinaria.

11.1.4 Farmacocinética.

Alrededor del 50% de una dosis oral de miconazol es absorbido por el tracto gastrointestinal. Cuando es administrado por vía IV se requiere de por lo menos 9 mg/kg para lograr concentraciones en plasma de miconazol de alrededor de 1µg/mL. El miconazol es distribuido en varios tejidos y fluidos del cuerpo, después de una administración intravenosa este penetra en el humor vítreo del ojo y la cavidad peritoneal, pero muy poco en el esputo y la saliva. Miconazol esta unido de un 91 a 93% a proteínas plasmáticas.

Después de una dosis administrada por vía IV podemos encontrar el miconazol en cerebro y líquido cefalorraquídeo pero las concentraciones son despreciables y generalmente bajas, en la presencia de meningitis la administración intratecal de 20mg de miconazol ha producido concentraciones en el líquido cefalorraquídeo de 1.1 a 2.4 µg/mL a las 24 horas. El miconazol es metabolizado principalmente en el hígado, su principal metabolito es α -(2,4-diclorofenil)-11-imidazol etanol, después de una administración oral 45 a 50% de la dosis es excretada en las heces fecales, y del 10 al 14% es excretado en la orina principalmente como metabolitos inactivos. (45)

11.1.5 Indicaciones y dosis.

Es utilizado en el tratamiento de infecciones sistémicas antimicóticas severas y en la meningitis micótica.

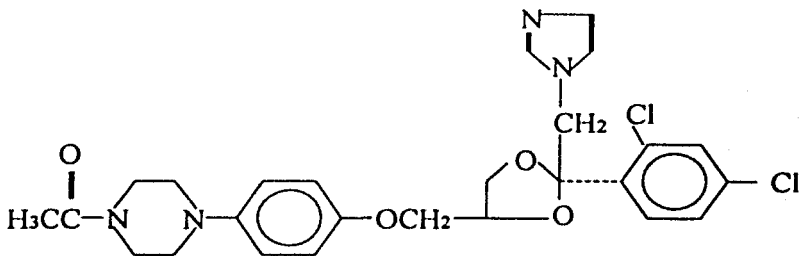
La terapia intravenosa es iniciada con una dosis de 200 mg, el fármaco deberá ser diluido en 200 mL de fluidos, preferentemente 0.9% de cloruro de sodio o alternativamente dextrosa inyectable al 5%.

El miconazol también es distribuido en forma de crema, aerosol, talco o loción dermatológicos. El medicamento se distribuye en forma de crema vaginal al 2%, en óvulos de 100 mg para aplicar en un punto alto de la vagina, y en óvulos vaginales de 200 mg para tratamiento corto. (12)

11.2 Ketoconazol.

11.2.1 Química.

El ketoconazol es un agente antimicótico sintético derivado del imidazol estructuralmente relacionado al miconazol y clortimazol, se presenta como un polvo blanco a beige y es insoluble en agua, a continuación se presenta su estructura química. (17)



Ketoconazol

Figura 15.- Estructura química del Ketoconazol

11.2.2 Mecanismo de acción.

Es usualmente de acción fungistática, pero podría ser fungicida a concentraciones altas después de una prolongada incubación o contra microorganismos susceptibles.

El ketoconazol presumiblemente ejerce su actividad antimicótica por alteración de las membranas celulares, resultando en un incremento en la permeabilidad de la membrana, efectos metabólicos secundarios y aumento de la inhibición. La actividad fungistática del fármaco podría resultar de la interferencia con la síntesis del ergosterol, probablemente vía inhibición de la 14- α -desmetilasa e intermediarios del esterol (lanosterol). Como otros derivados del imidazol, la actividad fungicida del ketoconazol a altas concentraciones podría resultar de un efecto fisicoquímico directo del fármaco sobre la membrana celular del hongo. (30)

11.2.3 Mecanismo de resistencia.

Cepas de *Candida albicans* resistentes a el ketoconazol han sido separadas de pacientes que han recibido terapia con ketoconazol, esto es en pacientes con candidiasis crónica mucocutánea fueron reportados resistentes al ketoconazol así como a la mayoría de otros derivados de imidazol actualmente disponibles. (45)

11.2.4 Farmacocinética.

El ketoconazol se absorbe por todas las vías incluyendo la digestiva, cuando es administrado por vía oral se disuelve en las secreciones gástricas y es convertido a la sal de clorhidrato antes de ser absorbido en el estómago. La biohabilidad del ketoconazol cuando es administrado vía oral depende del pH del contenido gástrico en el estómago, un incremento en el pH resulta en la disminución de la absorción del fármaco, la administración concomitante de algunos fármacos los cuales incrementan el pH gástrico podría disminuir la absorción. Se cree que los alimentos incrementan la absorción del fármaco por el aumento del índice y la extensión de la disolución del ketoconazol o por el retraso del vaciado del estómago.

El fármaco es bien distribuido por el organismo pero principalmente en el hígado, glándulas suprarrenales, piel y tejido subcutáneo, atraviesa poco la placenta y pasa en escasa cantidad a la leche materna. Esta ligado a proteínas plasmáticas de un 84 a 99% preferentemente albúmina. Es parcialmente metabolizado en el hígado a varios metabolitos inactivos por oxidación y degradación del imidazol y los anillos de piperazina por la dealquilación oxidativa y por la hidroxilación aromática. La mayor ruta de eliminación del ketoconazol y sus metabolitos parecen ser excretados en las heces fecales vía bilis, del 2 al 4% de la dosis ingerida se excreta en orina, de manera que la insuficiencia renal no afecta la administración del fármaco. (45)

11.2.5 Indicaciones y dosis.

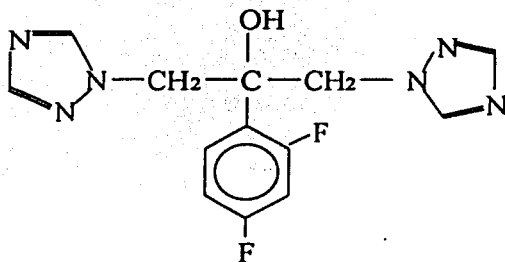
El ketoconazol es eficaz en blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, pseudoalosteriasis, paracoccidioidomicosis, tiñas, tiña versicolor, candidiasis mucocutánea crónica, vulvovaginitis por *Candida* y candidiasis de boca y esófago, su eficacia es escasa en sujetos inmunodeficientes y en meningitis, la dosis habitual en el adulto es de 400 mg. orales, una vez al día. Los niños pueden recibir 3.3 a 6.6 mg/kg/día. El tratamiento dura cinco días en caso de vulvovaginitis por *Candida*, dos semanas en sofagitis por *Candida*, y seis a 12 meses en micosis profunda. La reacción lenta al fármaco ha hecho que el ketoconazol sea inadecuado para individuos con micosis graves de evolución rápida. (12)

11.3 Fluconazol.

11.3.1 Química.

El fluconazol es un agente antimicótico derivado del triazol, el fármaco está estructuralmente relacionado a agentes antimicóticos derivados del imidazol (por ejemplo miconazol, ketoconazol, oxiconazol y econazol) ya que este contiene un anillo de azol de 5 miembros adjuntados por un carbono nitrogenado unido a otros anillos aromáticos, sin embargo, los imidazoles tienen 2 nitrógenos en el anillo de azol (anillo imidazol) y fluconazol y otros triazoles tienen 3 nitrógenos en el anillo triazol.

El reemplazo del anillo de imidazoles con un anillo de triazol aparentemente resulta en actividad antimicótica incrementada y un espectro de actividad expandida, además de este anillo de triazol el fluconazol contiene un segundo anillo de triazol más y por tanto es un derivado de bistriazol, a continuación se presenta su estructura. (17),(45)



Fluconazol

Figura 16.- Estructura química del Fluconazol

La presencia de los anillos de triazol podría contribuir a varios aspectos característicos del fluconazol, primero a la resistencia del fármaco, a su metabolismo y a su baja lipofilidad, sin embargo, otras modificaciones estructurales a los derivados de triazol también afectan estas características. La presencia de un anillo fenil halogenado incrementa la actividad antimicótica de derivados del bistriazol y el derivado 2,4-difluorofenil (fluconazol) este tiene una solubilidad acuosa adecuada para formulación intravenosa.

11.3.2 Mecanismo de acción.

El fluconazol presumiblemente ejerce su actividad antimicótica por alteración de la membrana celular resultando esto en un incremento en la permeabilidad, filtrando elementos esenciales (aminoácidos, potasio, etc.), y daño en los canales de los precursores moleculares (purina y piridina precursores para DNA). El fármaco inhibe la esteroil 14- α -desmetilasa en los hongos, que es un sistema de enzimas que depende del citocromo P450 de microsomas. De este modo entorpece la biosíntesis del ergosterol en la membrana citoplásmica y permiten la acumulación de los 14- α -metilesteroles, esto parece ocurrir porque el átomo de nitrógeno (N-4) en la molécula del triazol se une al grupo heme del hierro del citocromo P-450 14- α -desmetilasa.

El fluconazol y otros triazoles tienen una alta afinidad por las enzimas P450 en hongos y solamente una pequeña afinidad a las enzimas P450 en mamíferos y son más inhibidores específicos para los sistemas del citocromo P450 en hongos que otros imidazoles. El fármaco parece no tener ningún efecto sobre la síntesis de colesterol en el hígado de mamíferos. (3),(31)

11.3.3 Mecanismo de resistencia.

Se establece que el desarrollo de resistencia al fluconazol no ha sido estudiado a la fecha, unas pocas cepas resistentes se han reportado. Métodos estandarizados para evaluar exactamente *in vitro* la susceptibilidad al fluconazol y otros derivados del triazol no están actualmente disponibles. La detección confiable de organismos resistentes al fluconazol es difícil, en suma, ya que muchos pacientes que reciben el fármaco han sido inmunosuprimidos, ha sido difícil establecer claramente si la falla clínica resulto de la resistencia o de defectos del huésped. (3)

11.3.4 Farmacocinética.

El fluconazol oral se absorbe casi por completo por vía gastrointestinal y las concentraciones en plasma son esencialmente las mismas después de administrarlo por vía oral o intravenosa; la presencia de alimentos o la acidez gástrica no modifica su biodisponibilidad y las concentraciones plasmáticas máximas son de 4 a 8 µg/ml después de dosis repetidas de 100mg.

El fluconazol es distribuido extensamente dentro de todo el cuerpo en tejidos y fluidos ya sea administrado por vía oral o intravenosa, en adultos con una función renal normal, las concentraciones del fármaco alcanzadas en la saliva, esputo, uñas y secreciones vaginales son las alcanzadas en el plasma. La excreción renal abarca más del 90% de la eliminación, y la vida media es de 25 a 30 horas. El fluconazol penetra fácilmente en líquidos corporales, las concentraciones en LCR son de 50 a 90% de los valores simultáneos en plasma. En adultos sanos sin daño renal el fluconazol es eliminado principalmente por excreción renal, aproximadamente de 60 a 80% de una simple dosis oral o intravenosa del fármaco es excretada en orina sin cambio, y cerca de un 11% es excretado en orina como metabolitos, pequeñas concentraciones del fármaco son excretadas en heces fecales. (45),(30)

11.3.5 Indicaciones y dosis.

El fluconazol es administrado vía oral o intravenosa. Cuando es por vía oral se sugiere acompañarlos con alimentos. Las infusiones intravenosas de fluconazol deben ser administradas una vez al día no excediendo de 200 mg. por hora.

Está indicado para infecciones por candida, la dosis para adultos es 200 mg. al día el primer día, posteriormente 100 mg. diarios. Infecciones por criptococos, dosis para adulto 400 mg. por día; posteriormente de 200 a 400 mg. por día. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe ser ajustada, debido a que se puede alargar la vida media del medicamento. (12)

12. Riesgo potencial

La evaluación del riesgo potencial de los medicamentos antimicrobianos se realizó mediante las reacciones adversas que presentan cada una de ellos, se puede observar que todos presentan reacciones adversas y que estas se presentan con mucha diversidad y dependen de diversos factores como la dosis, frecuencia de administración, tiempo, multifarmacia, etc. Las reacciones reportadas en este trabajo son aquellas que han sido señaladas con mayor frecuencia en estudios bibliográficos y hemerográficos

Cabe señalar que las reacciones adversas se presentan en diferentes modalidades en cada individuo siendo este un riesgo para el paciente, sin embargo, en muchos de los casos se presenta la reacción adversa junto con un efecto terapéutico positivo, dando al paciente un beneficio.

12.1 Reacciones adversas de las penicilinas

Los medicamentos son claramente benéficos. Sin embargo, algunos como la penicilina pueden causar efectos físicos adversos en algunas personas, aproximadamente del 5 al 10% de estas reacciones son alérgicas, lo cual significa que el sistema inmunológico del paciente reacciona exageradamente al fármaco (14)

El efecto adverso más importante lo constituyen las reacciones de hipersensibilidad de aparición inmediata (2-30min), acelerada (1-72h) o tardías (>72h) y de gravedad variable, desde erupciones cutáneas hasta la

reacción anafiláctica inmediata a su inyección. Su incidencia es de 1-5% incluyendo desde las formas más leves a las más graves; las reacciones anafilácticas sólo aparecen en el 0.2% de los pacientes siendo mortales en el 0.001% de los casos. (15)

Las penicilinas y sus productos de degradación actúan como haptenos después de su reacción covalente con proteínas, el producto intermediario antigénico más importante de la penicilina es la fracción peniciloico que se forma al abrirse el anillo β -lactámico y se le considera como el determinante mayor (predominante) de la alergia a la penicilina. Además hay determinantes menores de la alergia a las penicilinas e incluyen la molécula intacta y el peniciloato. Los términos determinantes mayor y menor denotan la frecuencia con que los anticuerpos contra dichos haptenos parecen formarse mas no describen la intensidad de la reacción que puede surgir.

Los estudios clínicos inmunitarios sugieren que las reacciones alérgicas inmediatas son mediadas por anticuerpos dermosensibilizantes o de tipo IgE, por lo común de especificidad por determinantes menores. (10)

Algunas reacciones maculopapulares y eritomasos pueden deberse a complejos antígeno-anticuerpos tóxicos de anticuerpos IgM específicos de determinante mayor. (10),(16)

Reacciones de hipersensibilidad:

- Erupción maculopapular
- Erupción urticariana
- Fiebre
- Broncoespasmo
- Vasculitis
- Enfermedad del suero
- Dermatitis exfoliativa
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Anafilaxia

La eliminación del antibiótico casi siempre hace que desaparezcan a muy breve las manifestaciones alérgicas pero pueden persistir de dos o más semanas, después de interrumpir su uso. En algunos casos la reacción es leve y desaparece incluso si se continúa el uso de la penicilina, en otros obliga a suspender inmediatamente el tratamiento.

Se necesita destacar que después de la ingestión de dosis minúsculas del antimicrobiano o cutirreacciones con cantidades pequeñas de él, han surgido crisis letales de anafilaxia. (20)

Otros efectos adversos que pueden aparecer tras la administración de penicilinas son:

Alteraciones gastrointestinales: Sobre todo diarreas que pueden ser debidas a sobre infección por bacterias resistentes (incluyendo *Clostridium difficile*) y que son más frecuentes con los preparados de amplio espectro o de eliminación biliar importante, además cuando la penicilina es administrada por vía oral se presentan las siguientes manifestaciones: vómito, náusea y diarreas, en algunos casos se ha reportado dolor de boca y lengua.

Aumento reversible de las transaminasas: Estas alteraciones son más frecuentes con oxacilina, nafcilina y carbenicilina, con algunas otras la alteración pasa inadvertida.

Alteraciones hematológicas: anemia, neutropenia y alteraciones en la función de las plaquetas; se han presentado a menudo con las penicilinas con actividad antipseudomonas (carbenicilina y ticarcilina), pero pueden ser producidas también por las demás penicilinas.

Hipopotasemia: Sobre todo con los compuestos con mayor contenido en sodio (carbenicilina, ticarcilina). Con las nuevas penicilinas con actividad antipseudomonas el riesgo de hipopotasemia y sobrecarga de líquidos es menor, puesto que su contenido en sodio es más bajo; sin embargo, no se ha confirmado la importancia clínica de esta diferencia (46)

Encefalopatía: que cursa clínicamente con mioclonias y convulsiones clónicas o tónico-clónicas de las extremidades que pueden acompañarse de somnolencia, estupor y coma; se ha visto sobre todo con penicilina G, pero también se ha descrito con otras penicilinas y algunas cefalosporinas cuando alcanzan concentraciones elevadas en LCR, por lo tanto, es más probable que se presenta cuando hay una insuficiencia renal. (45),(42)

Efectos renales. La nefritis intersticial, es más frecuente con meticilina aunque se ha descrito también con otras penicilinas, muchos de los casos reportados ocurrieron en pacientes quienes recibieron una terapia prolongada con altas dosis de penicilina G.

La glomerulonefritis se presenta en muy pocos casos lo cual ocurre como una manifestación de la púrpura de Henoch Schölein esta manifestación ha sido reportada cuando se administra penicilina G procaina, el síndrome parece ser una reacción de hipersensibilidad a la penicilina y es generalmente caracterizada por salpullido, dolor abdominal, mialgia y azotemia. (48),(49)

Debido al contenido de sodio y potasio en las preparaciones de las penicilinas G potásica y sódica esta pueden causar serios disturbios electrolíticos potenciales, particularmente si son administrados por vía IV en altas dosis a pacientes con daño en la función renal. (37)

Efectos hepáticos: Estos se presentan en menos de un caso de hepatotoxicidad, la cuál parece ser parte de una reacción de hipersensibilidad a el fármaco, se ha reportado en adultos quienes reciben penicilina G (45),(50),(47)

Efectos en el Sistema Nervioso Central: Debido a que la penicilina G potásica y sódica son muy irritantes para el sistema nervioso central y periférico, algunos pacientes que reciben el fármaco han presentado reacciones neurotóxicas incluyendo alucinaciones, confusiones, letárgica, disfasia, tirones, hiperreflexia, coma y encefalopatía fatal. Cabe mencionar que estos casos han sido reportados en pacientes que reciben terapia IV de más de 20 millones de unidades de penicilina G diariamente, también se presentan cuando el paciente tiene algún daño renal.

Cuando se presenta una reacción tóxica inmediata esta consiste en un comportamiento extraño del paciente y reacciones neurológicas (síndrome de Hoigné), este tipo de reacción se presenta generalmente posterior a la administración intramuscular de la penicilina G benzática y procainica, estas reacciones son generalmente transitorias (5-30 min.) y son manifestadas con disturbios visuales, ansiedad, confusión, agitación, depresión, debilidad, mareos, palpitaciones, ataques, alucinaciones y miedo inminente a la muerte. Esto ha sido manifestado en pacientes que reciben una dosis alta de penicilina G procainica especialmente en pacientes que reciben tratamiento para gonorrea. Aunque no se descarta con tratamientos largos con otras penicilinas (45),(6),(48),(50)

Efectos locales: Estos generalmente se presentan en el sitio de inyección en paciente que han recibido dosis altas y continuas. La flebitis y la tromboflebitis ocurren ocasionalmente en pacientes que reciben penicilina G por administración IV.

Reacción de Jarisch-Herxheimer: Se presenta frecuentemente cuando la penicilina G es administrada para el tratamiento de Sífilis, esta reacción ocurre en cerca del 50% de los pacientes tratados por primera vez contra sífilis, el 75% ocurre en pacientes tratados por segunda vez y el 30% en pacientes que reciben tratamiento por neurosífilis. Debe mencionarse que esta reacción puede ocurrir cuando la penicilina es administrada para el tratamiento de infecciones causadas por espiroquetas. (25),(50)

La reacción generalmente ocurre 2-12 horas después de iniciada la terapia con la penicilina y esta reacción consiste en dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, sudoración, dolor de garganta, mialgia, altralgia, incremento en el pulso, hay un aumento en la posición arterial seguida de un decremento en la misma.

La reacción decrece dentro de 12-24 horas y es presumiblemente causada por la liberación de pirógenos y endotoxinas de los organismos fagocíticos. En algunos pacientes con neurosífilis ocurren ataques, disturbios mentales. (45),(47)

El estudio de las penicilinas y las cefalosporinas forman uno de los grupos más amplios en número y de mayor importancia ya que son los antimicrobianos más usados en la clínica, debiéndose a los siguientes factores:

- a) Su potente acción antibacteriana de carácter bactericida.
- b) El amplio espectro alcanzado por muchos derivados.
- c) La existencia de preparados que resisten la inactivación enzimática inducida por las bacterias, y de inhibidores enzimáticos con o sin actividad antibacteriana propia.
- d) La presencia de características farmacocinéticas favorables: absorción oral, buena difusión tisular y aumento muy notable de la semivida lograda con algunos derivados.
- e) La producción escasa de reacciones adversas.

12.2 Reacciones adversas de las cefalosporinas

Son antibióticos muy bien tolerados en general; sin embargo, se han descrito numerosos efectos secundarios.

El efecto adverso más común de las cefalosporinas es la hipersensibilidad (Petz. 1978) y no hay datos de una sola de ellas que tenga mayor o menor propensión a causar esta manifestación, las reacciones al parecer son idénticas a las generadas por las penicilinas y ello depende de

la estructura β -lactámica compartida por ambos grupos de antibióticos. (Bennett y Col. 1983). (30)

Los efectos adversos reportados con las diversas cefalosporinas son generalmente similares, sin embargo, derivados de un costado de la cadena de tetrazoletilometil (por ejemplo, cefamandol, cefonicida, cefoperazona, cefotetan, moxalactama) podrían ser asociados con un riesgo incrementado de ciertos efectos adversos (reacciones de tipo disulfiram, hipoprotrombinemia). (13)

Reacciones de hipersensibilidad. Se ha reportado que las reacciones de hipersensibilidad ocurren en aproximadamente en 5% o menos de los pacientes que reciben una cefalosporina, estas reacciones incluyen urticaria, prurito, salpullido (maculopapulares, eritematoso o morbiliforma) fiebre y escalofríos, reacciones parecidas a la enfermedad del suero, eosinofilia, dolor de coyunturas, edema, eritema, prurito genital y anal, angiodema, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrosis epidermal tóxica y dermatitis exfoliativa. La anafilaxia, se ha presentado con pocas fatalidades, las reacciones de hipersensibilidad ocurren más frecuentemente en pacientes con una historia de alergia, particularmente a penicilinas. (5),(53)

Las reacciones parecidas a la enfermedad de suero con eritema multiforme o erupciones morbiliformes las cuales podrían estar acompañadas de urticaria, artritis, artralgia, irritabilidad y fiebre han sido reportadas con cefaclor; Estas reacciones parecen ser hipersensibles y han ocurrido usualmente durante o siguiendo un segundo curso del fármaco, aunque las reacciones de enfermedad del suero han sido reportadas con otras cefalosporinas, estas reacciones han sido reportadas más frecuentemente con cefaclor y más frecuentemente en niños que en adultos, presumiblemente porque el cefaclor es frecuentemente usado en repetidas ocasiones en niños para el tratamiento de otitis media. Los signos y síntomas de la reacción usualmente ocurren pocos días después de la iniciación de la terapia y disminuyen pocos días después de discontinuar el fármaco. (36),(53),(54)

Efectos hematológicos. Los resultados de pruebas positivas de antiglobulina directa e indirecta (Coombs) se han reportado en 3% o más de pacientes que reciben una cefalosporina. El mecanismo de esta reacción es usualmente no inmunológico por naturaleza; un complejo cefalosporina-globulina cubre los eritrocitos y reacciona no específicamente con suero de Coombs. Sin embargo un mecanismo inmunológico que envuelve la relación de anticuerpo anti-cefalotina específica a el fármaco cubierta de

eritrocitos también se ha reportado en pacientes que reciben cefalotina; la anemia hemolítica ocurre raramente en estos pacientes. Los resultados de pruebas no inmunológicas de Coombs positivos son más probables de ocurrir en pacientes que han recibido largas dosis de una cefalosporina o quienes tienen función renal dañada o hipoalbuminemia. (3),(54)

Otros efectos hematológicos adversos de cefalosporinas incluyen rara, leve y transitoria neutropenia, trombocitemia y leucopenia reversible. La linfocitosis transitoria se ha reportado ocasionalmente en infantes y niños recibiendo cefaclor. La anemia y agranulocitosis han sido reportadas con algunas cefalosporinas, otros tipos de anemia aplásica, pancitopenia, anemia hemolítica y hemorragia también han sido reportados con terapia de cefalosporinas. El tiempo prolongado de trombina (TP), el tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada (APTT) y/o hipoprotrombinemia (con o sin sangrado) se han reportado raramente con cefixima, cefoperazon, cefotaxima, cefotetan, cefoxitina, ceftizoxima, ceftriaxona, cefalotina y moxalactama. (45),(58),(60)

Efectos renales. Los efectos renales que se han presentado ocasionalmente con la administración de una cefalosporina incluyen incrementos transitorios en BUN y concentraciones de creatinina sérica. La nefrotoxicidad se ha reportado raramente con cefalotina, cefalexina y cefazolina. La nefritis intersticial reversible ha ocurrido raramente durante la terapia de cefaclor. La toxicidad renal es más probable que ocurra en pacientes de más de 50 años de edad, pacientes con daño renal previo o pacientes quienes están recibiendo otros fármacos nefrotóxicos. Todas las cefalosporinas deben ser administradas con precaución y en dosis reducidas en la presencia de una marcada función renal dañada, en pacientes con sospecha de daño renal, se deben realizar observación clínica cuidadosa y pruebas de función renal previas y durante la terapia. (53)

Efectos hepáticos. Los incrementos transitorios en AST (SGOT), ALT (SGPT) y concentraciones de fosfatasa alcalina se han presentado ocasionalmente en pacientes que llevan una terapia con cefalosporinas. El incremento de la concentración en suero de bilirrubina y/o LDH han sido reportados con muchas cefalosporinas. La disfunción hepática incluyendo colestasis, también se ha reportado en pacientes que sostiene una terapia con cefalosporinas, la hepatomegalia se ha presentado en casos aislados. Estos efectos hepáticos son generalmente leves y desaparecen cuando se discontinúa la terapia con cefalosporina. (45)

Efectos Gastrointestinales. Las reacciones adversas más frecuentes para las cefalosporinas administradas oralmente son náusea, vómito y diarrea, estos son usualmente leves y transitorios, pero raramente podrían ser suficientemente severos para requerir discontinuar el fármaco. Otros efectos adversos GI que se han presentado con algunas de las cefalosporinas orales son: dolor abdominal, dispepsia y glositis, estos también pueden ocurrir con cefalosporinas vía IM o IV.

Casos leves de colitis podrían darse por discontinuar la cefalosporina, pero el diagnóstico y manejo de casos moderados a severos deberían incluir sigmoidoscopia (u otra examinación de endoscopia apropiada), estudios bacteriológicos apropiados y tratamiento con líquidos, electrolitos y suplementos de proteínas son indicados. (45)

Las cefalosporinas son una buena alternativa en terapias antimicrobianas debido a su escasa producción de reacciones adversas.

12.3 Reacciones adversas de monobactamas

Gastrointestinales. Del 1-2% de los pacientes que han recibido aztreonam se han presentado manifestaciones como: diarrea, náusea y vómito, por otro lado en menos del 1% de los pacientes con terapia se han presentado sangrados intestinales, calambres abdominales e inflamación. Se ha reportado inusualmente que cuando se administra el fármaco por infusión IV se produce una paralización de la lengua, ulceraciones orales y halitosis estas manifestaciones han aparecido durante y después de la infusión en muy pocos pacientes (53)

Hipersensibilidad y dermatológicas. Estas reacciones se manifiestan en 1-2% de los pacientes que reciben terapia con aztreonam y estas consisten en : salpullido con o sin eosinofilia este salpullido generalmente es leve, transitorio y eritomatoso, pero raramente ha sido maculopapular o urticarial.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata incluyendo la anafilaxia, angioedema, broncoespasmo y un episodio severo de shock se han presentado en menos del 1% de los pacientes. El riesgo inmunogénico de aztreonam no ha sido bien determinado hasta ahora, cuando este es administrado a pacientes con historia de hipersensibilidad a penicilinas y cefalosporinas, menos del 1% de estos individuos tienen una posible reacción de hipersensibilidad, sin embargo en algunos casos se presenta urticaria y el edema en faringe. (31)

Hematológicas. Es importante señalar que por encima del 11% de los pacientes que reciben la terapia se presenta una transitoria eosinofilia. Por otro lado en menos del 1% de los pacientes se presenta leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, y anemia. Raramente se presenta una disminución de hemoglobina y hematocrito.

Hepáticas. De un 2-40% de los pacientes en terapia con Aztreonam suelen presentarse transitorios incrementos en la concentración de las enzimas hepáticas TGO, TGP y Fosfatasa alcalina. En la mayoría de los casos reportados los incrementos fueron 3 veces lo normal estos no fueron asociados con síntomas de disfunción hepatobiliar. Raramente las concentraciones de TGO y TGP han incrementado 10 veces lo normal durante la terapia con aztreonam, por otro lado la ictericia o hepatitis solo han sido reportados en menos del 1% de los pacientes (53)

Locales. Flebitis y tromboflebitis han sido reportadas de un 2-3% de pacientes que recibieron el fármaco por vía IV. (45)

Cardiovasculares. Solo en el 1% de los pacientes se ha presentado hipotensión y cambios transitorios en ECG (electrocardiograma), la bradicardia, dolor de pecho, edema de baja extremidad y trombosis en la vena subclavia se han presentado raramente. (45)

Sistema nervioso central. En pacientes que reciben terapia con aztreonam, se han presentado las siguientes manifestaciones: ataques confusión, disturbio mental, insomnio, mareo, debilidad, fatiga, malestar y dolor de cabeza, cabe señalar que estas manifestaciones solo se presentan en menos del 1% de los pacientes sometidos a terapia (45)

Renales. El aztreonam no parece hasta hoy ser nefrotóxico en humanos, solamente se presentan incrementos transitorios en el BUN y concentraciones altas de creatinina en suero (45),(35),(34)

12.4 Reacciones adversas de carbapenems

Los efectos adversos que se presentan con el imipenem y la cilastatina combinados ambos, son similares en naturaleza e incidencia a otros antibióticos β -lactámicos, sin embargo la incidencia de ataque es mayor que las vistas con otros antibióticos de este género, esto se ha manifestado en 1.5-2% de los pacientes que reciben terapia. El riesgo de los ataques incrementa en pacientes que reciben más de 2 gr. de imipenem por día. (3),(13)

Efectos gastrointestinales. Más de un 4% de los pacientes que reciben terapia manifiestan trastornos GI siendo los más frecuentes la diarrea, náusea y el vómito aparecen cuando se administra una infusión IV del medicamento. En un 0.2% de los pacientes que reciben una infusión IV de imipenem/cilastatina sódica se manifiesta colitis hemorrágica, gastroenteritis, dolor abdominal, glositis, hipertrofia de la lengua, dolor en faringe, pérdida del sabor e incremento de la salivación, además estos fármacos tienen un efecto mínimo en la alteración de la flora normal. (31)

Efectos hematológicos. En un 4% de los pacientes que reciben una terapia con imipenem presentan eosinofilia que esta disminuye conforme la administración del fármaco. Por otro lado en menos de un 2% de pacientes con terapia se presentan efectos transitorios como leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia y trombocitosis. Leucocitosis, monocitosis, linfocitosis y basofilia son reportados muy raramente. Aunque las disminuciones en la concentración de hemoglobina, hematocrito, conteo eritrocitario y la prolongación del tiempo de protrombina se han presentado raramente en pacientes que reciben el fármaco, cabe señalar que una relación casual del fármaco no ha sido establecida hasta hoy. (31),(45)

Efectos en el sistema nervioso central. Se han presentado algunas alteraciones en pacientes que recibieron el imipenem y cilastatina por vía IV, los ataques son reportados por arriba del 1.5% de los pacientes. Otras manifestaciones son: mareos, somnolencia, encefalopatía, confusión, temor, parestesia, vértigo, dolor de cabeza y disturbios físicos se han presentado en menos del 0.3% de pacientes que reciben terapia por vía IV. En la mayoría de los casos reportados los ataques ocurren con pacientes con desórdenes persistentes del SNC y/o quienes han recibido relativamente dosis altas por vía IV del fármaco en relación a su función renal o también a su talla. Sin embargo se han presentado casos en algunos pacientes que reciben el fármaco por vía IV y ellos no reconocen tener antecedentes de desórdenes en el SNC.

En el futuro es necesario estudiar otros factores que puedan contribuir al desarrollo de efectos adversos en el SNC durante la administración del imipenem y cilastatina por vía IV. (31),(48)

Efectos de hipersensibilidad y dermatológicos. Las manifestaciones de hipersensibilidad más frecuentes son salpullido, fiebre, prurito y urticaria estos se han manifestado en un 3% de los pacientes con terapia. Dermatitis alérgica, eritema multiforme, edema facial, necrosis de la epidermis y enrojecimiento han sido reportados raramente. Cabe señalar que las

reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas en pacientes que reciben el fármaco con una historia de hipersensibilidad a penicilinas. (45)

Efectos renales. En un 2% de los pacientes se presentan incrementos transitorios de BUN y/o concentraciones elevadas de creatinina en suero. La oliguria, poliuria, proteinuria, daño en filtración renal, y presencia de eritrocitos, leucocitos, bilirrubina, urobilinógeno, bacterias o cristales urinarios se han manifestado en muy pocos pacientes con terapia.

Aunque el mecanismo por el cual la cilastatina aparentemente decrece el potencial nefrotóxico de imipenem hasta ahora no ha sido bien determinado, por ello se sugiere que la cilastatina compite con imipenem por secreción tubular y esto podría proteger a los riñones para prevenir la acumulación del imipenem y/o sus metabolitos en las células de los túbulos renales. (45)

Efectos hepáticos. Suelen presentarse transitorios incrementos de la concentración en suero de las enzimas hepáticas TGO, TGP y Fosfatasa alcalina de un 2-6% de los pacientes sometidos al fármaco. La ictericia ha sido reportada en menos de 0.2% de los pacientes. (45)

12.5 Reacciones adversas de meropenem

Las reacciones adversas serias son raras, señalándose las siguientes:

Reacciones locales en el lugar de la inyección intravenosa: inflamación, tromboflebitis, dolor en el lugar de inyección.

Efectos cutáneos: salpullido, prurito, urticaria.

Efectos gastrointestinales: Dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea.

Efectos hematológicos: trombocitemia, eosinofilia, trombocitopenia y neutropenia reversibles. En algunos sujetos pueden aparecer resultados positivos en la prueba de Coombs directa o indirecta, se han informado casos de disminución del tiempo de tromboplastina parcial. (7)

Efectos hepáticos. se han señalado aumentos reversibles de los niveles séricos de bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica, solos o combinados. (2),(8)

Efectos en el sistema nerviosos central: Cefalea, parestesias.

Otros efectos: Candidiasis oral y vaginal. (2)

Los monobactamas y carbapenemes son una alternativa para las enfermedades infecciosas ya que su amplio espectro permite mayor acción, pero su limitante es su costo dando como resultado un uso limitado.

12.6 Reacciones adversas de la bacitracina

Efectos renales. El más importante efecto tóxico de la bacitracina por vía IM es la necrosis renal tubular y glomerular, esta se manifiesta inicialmente por albuminuria, hematuria, cilindruria y se presentan crecientes concentraciones en sangre del fármaco y posteriormente se presente oliguria, azotemia y finaliza con el daño renal. (45)

La toxicidad renal de la bacitracina esta relacionada a la dosis diaria total y la duración del tratamiento. Por lo tanto la dosis diaria no debe exceder, y también se recomienda que la bacitracina no debe ser administrada por más de 12 días. (14)

Otros efectos. Después de administrar bacitracina por vía IM puede presentarse una serie de efectos adversos como: anorexia, náusea, vómito, diarrea, comezón y ardor en el recto, salpullido en la piel, en algunas ocasiones se puede presentar dolor en el sitio de inyección. También pueden ocurrir otro tipo de reacciones como urticaria, fiebre, toxicidad en médula ósea, eosinofilia y reacciones de anafilaxia. (56)

Como se ha hecho constatar este antibiótico es capaz de producir por vía intramuscular graves trastornos renales, aun mortales, lo que excluye dicho uso, en cambio por uso local (piel y mucosas) dada su absorción casi nula, no produce reacciones adversas incluyendo la sensibilización cutánea. (45)

En empleo de la bacitracina en la práctica clínica se limita a la aplicación tópica para infecciones dérmicas y oculares debido a su fuerte toxicidad. Es muy nefrotóxica, provocando necrosis glomerular y tubular, por vía intramuscular además que produce demasiado dolor.

12.7 Reacciones adversas de la teicoplanina

A diferencia de la vancomicina, la teicoplanina es bien tolerada, tanto la administración IV como la MI, no se ha observado el síndrome del cuello rojo ni otros efectos adversos que acompañan a la vancomicina, sobre todo si se administra en dosis cortas (menos de 15 minutos) Tampoco se ha descrito tromboflebitis tras la administración IV lenta, sin embargo se han

presentado alteraciones auditivas comparables a las producidas por la vancomicina, alteraciones cutáneas y disfunción hepática transitoria.

Resaltando que el principal efecto adverso en el uso de la teicoplanina reportado por diversas fuentes es la erupción cutánea, que es más común si se administran dosis grandes. (45)

En algunos otros casos reportados raramente se han hallado reacciones de hipersensibilidad, fiebre y neutropenia. (30)

A diferencia de la vancomicina, la teicoplanina es bien tolerada tanto tras la administración intravenosa como la vía intramuscular; no se ha observado el síndrome del cuello rojo pero se han reportado alteraciones auditivas comparables a las producidas por la vancomicina.

12.8 Reacciones adversas de la vancomicina

Efectos óticos y renales. La ototoxicidad y la nefrotoxicidad son los efectos adversos más serios que se presentan en pacientes sometidos a terapias parenterales con vancomicina, hasta ahora otros efectos adversos no se presentan con vancomicina por vía oral (24)

Las incidencias de ototoxicidad y nefrotoxicidad no ha sido bien establecida, pero la experiencia clínica indica que estos efectos adversos se presentan relativamente con una frecuencia muy baja, sin embargo, estos se han presentado en pacientes que sufren de un daño o trastorno renal, o quienes han recibido vancomicina vía IV en dosis elevadas o por periodos prolongados. Por otro lado también se presentan en pacientes quienes han recibido fármacos nefrotóxicos, aunque la ototoxicidad y nefrotoxicidad han sido asociados con concentraciones en suero de 80 - 100 µg/ml., las correlaciones entre las concentraciones en suero y los efectos adversos mencionados permanecen todavía para ser aclarados. (52),(60)

Cuando la vancomicina induce a nefrotoxicidad esta podría ser manifestada por elevaciones transitorias en las concentraciones en suero del BUN o creatinina y la presencia de cristales hialinos y desechos granulares, además se detecta la albúmina en orina. (45),(29)

Efectos locales El hidroclohidrato de vancomicina es muy irritante para los tejidos causando una necrosis tisular cuando es administrado por vía IM por lo que este debe ser administrado únicamente por vía IV teniendo extremo cuidado para evitar la extravasación. Dolor y tromboflebitis se presentan después de la administración IV en la mayoría de los casos.

Reacción de hipotensión. Cuando la vancomicina es administrada rápidamente por vía IV ha resultado en una reacción de hipotensión frecuentemente referida como "el síndrome del cuello rojo".

La reacción esta caracterizada por súbito decremento en la presión sanguínea la cuál puede ser severa y podría estar acompañada de enrojecimiento y salpullido maculopapular y eritomatosa en la cara, cuello, pecho y extremidades superiores, se pueden presentar jadeos, disnea, angioedema, urticaria y prurito.

La hipotensión inducida por vancomicina parece resultar de una acción inotrópica negativa y vasodilatación producida en parte por la liberación de histamina, la cual esta directamente relacionada al coeficiente de infusión; la liberación de histamina parece ser responsable de las manifestaciones usuales de la caracterización roja en los pacientes (eritema, salpullido, prurito). (52)

Si la reacción de hipotensión es severa el uso de antihistaminicos, corticoesteroides o fluidos IV podrian ser necesarios, sin embargo la reacción de hipotensión también podría ocurrir raramente cuando el fármaco es administrado sobre un periodo de una hora o mayor.

Para minimizar el riesgo de una reacción de hipotensión la vancomicina deber ser infundida sobre un periodo de por lo menos una hora y la presión sanguínea del paciente debe ser monitoreada durante la infusión (45),(52)

Efectos Hematológicos . Estos incluyen leucopenia, eosinofilia y raramente trombocitopenia, también ha sido asociada con agranulocitosis en por lo menos un paciente. (52)

Otros efectos. Se puede presentar náusea, escalofrios, fiebre, urticaria, dermatitis exfoliativa, salpullido maculopapular y estado de shock, anafilaxia transitoria y ocasionalmente colapso vascular.

La vancomicina también ha sido asociada con el síndrome de Stevens Johnson en por lo menos un paciente

Del 5-10% de los pacientes que reciben el fármaco ocurren reacciones de hipersensibilidad. (45)

La vancomicina debe utilizarse solo para combatir infecciones graves estafilocócicas en pacientes alérgicos a penicilinas y cefalosporinas. Las reacciones adversas más notables han sido ototoxicidad y nefrototoxicidad. La disfunción auditiva que es frecuente aunque no permanente podría

aparecer después del uso del fármaco. La ototoxicidad depende de la dosis y la nefrototoxicidad se ha vuelto un efecto adverso raro con el uso de una dosis apropiada.

12.9 Reacciones adversas de la polimixina B

Los antibióticos son capaces de producir reacciones adversas, la polimixina B es más tóxica que la colistina, pero ambos son capaces de producir manifestaciones nerviosas y renales:

Los trastornos en el sistema nervioso central consisten en parestesias alrededor de la boca y en las extremidades; algunas veces se producen mareos, somnolencia, astenia, ataxia y aún depresión respiratoria por bloqueo neuromuscular, sobre todo si se administran fármacos curatizantes en los pacientes afectados de miastenia grave. (56)

Las manifestaciones renales consisten en proteinuria (albuminuria), cilindruria, hematuria y a veces retención nitrogenada (azoemia). (56)

La fiebre, urticaria, exantema en piel, eosinofilia y reacciones anafilácticas con disnea y taquicardia se han reportado ocasionalmente durante la terapia parenteral con polimixina B. (45)

La polimixina B tiene un bajo orden de toxicidad cuando es aplicada tópicamente y las reacciones de hipersensibilidad son raras. Sin embargo, algunos productos comercialmente disponibles contienen otros ingredientes tales como la neomicina y conservadores que frecuentemente inducen dermatitis de contacto alérgico.

Todas estas manifestaciones cesan habitualmente cuando se suprime la administración del fármaco. (23),(24)

Las polimixinas no son antimicrobianos de elección en ningún caso, constituyen una alternativa en el tratamiento de infecciones por gram negativos resistentes a otros antimicrobianos. Se han empleado en forma de aerosoles para combatir la fibrosis quística y las bronquiectasias o para prevenirla en los hospitales. En forma de crema, soluciones y colirios se utilizan en infecciones locales dérmicas, oculares u óticas. Las reacciones adversas más importantes son la nefrototoxicidad y la neurotoxicidad, que han limitado notablemente sus posibilidades de aplicación, estas se presentan en dosis excesivas o en dosis-dependientes.

12.10 Reacciones adversas de la cicloserina

La cicloserina es un fármaco bastante tóxico y es capaz de provocar reacciones adversas en más del 10% de los casos; las mismas son nerviosas, digestivas y alérgicas. (25)

Efectos en el sistema nervioso central. Son las más frecuentes y las más importantes consisten en cefaleas, mareos, dolores neuríticos, somnolencia, depresión mental (hasta el suicidio), disartria, confusión, delirio, alucinaciones, hasta llegar a un verdadero cuadro esquizofrénico, temblores, mioclonias, convulsiones epileptiformes del tipo gran mal. (56)

Efectos gastrointestinales. Consisten en anorexia y náuseas.

Efectos alérgicos. Consisten en erupciones cutáneas urticaria o morbiliformes, acompañadas o no de fiebre (alergia tipo I y IV).

Otros efectos. Se elevan las concentraciones en suero de las aminotrasferasas (transaminasas), especialmente en pacientes con persistente daño en el hígado, aunque también ha sido reportado una deficiencia de vitamina B 12 y ácido fólico, presentándose no muy frecuente una anemia megaloblastica y sideroblastica en pacientes sometidos a terapia con cicloserina y otros agentes antituberculosos. (31)

Estas manifestaciones son reversibles y ceden al interrumpirse el tratamiento. La interrupción de la administración de la cicloserina se hace necesaria en el 39.5 de los casos. (45),(25)

La cicloserina presenta reacciones que implican al sistema nervioso central siendo las más importantes la psicóticas, depresivas y paranoides. Está contraindicada en pacientes epilépticos, la mayor parte de estas reacciones de pueden evitar si se controlan los niveles plasmáticos.

12.11 Reacciones adversas de la fosfomicina

La fosfomicina es un antibiótico poco tóxico solo es capaz de provocar algunos trastornos digestivos, alérgicos y ligero aumento de transaminasas.

Manifestaciones digestivas. consisten en náuseas, raras veces vómito y diarrea.

Trastornos alérgicos. consisten en erupciones cutáneas del tipo urticaria (alergia tipo I)

Los trastornos leves cesan al disminuir la dosis o suprimir el tratamiento. (13)

La fosfomicina es usada en infecciones urinarias por gérmenes sensibles, su toxicidad es escasa pero penetra rápidamente llegando al feto y líquido amniótico siendo una limitante en mujeres gestantes.

12.12 Reacciones adversas de la anfotericina B

La administración intravenosa de este antibiótico es capaz de provocar trastornos gastrointestinales, renales, hemáticos, generales y locales.

Efectos gastrointestinales. La anfotericina B cuando es administrada por vía oral es capaz de provocar trastornos gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y cólicos intestinales que desaparecen al suprimir la medicación.

Efectos renales. Nefrotoxicidad se manifiesta por proteinuria, cilindruria y aumento de la concentración de la urea, nitrógeno no proteico y creatinina en la sangre; además puede existir una importante pérdida de potasio que es capaz de llevar a la hipokalemia.

Efectos hematológicos. Consisten en una anemia normocítica, sin reticulosis ni hiperplasia medular (supresión funcional de la médula ósea), que sede al interrumpirse la administración del antibiótico.

Efectos locales. Se refieren a la tromboflebitis de la vena inyectada.

Todos estos trastornos ceden al suspender el tratamiento, mientras que la hipokalemia requiere la administración de potasio. Las reacciones adversas pueden prevenirse hasta cierto punto en muchos de los casos mencionados, quedando siempre en las alternativas que el médico y el farmacéutico indiquen. (26)

La anfotericina B es bien tolerada su principal reacción aguda se presenta cuando es administrada por vía intravenosa y esta comprende fiebre y escalofrío. La administración adjunta a otros medicamentos nefrotóxicos puede inducir hiperazoemia.

12.13 Reacciones adversas de la nistatina

Efectos Adversos.- No se presentan frecuentemente con la terapia de nistatina. Sin dejar de mencionar algunas manifestaciones que se han presentado en sujetos con terapia tales como ligeras náuseas, vómito, malestares gastrointestinales y diarrea, las dosis orales altas son más probables que produzcan este tipo de efectos adversos gastrointestinales. Las reacciones de hipersensibilidad se han reportado muy raramente. (5)

La nistatina está contraindicada en sujetos quienes son hipersensibles al fármaco o a cualquier ingrediente en la fórmula respectiva. Los fabricantes establecen que ningún efecto adverso o complicaciones se han atribuido a la nistatina en infantes nacidos de mujeres tratadas con el fármaco. (26)

La nistatina es bien tolerada siempre que sea bien administrada y dosificada por lo que se requiere de la vigilancia del médico y el farmacéutico.

12.14 Reacciones adversas del miconazol

El miconazol tiene un bajo orden de toxicidad en comparación a la anfotericina B y es generalmente bien tolerado cuando es administrado por vía oral o vía intravenosa, cabe señalar que se pueden presentar algunas manifestaciones.

Efectos cutáneos. Flebitis y prurito, con o sin erupciones en la piel, son las reacciones adversas más comunes cuando miconazol es administrado por vía intravenosa. El uso de catéter central o cambiando el sitio de infusión cada 48 a 72 horas ayuda a reducir la incidencia de flebitis.

Efectos gastrointestinales. Náusea, vómito, reacciones fébriles, diarrea, anorexia, enrojecimiento, y sabor amargo en la boca, son reacciones que se presentan transitoriamente en los primeros días del tratamiento. La náusea y el vómito pueden ser mitigados por la administración de un antiestáminico o antiémico antes a la terapia con miconazol o por la reducción de la dosis, disminuyendo la velocidad de infusión, otra alternativa puede ser administrarlo junto con los alimentos.

Efectos hematológicos. En pacientes que reciben el fármaco se han presentado una disminución transitoria de hematocrito, la trombocitopenia y trombocitosis han sido reportadas muy poco frecuentes.

Los cambios plaquetarios no han sido asociados con ninguna complicación trombocítica o hemorrágica, y los tiempos de sangrado, escasos son los reportes de disminución de leucocitos y mucho menos la disminución de hemoglobina. (45)

12.15 Reacciones adversas del ketoconazol

Efectos gastrointestinales. De un 3 a 10% de los pacientes que reciben terapia con ketoconazol se presenta náusea y vómito, menos del 1% de los pacientes con terapia presentan dolor abdominal, constipación, flatulencia, diarrea y sangrado gastrointestinal, estas reacciones parecen estar relacionadas con la dosis y no son frecuentemente reportadas cuando el ketoconazol es administrado con alimento. (26),(45)

Efectos hepáticos. Se han presentado incrementos transitorios en las concentraciones en suero de TGO, TGP y fosfatasa alcalina. La hepatotoxicidad ha sido reportada raramente y en muchos de los casos podría ser hepatocelular, aunque el ketoconazol induce a la hepatotoxicidad usualmente es reversible cuando el fármaco es discontinuado, la recuperación podría tomar varios meses y no se ha presentado la muerte debida a este caso. Los casos de hepatotoxicidad que se han presentado han sido en pacientes que reciben el fármaco por tiña (onicomicosis) y muchos otros que han recibido el fármaco por dermatofitosis refractaria crónica. (26)

Efectos endocrinos

La ginecomastia bilateral con ternura de pecho se ha presentado en algunos hombres durante la terapia con ketoconazo, en algunos pacientes la ginecomastia y el dolor de pecho disminuyen después de varias semanas de continuar con la terapia con ketoconazol, en otros pacientes continúa hasta que el fármaco es discontinuado.

Algunos datos muy limitados sugieren que la ginecomastia aparece porque el ketoconazol disminuye las concentraciones en suero de testosterona y a una extensión más pequeña de la concentración en suero del estradiol, resultando un incremento en el radio del estradiol-testosterona. El ketoconazol únicamente inhibe transitoriamente la síntesis de testosterona y las concentraciones de testosterona regresan rápidamente a los valores basales cuando son tomadas las muestras. El ketoconazol podría inhibir la síntesis del cortisol, particularmente en pacientes que reciben el fármaco en dosis dianas altas aunque estas sean divididas. (26), (45)

Efectos cutáneos. En el 2% de los pacientes que reciben ketoconazol se presenta prurito, en menos del 1% de los pacientes se ha presentado salpullido, dermatitis, púrpura y urticaria. En algunos de los casos se cree que los efectos podrían haber sido manifestaciones de reacciones de hipersensibilidad al fármaco, no se han presentando reacciones de anafilaxia después de la primera dosis de ketoconazol.

Efectos en sistema nervioso central. Son muy pocos los casos que se presentan, en menos del 1% de los pacientes con terapia se manifiesta dolor de cabeza mareos, somnolencia, letárgia, astenia, nerviosismo, insomnio, sueños anormales y parestesia.

Otras reacciones adversas

La hipertensión ha sido reportada en algunos pacientes que reciben dosis altas (400mg cada 6 a 8 horas) de terapia con ketoconazol para el carcinoma prostático melastático, aunque no esta claramente establecido, se ha sugerido que el ketoconazol induce incrementos en la actividad mineralocorticoide y esto podría causar el incremento en la presión sanguínea observada en estos pacientes. (26),(45)

12.16 Reacciones adversas del fluconazol

El fluconazol generalmente es bien tolerado. Los efectos adversos van de un 5 a 30% reportados y se han presentado en pacientes que reciben el fármaco por 7 días o más tiempo, del 1 a 2% de los pacientes con terapia con fluconazol requieren discontinuar el medicamento debido a los efectos severos que se presentan.

Efectos gastrointestinales. En pacientes que reciben fluconazol del 1.5 al 8.5% de estos han reportado náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea, aunque raramente se ha reportado flatulencia, lengua adormecida y anorexia en estos pacientes, cuando esto se presenta se sugiere discontinuar el medicamento. (48)

Efectos dermatológicos. Un 5% de los pacientes presentan salpullido acompañado con eosinofilia y prurito, desordenes exfoliativos en piel han sido reportados pero estos han sido muy raros principalmente se presentan en pacientes con SIDA.

Efectos hepáticos. Se reporta que de un 5 a 7% de los pacientes que reciben fluconazol presentan incrementos transitorios en la concentración en suero de las siguientes enzimas: TGO, TGP, fosfatasa alcalina, γ -glutamyltransferasa y bilirrubinas. En la mayoría de los casos los niveles regresan a su estado normal después de la terapia con fluconazol y no están asociados a una hepatotoxicidad, sin embargo se recomienda que cuando se tienen niveles de 8 veces más del límite normal se requiere de discontinuar el medicamento, estos casos solo se han presentado en un 1% de los pacientes. (48),(56)

Efectos en el sistema nervioso central. Cerca de un 2% de los pacientes reportan solo tener mareos y dolor de cabeza, raramente se reporta somnolencia, delirio / coma y disturbios psiquiátricos, algunos pacientes con SIDA presentan ataques después de la administración oral de una dosis de 100 mg. de fluconazol.

Efectos hematológicos. En algunos de los pacientes que reciben terapia con fluconazol se presenta eosinofilia, anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia.(26)

Efectos endocrinos. Estudios realizados utilizando dosis de fluconazol no han mostrado evidencia de efectos adversos relacionados a la posible inhibición de la síntesis de testosterona o esteroides. Se reporta el estudio realizado a un grupo de mujeres premenopáusicas que reciben fluconazol, los resultados de este muestran que no afectan la respuesta estimuladora del cortisol en suero y tampoco afecta las concentraciones de estradiol en suero. Otro estudio en hombres que reciben dosis que van de los 25 a los 400mg una vez al día durante 30 días indican que las concentraciones en suero de testosterona no son afectadas. Pero cabe mencionar que en la actualidad se realizan estudios para deliberar la alteración de estas hormonas en relación con el fluconazol. (36),(21)

En general los imidazoles y los triazoles presentan reacciones adversas que pueden ser controladas ya que estos son bien tolerados en la práctica clínica, además que son eficaces contra micosis superficiales y sistémicas, siendo su limitante el alto costo.

En base a los conocimientos adquiridos en este trabajo podemos decir que los antimicrobianos son y seguirán siendo una alternativa para las enfermedades infecciosas por lo tanto queda en manos del Médico y del Químico Farmacéutico Biólogo anticipar la posible presencia de las reacciones adversas, con el fin de que el riesgo del paciente disminuya y su beneficio sea mayor.

En los siguientes cuadros se presenta el resumen comparativo de las reacciones adversas de los diversos grupos de antimicrobianos

Cuadro 3 REACCIONES ADVERSAS DE PENICILINAS

Reacciones adversas	Penicilinas				
	Penicilinas Penicilinasas-Resistentes				
	<i>Meticilina</i>	<i>Nafcilina</i>	<i>Oxacilina</i>	<i>Cloxacilina</i>	<i>Dicloxacilina</i>
<i>Flebitis local</i>	Se presenta	Significativa	Se presenta	Nula	Nula
<i>Hipersensibilidad</i>	Nula	Nula	Nula	Nula	Nula
<i>Fiebre</i>	Se presenta	Se presenta	Se presenta	Se presenta	Se presenta
<i>Salpullido</i>	Frec. 4%	Frec. 4%	Frec. 4%	Frec. 4%	Frec. 4%
<i>Fotosensibilidad</i>	No reportada	No reportada	No reportada	No reportada	No reportada
<i>Anafilaxia</i>	Muy rara	Muy rara	Muy rara	No reportada	No reportada
<i>Enfermedad del suero</i>	Nula	Nula	Nula	Nula	Nula
<i>Coombs +</i>	Muy rara	Muy rara	Muy rara	No reportada	No reportada
<i>Neutropenia</i>	Muy rara	Se presenta	Muy rara	No reportada	No reportada
<i>Eosinofilia</i>	Frec. 22%	Frec. 22%	Frec. 22%	Se presenta	Se presenta
<i>Trombocitopenia</i>	Muy rara	Muy rara	Muy rara	No reportada	No reportada
<i>TP/TTP elevadas</i>	No reportada	Se presenta	No reportada	No reportada	No reportada

Continuación Cuadro 3 REACCIONES ADVERSAS DE PENICILINAS

<i>Náusea/Vómito</i>	No reportada	No reportada	No reportada	Se presenta	Se presenta
<i>Diarrea</i>	No reportada	No reportada	No reportada	Se presenta	Se presenta
<i>Enzimas hepáticas</i>	No reportada	No reportada	Se presenta	Muy rara	Muy rara
<i>Insuficiencia hepática</i>	No reportada	No reportada	No reportada	No reportada	No reportada
<i>BUN y Cr elevados</i>	Se presenta	No reportada	No reportada	No reportada	No reportada
<i>K+ y Mg++ bajos</i>	No reportada	Se presenta	No reportada	No reportada	No reportada
<i>Cefalea</i>	Muy rara	Muy rara	Muy rara	No reportada	No reportada
<i>Confusión</i>	Muy rara	Muy rara	Muy rara	No reportada	No reportada
<i>Convulsiones</i>	No reportada	No reportada	Se presenta	No reportada	No reportada
<i>Ototoxicidad</i>	No reportada	No reportada	No reportada	No reportada	No reportada
<i>Disritmias</i>	No reportada	Nula	No reportada	No reportada	No reportada

Continuación Cuadro 3 REACCIONES ADVERSAS DE PENICILINAS

Reacciones adversas	Penicilinas			
	Penicilinas Naturales	Aminopenicilinas		
	Penicilina G y V	Ampicilina	Amoxicilina	Bacampicilina
Flebitis local	Se presenta	Nula	Nula	Nula
Hipersensibilidad	Se presenta	Nula	Nula	Nula
Fiebre	Se presenta	Se presenta	Se presenta	Se presenta
Sapullido	Frec. 3%	Frec. 5%	Frec. 5%	Frec. 3%
Fotosensibilidad	No reportada	No reportada	No reportada	No reportada
Anafilaxia	Frec. 0.1-0.9%	Muy rara	No reportada	No reportada
Enfermedad del suero	Frec. 4%	Nula	Nula	Nula
Coombs +	Frec. 3%	Se presenta	Se presenta	No reportada
Neutropenia	Muy rara	Se presenta	Se presenta	Se presenta
Eosinofilia	Se presenta	Frec. 2%	Frec. 2%	Se presenta
Trombocitopenia	Muy rara	Muy rara	Muy rara	Muy rara
TP/TTP elevadas	Muy rara	Se presenta	Se presenta	No reportada

Continuación Cuadro 3 REACCIONES ADVERSAS DE PENICILINAS

Náusea/Vómito	Nula	Frec. 2%	Frec. 2%	Frec. 3%
Diarrea	Nula	Frec. 10%	Frec. 5%	Frec. 9%
Enzimas hepáticas	Muy rara	Muy rara	Muy rara	Se presenta
Insuficiencia hepática	No reportada	No reportada	No reportada	No reportada
BUN y Cr elevados	Muy rara	Muy rara	Muy rara	No reportada
K⁺ y Mg⁺⁺ bajos	No reportada	No reportada	No reportada	No reportada
Cefalea	Muy rara	Muy rara	No reportada	Se presenta
Confusión	Muy rara	Muy rara	No reportada	No reportada
Convulsiones	Muy rara	Muy rara	No reportada	No reportada
Ototoxicidad	No reportada	No reportada	No reportada	No reportada
Disritmias	Muy rara	No reportada	No reportada	No reportada

Continuación Cuadro 3 REACCIONES ADVERSAS DE PENICILINAS

Reacciones adversas	Penicilinas		
	Penicilinas de amplio espectro		
	<i>Ticarcilina</i>	<i>Piperacilina</i>	<i>Carbencilina</i>
<i>Flebitis local</i>	Frec 3%	Frec 4%	Frec 4%
<i>Hipersensibilidad</i>	Nula	Nula	Nula
<i>Fiebre</i>	Se presenta	Se presenta	Se presenta
<i>Salpullido</i>	Frec. 3%	Frec. 1%	Frec. 2%
<i>Fotosensibilidad</i>	No reportada	No reportada	No reportada
<i>Anafilaxia</i>	Se presenta	No reportada	Se presenta
<i>Enfermedad del suero</i>	Se presenta	Se presenta	Se presenta
<i>Coombs +</i>	No reportada	Se presenta	Se presenta
<i>Neutropenia</i>	No reportada	Frec 6%	Se presenta
<i>Eosinofilia</i>	Se presenta	Se presenta	Frec 5%
<i>Trombocitopenia</i>	Muy rara	Se presenta	Muy rara
<i>TP/TPP elevadas</i>	Se presenta	Se presenta	Se presenta

Continuación Cuadro 3 REACCIONES ADVERSAS DE PENICILINAS

<i>Náusea/Vómito</i>	Se presenta	Se presenta	Frec. 1%
<i>Diarrea</i>	Frec. 3%	Frec. 2%	Frec. 1%
<i>Enzimas hepáticas</i>	No reportada	Se presenta	Se presenta
<i>Insuficiencia hepática</i>	No reportada	No reportada	No reportada
<i>BUN y Cr elevados</i>	No reportada	Se presenta	No reportada
<i>K+ y Mg++ bajos</i>	Se presenta	Se presenta	Se preseta
<i>Cefalea</i>	Muy rara	Muy rara	Muy rara
<i>Confusión</i>	Muy rara	Muy rara	Muy rara
<i>Convulsiones</i>	Muy rara	No reportada	Se presenta
<i>Ototoxicidad</i>	No reportada	No reportada	No reportada
<i>Disritmias</i>	No reportada	No reportada	No reportada

Cuadro 4 REACCIONES ADVERSAS DE BETA-LACTÁMICOS

Reacciones adversas	Beta-Lactámicos		
	Carbapenems		Monobactams
	<i>Imipenem</i>	<i>Meropenem</i>	<i>Aztreonam</i>
<i>Flebitis local</i>	Frec. 3%	Nula	Frec. 4%
<i>Hipersensibilidad</i>	Frec. 3%	Nula	Nula
<i>Fiebre</i>	Se presenta	Nula	Frec. 2%
<i>Salpullido</i>	Se presenta	Nula	Frec. 2%
<i>Fotosensibilidad</i>	No reportada	Nula	No reportada
<i>Anafilaxia</i>	Se presenta	Nula	Se presenta
<i>Enfermedad del suero</i>	Se presenta	Nula	Se presenta
<i>Coombs +</i>	Frec. 2%	Nula	Muy rara
<i>Neutropenia</i>	Se presenta	Nula	Se presenta
<i>Eosinofilia</i>	Se presenta	Nula	Frec. 8%
<i>Trombocitopenia</i>	Se presenta	Nula	Se presenta
<i>TP/TTP elevadas</i>	Muy rara	Nula	Muy rara

Continuación Cuadro 4 REACCIONES ADVERSAS DE BETA-LACTÁMICOS

<i>Náusea/Vómito</i>	Frec. 2%	Frec. 1%	Frec. 0.1-0.9%
<i>Diarrea</i>	Frec. 3%	Nula	Frec. 0.1-0.9%
<i>Enzimas hepáticas</i>	Frec. 4%	Frec. 4%	Frec. 2%
<i>Insuficiencia hepática</i>	No reportada	Nula	Frec. 1%
<i>BUN y Cr elevados</i>	Se presenta	No reportada	No reportada
<i>K+ y Mg++ bajos</i>	No reportada	Nula	No reportada
<i>Cefalea</i>	Se presenta	Nula	Se presenta
<i>Confusión</i>	Se presenta	Nula	Se presenta
<i>Convulsiones</i>	Frec. 1%	Frec. 0.4%	Se presenta
<i>Ototoxicidad</i>	Muy rara	Nula	No reportada
<i>Disritmias</i>	No reportada	Nula	Se presenta

Cuadro 5 REACCIONES ADVERSAS DE CEFALOSPORINAS

Reacciones adversas	Cefalosporinas / Cefamicinas			
	1a Generación			
	<i>Cefalotina</i>	<i>Cefazolina</i>	<i>Cefalexina</i>	<i>Cefadroxil</i>
<i>Flebitis local</i>	Frec. 20%	Se presenta	Nula	Nula
<i>Hipersensibilidad</i>	Nula	Frec 5%	Nula	Nula
<i>Fiebre</i>	Se presenta	Se presenta	Se presenta	Nula
<i>Salpullido</i>	Se presenta	Se presenta	Frec. 1%	Frec. 1%
<i>Fotosensibilidad</i>	No reportada	No reportada	Nula	Nula
<i>Anafilaxia</i>	Muy rara	Muy rara	Nula	Nula
<i>Enfermedad del suero</i>	Nula	Nula	Se presenta	Se presenta
<i>Coombs +</i>	Se presenta	Frec. 3%	Se presenta	Nula
<i>Neutropenia</i>	Se presenta	Se presenta	Frec. 3%	Se presenta
<i>Eosinofilia</i>	Se presenta	Nula	Frec 9%	Nula
<i>Trombocitopenia</i>	Se presenta	Se presenta	Nula	Nula
<i>TP/TTP elevadas</i>	Se presenta	Nula	Nula	Nula

Continuación Cuadro 5 REACCIONES ADVERSAS DE CEFALOSPORINAS

<i>Náusea/Vómito</i>	Nula	Nula	Nula	Nula
<i>Diarrea</i>	Nula	Nula	Nula	Nula
<i>Enzimas hepáticas</i>	Se presenta	Se presenta	Se presenta	Se presenta
<i>Insuficiencia hepática</i>	No reportada	No reportada	Nula	Nula
<i>BUN y Cr elevados</i>	Muy rara	Se presenta	Se presenta	Nula
<i>K+ y Mg++ bajos</i>	Nula	Nula	Nula	Nula
<i>Cefalea</i>	Nula	No reportada	Se presenta	Nula
<i>Confusión</i>	Nula	No reportada	Se presenta	Nula
<i>Convulsiones</i>	Se presenta	No reportada	Nula	Nula
<i>Ototoxicidad</i>	No reportada	No reportada	No reportada	No reportada
<i>Disritmias</i>	No reportada	No reportada	No reportada	No reportada

Continuación Cuadro 5 REACCIONES ADVERSAS DE CEFALOSPORINAS

Reacciones adversas	Cefalosporinas / Cefamicinas		
	2a Generación		
	Cefuroxima	Cefaclor	Cefoperazona
<i>Flebitis local</i>	Frec 2%	Nula	Frec. 1%
<i>Hipersensibilidad</i>	Nula	Frec. 2%	Nula
<i>Fiebre</i>	Nula	Nula	Frec. 0.1-0.9%
<i>Salpullido</i>	Frec. 0.1-0.9%	Se presenta	Frec. 2%
<i>Fotosensibilidad</i>	No reportada	Nula	No reportada
<i>Anafilaxia</i>	Nula	Muy rara	Nula
<i>Enfermedad del suero</i>	Nula	Frec. 0.1-0.9%	Nula
<i>Coombs +</i>	Frec. 0.1-0.9%	Frec. 0.1-0.9%	Frec 2%
<i>Neutropenia</i>	Frec. 0.1-0.9%	Se presenta	Frec 2%
<i>Eosinofilia</i>	Frec 7%	Nula	Frec 10%
<i>Trombocitopenia</i>	Nula	Frec. 2%	Nula
<i>TP/TTP elevadas</i>	Nula	Nula	Significativa

Continuación Cuadro 5 REACCIONES ADVERSAS DE CEFALOSPORINAS

<i>Náusea/Vómito</i>	Frec. 0.1-0.9%	Nula	Nula
<i>Diarrea</i>	Frec. 0.1-0.9%	Frec. 1%	Frec. 3%
<i>Enzimas hepáticas</i>	Frec. 4%	Frec. 3%	Frec. 8%
<i>Insuficiencia hepática</i>	No reportada	Nula	No reportada
<i>BUN y Cr elevados</i>	Nula	Se presenta	Frec. 6%
<i>K+ y Mg++ bajos</i>	Nula	Nula	Nula
<i>Cefalea</i>	Nula	Nula	Frec. 0.1-0.9%
<i>Confusión</i>	Nula	Se presenta	Nula
<i>Convulsiones</i>	Nula	Nula	Nula
<i>Ototoxicidad</i>	Nula	No reportada	No reportada
<i>Disritmias</i>	Nula	No reportada	No reportada

Continuación Cuadro 5 REACCIONES ADVERSAS DE CEFALOSPORINAS

Reacciones adversas	Cefalosporinas / Cefamicinas			
	3a Generación			4a Generación
	<i>Cefotaxima</i>	<i>Ceftazidima</i>	<i>Ceftriazona</i>	<i>Cefepima</i>
<i>Flebitis local</i>	Frec. 5%	Frec. 1%	Frec. 2%	Frec. 10%
<i>Hipersensibilidad</i>	Nula	Frec. 2%	Nula	Se presenta
<i>Fiebre</i>	Nula	Frec. 0.1-0.9%	Frec. 0.1-0.9%	Nula
<i>Salpullido</i>	Frec. 2%	Frec. 1%	Frec. 2%	Nula
<i>Fotosensibilidad</i>	No reportada	Muy rara	No reportada	Nula
<i>Anafilaxia</i>	Nula	Muy rara	Nula	Nula
<i>Enfermedad del suero</i>	Nula	Nula	Nula	Nula
<i>Coombs +</i>	Frec. 6%	Frec. 4%	Nula	Nula
<i>Neutropenia</i>	Se presenta	Frec. 1%	Frec. 2%	Nula
<i>Eosinofilia</i>	Frec. 1%	Frec. 8%	Frec. 6%	Nula
<i>Trombocitopenia</i>	Nula	Se presenta	Se presenta	Nula
<i>TP/TTP elevadas</i>	Se presenta	Se presenta	Se presenta	Nula

Continuación Cuadro 5 REACCIONES ADVERSAS DE CEFALOSPORINAS

<i>Náusea/Vómito</i>	Frec. 0.1-0.9%	Frec. 0.1-0.9%	Frec. 0.1-0.9%	Nula
<i>Diarrea</i>	Frec. 1%	Frec. 1%	Frec. 3%	Frec. 0.1-0.9%
<i>Enzimas hepáticas</i>	Frec. 1%	Frec. 6%	Frec. 3%	Se presenta
<i>Insuficiencia hepática</i>	No reportada	No reportada	No reportada	No reportada
<i>BUN y Cr elevados</i>	Nula	Frec. 0.1-0.9%	Frec. 1%	Se presenta
<i>K+ y Mg++ bajos</i>	Nula	Nula	Nula	Nula
<i>Cefalea</i>	Nula	Nula	Frec. 0.1-0.9%	Se presenta
<i>Confusión</i>	Nula	Nula	Nula	Nula
<i>Convulsiones</i>	Nula	Nula	Nula	Nula
<i>Ototoxicidad</i>	No reportada	No reportada	No reportada	Nula
<i>Disritmias</i>	No reportada	No reportada	No reportada	Nula

Cuadro 6 REACCIONES ADVERSAS DE OTROS AGENTES

Reacciones adversas	Otros Agentes	
	<i>Polimixina B</i>	<i>Vancomicina</i>
<i>Flebitis local</i>	Nula	Frec. 13%
<i>Hipersensibilidad</i>	Nula	Frec. 8%
<i>Fiebre</i>	Muy rara	Frec. 1%
<i>Salpullido</i>	Muy rara	Frec. 3%
<i>Fotosensibilidad</i>	Nula	No reportada
<i>Anafilaxia</i>	Muy rara	Muy rara
<i>Enfermedad del suero</i>	Nula	Nula
<i>Coombs +</i>	Se presenta	No reportada
<i>Neutropenia</i>	Se presenta	Frec. 2%
<i>Eosinofilia</i>	Muy rara	Se presenta
<i>Trombocitopenia</i>	Nula	Se presenta
<i>TP/TTP elevadas</i>	Nula	No reportada

Continuación Cuadro 6 REACCIONES ADVERSAS DE OTROS AGENTES

<i>Náusea/Vómito</i>	Nula	Se presenta
<i>Diarrea</i>	Nula	Nula
<i>Enzimas hepáticas</i>	Nula	No reportada
<i>Insuficiencia hepática</i>	Nula	No reportada
<i>BUN y Cr elevados</i>	Significativa	Frec. 5%
<i>K+ y Mg++ bajos</i>	Nula	Nula
<i>Cefalea</i>	Significativa	Nula
<i>Confusión</i>	Se presenta	Nula
<i>Convulsiones</i>	Se presenta	Nula
<i>Ototoxicidad</i>	Nula	Se presenta
<i>Disritmias</i>	Nula	No reportada

13. Análisis.

En este trabajo determinamos que la mayoría de los grupos de los fármacos estudiados presentan diferentes reacciones adversas con su correspondiente frecuencia y grado. La información sobre las reacciones adversas de antimicrobianos es muy amplia, sin embargo este estudio está enfocado a las más frecuentes.

Cuando un paciente despierta una respuesta inmunológica exagerada hacia una sustancia tóxica (fármaco) se dice que el paciente presenta alergia al fármaco, este tipo de reacciones son comunes en la práctica médica ya que estas no son detectadas antes de la administración.

Aunque no se conoce la frecuencia exacta de este tipo de reacciones, aproximadamente de 1 a 2 millones de individuos experimentan una reacción adversa que usualmente son erupciones en la piel. (62)

Los medicamentos que con mayor frecuencia presentan reacciones de hipersensibilidad son las penicilinas y las cefalosporinas, sin dejar de mencionar que otros antimicrobianos pueden presentar reacción de hipersensibilidad ya que están constituidos por diferentes compuestos que estructuralmente pueden ser tóxicos para el organismo humano. Otros efectos adversos relevantes ocasionados por las penicilinas y las cefalosporinas son alteraciones renales, gastrointestinales y en el sistema nervioso central, sobre este último se manifiestan más con las penicilinas, por lo que es importante que el médico con el apoyo del farmacéutico prescriban estos medicamentos conociendo perfectamente bien todas sus reacciones adversas, interacciones farmacológicas así como su farmacocinética con el fin de obtener un efecto terapéutico en el menor tiempo posible. Las penicilinas y cefalosporinas son dos de los grandes grupos de antimicrobianos que se manejan con mayor frecuencia en el sector salud debido a su bajo costo y a su efectividad.

Los carbapenemes son antimicrobianos relacionados estructuralmente con las cefalosporinas y las penicilinas, además de ser eficaces contra muchos microorganismos las reacciones adversas que estos presentan son moderadas. Este grupo de fármacos es una alternativa para que sea prescrito debido a su eficacia, además de tener relación estructural con β -lactámicos las reacciones de hipersensibilidad no son tan severas. Por otro lado, la desventaja de este grupo de fármacos es su elevado precio lo que ha restringido su uso.

La teicoplanina es una buena alternativa para microorganismos grampositivos, es bien tolerada cuando se administra por vía intramuscular o intravenosa. Es importante mencionar que este fármaco provoca alteraciones auditivas especialmente en niños estas dependen del tiempo de administración y la dosis siendo pocos los casos presentados.

La vancomicina es muy irritante y en algunos casos se considera como una segunda alternativa ya que presenta reacciones adversas severas y letales. La ototoxicidad y la nefrotoxicidad son los efectos más graves que se pueden presentar en pacientes bajo tratamiento. Es por esto que el médico debe dar un seguimiento estricto en la administración de este fármaco.

Las polimixinas presentan reacciones adversas importantes como lo son la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad que han limitado notablemente sus posibilidades de aplicación por lo que estos antimicrobianos no son de primera elección pero si constituyen una alternativa en el tratamiento de infecciones por gramnegativos resistentes a otros antimicrobianos o en pacientes que no las toleran.

La cicloserina presenta reacciones adversas en el sistema nervioso central la cual la hace ser un fármaco de segunda elección para pacientes que presentan un cuadro de tuberculosis avanzado y que el bacilo tuberculoso se ha hecho resistente a otros fármacos. Es alta la incidencia de esta reacción adversa, por lo que el monitoreo y seguimiento por parte del farmacéutico y el médico deben ser estrictos.

La anfotericina B y la nistatina son fármacos bien tolerados por los pacientes cuando son administrados por vía cutánea, son pocas las reacciones adversas que se presentan y estas suelen desaparecer al suspender el tratamiento.

En el grupo de imidazoles encontramos que el ketoconazol presenta un efecto adverso en los hombres llamado ginecomastia bilateral el cual debe ser monitoreado, este efecto puede desaparecer durante la terapia o al final de la misma.

A pesar de que todos los antimicrobianos producen reacciones adversas también tienen la facultad de combatir las infecciones causadas por diversos microorganismos, lo importante de conocer estas reacciones es que el médico y el farmacéutico determinen que fármaco o alternativas

utilizar así como su dosis y vía de administración procurando que estas reacciones ocurran en el mínimo de los casos.

Por otra parte en la información recopilada observamos que existen factores que predisponen al paciente a presentar una reacción adversa, estos factores deben ser siempre detectados por el médico antes de la administración del fármaco antimicrobiano, por lo que es importante que se conozca la historia clínica del paciente.

- a) Problemas en el sistema inmunológico
- b) Mala absorción
- c) Terapia múltiple de medicamentos (sinergismo y antagonismo)
- d) Trastornos renales.

El sistema inmune cuenta con defensas que son siempre necesarias, aun cuando se están administrando antimicrobianos bactericidas y sobre todo para eliminar las bacterias persistentes, la deficiencia de dichas defensas (inmunidad humoral y celular) hacen que el paciente sea vulnerable a diferentes tipos de infecciones y en algunos de los casos se presentan infecciones múltiples. Creo que el sistema inmunológico juega un papel importante en una proceso infeccioso por lo que es recomendable tener un amplio conocimiento de este en los procesos infecciosos.

La mala absorción de un fármaco depende de dos aspectos principalmente como lo es la vía de administración y la dosis, ya que el efecto terapéutico de un antimicrobiano depende de su concentración en el lugar de la infección además que la vía de administración es de suma importancia ya que de esta depende que el fármaco llegue al sitio de acción. Por otra parte en algunos pacientes se presenta una absorción gastrointestinal defectuosa manifestada por vómitos y diarrea.

En la actualidad el empleo simultáneo de dos o más antimicrobianos u otros fármacos (antipiréticos, antiinflamatorios, etc.) puede dar lugar a fenómenos de sinergismo y antagonismo. No es conveniente el uso indiscriminado de asociaciones de fármacos, ya que pueden ocasionar reacciones adversas graves, principalmente reacciones hepáticas y renales. Estas asociaciones deben ser utilizadas salvo circunstancias especiales bajo el seguimiento del médico y el farmacéutico

Para no caer en la actitud irracional de que "si un fármaco es bueno, dos serán mejores y tres curarán casi a todo el mundo de casi toda enfermedad" (Laurence y Bennett)

Es relativamente frecuente la administración de antimicrobianos a pacientes con función renal defectuosa en muchos de los casos se administra para la infección renal o por procesos infecciosos en otros órganos por lo que es necesario conocer bien la vía de eliminación del antimicrobiano antes de ser administrado, con el fin de evitar niveles elevados del fármaco en plasma o provocando el alargamiento de la vida media dando lugar a concentraciones tóxicas del fármaco provocando una alteración grave en el paciente. Los pacientes con daño renal deben ser monitoreados cuidadosamente por el médico y el farmacéutico ya que cuando un fármaco no es bien eliminado puede causar niveles tóxicos siendo letales para el paciente.

Para finalizar hablaremos de la resistencia bacteriana que hoy en día es uno de los problemas más frecuentes con los que el médico y el farmacéutico se enfrentan. Dicha resistencia es específica para cierto fármaco, pero sin embargo existen numerosos ejemplos de resistencia cruzada, es decir que no se limita solo a un fármaco determinado sino que se extiende a otros, aunque el microorganismo no haya estado en contacto con estas últimas, esto por lo general sucede cuando se trata de fármacos químicamente similares por ejemplo penicilinas con cefalosporinas, los mecanismos de resistencia bacteriana son complejos y en la actualidad ya existe una clasificación para ellos.

El problema de la resistencia bacteriana se presenta comúnmente en pacientes hospitalizados, pacientes inmunodeficientes y personal del hospital, pero no podemos dejar de mencionar que el abuso indiscriminado de los antimicrobianos en la población ha propiciado que la resistencia bacteriana hoy sea un problema que en algunos casos puede dejar sin alternativas al médico trayendo esto como secuela un gasto para el paciente y el alargamiento de su recuperación.

La decisión de administrar un antimicrobiano en las circunstancias que se presenten siempre tendrá que ser una responsabilidad del médico y el farmacéutico, ya que el riesgo que se tiene al hacerlo será compensado con el beneficio que se busque tratando siempre de no hacer daño al paciente y buscar su pronta recuperación.

Se hace de vital importancia que en el país se cuente con más Centros de Farmacovigilancia que se encarguen de dar un seguimiento a la población que presentan las diferentes reacciones adversas que cada vez aumentan aunado al crecimiento de la población; así también es necesario

contar con un equipo de salud actualizado, calificado y humanista que de seguimiento al paciente.

“Los antimicrobianos han sido y continuarán siendo un don para la humanidad, su descubrimiento y aplicación constituyen la empresa más espléndida de la práctica médica” (22).

14. Conclusiones.

Se logró analizar la seguridad de grupos de antimicrobianos a través de la evaluación de las reacciones adversas que cada uno de estos presenta. Esto nos sirve para determinar que hay reacciones adversas que se pueden prevenir y controlar, en caso de que la reacción adversa ya esté presente esta puede ser contrarrestada mediante un seguimiento del paciente.

Este tipo de revisión permite tener un panorama más amplio en lo que se refiere al riesgo de administrar un antimicrobiano y así también conocer sus beneficios de una buena terapia antimicrobiana vigilada por el médico y el farmacéutico. Además que permite dar un seguimiento a los nuevos antimicrobianos una vez que estos han salido a la venta y son recibidos por poblaciones muy grandes y así conocer que tipo de reacciones adversas se presentan.

15. Bibliografía.

1. Manuel Litter. Farmacología Experimental y Clínica, 7ª, Argentina, 1986. Pág. 1449, 1458, 1460-1471, 1474, 1475, 1480-1489, 1490-1494.
2. Rosenstein Emilio. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 38ª Edición, PLM. México. 1998. Pág. 1274-1276.
3. USP DI
4. Jesús Flores, Farmacología Humana. Editorial Masson, Barcelona, 1996. Pág. 997-1001, 1007-1014, 1050-1054, 1075.
5. John A. Anderson. Allergic Reactions to Drugs and Biological Agents. JAMA, 1992, Vol. 268, No. 20. 2845-2848.
6. Thomas M. Hooton, MD; Carol Winter, ARNP; Randomized Comparative Trial and Analysis of Day antimicrobial Regimens for Treatment of Acute Cystitis in Women. JAMA, 1995, Vol 273, No 1. Pág. 41.
7. Mouton Y.J; Beuscart C; Vetter N. y Col. Empirical Monotherapy with Meropenem in Serious Bacterial Infections Journal Antimicrob. Chemother. 1995, 36/suppl. 145-156.
8. Norrby S. R; Newell P. A. Safety Profile of Meropenem: International Clinical Experience Based on the First 3125 Patients Treated with Meropenem. Journal Antimicrob. Chemother. 1995, 36/suppl. 207-213.
9. Nirmal Joshi. Oral Antibiotics are the Old Still Gold?. Hospital Practice, 1999, Pág. 117-118.
10. John S. Czachor. Antibiotic Troubleshooting in Primary Care. Hospital Practice, 1999. Pág. 95-98
11. Moffatt L, Pascual C. Los Antibióticos. Ed. 4ª, Nueva Editorial Interamericana, México, 1994. Pág. 35, 48, 59, 112-156.
12. Guía Profesional de Medicamentos 4ª. Manual Moderno. 1991. Pág. 33, 34, 38, 46, 60, 64, 65, 67, 70, 73, 75, 77-93.
13. Rick A. Weideman, Ira H. Bernstein, and W. Paul McKinney. Pharmacist Recognition of Potential Drug Interactions. American Journal Health-System Pharmacist 1999, vol. 56 1524-1528.
14. Douglas N. Fish. Nonsurgical Antimicrobial Prophylaxis: Guidelines (and bugs) in Evolution. American Journal Health-Syst Pharmacists. 1999, Vol 56 1199
15. Brian C. Lund, Erika J. Ernst, and Michael E. Klepser. Strategies in the Treatment of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. American Journal Health-Syst Pharmacists. 1998, Vol. 55. Pág. 1987-1989
16. Harold J. Manley; George R. Bailie. Antibiogram Development for an Outpatient Dialysis Center. Hospital Pharmacy. 2000, Vol. 35, No. 3. 251-253.

17. www.microbiologia.com.ar/antimicrobianos/anti-pared.html
Responsable de la página Fernando Gabriel Ranea. Mayo 2001. Argentina
18. Pelta R. Vivas E: Reacciones Adversas por Medicamentos (I). Tribuna Médica Hospitalares 1991; año IV, 66:7-8
19. Pelta R. Vivas E: Alergias Medicamentosas. Tribuna Médica Hospitalares 1991; años XXVI, No. 1, 333:22-23.
20. www.patientpublicresourcecenter.com. Responsable American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Enero 2001. E.U.
21. Amnon Hoffman; Haim D. Danenberg. Pharmacodynamic and pharmacokinetic rationales for the development of an oral controlled-release amoxicillin dosage form. Journal of Controlled Release. 1998, 54, 30,35.
22. Bergoglio R, M. Antibióticos. Ed. 5ª. Panamericana, Buenos Aires, Argentina. 1993. Pág. 310,311,405, 412.
23. Karzung B; Farmacología Básica y Clínica, El Manual Mpdemo, México, 1984,20-23
24. Davies, MD. Adverse Drug Reaction Bulletin. 1995, No. 170, Pág.643.
25. Rawlins MD. Pharmacovigilance: paradise lost, regained or postponed? Journal of The Royal College of Physicians of London 1995, Pág. 29
26. Jay P. Sanford, MD; David N. Gilbert, MD; Guía de tratamiento Antimicrobiano. 1996, 26ª, EUA. 70-77.
27. www.names.com.ar/indices Marzo 2001. Argentina.
28. www.msd.es/publicaciones/mmerk/MM-22-298.htm. Responsables Hoberman A, Puczynski MS, Mills R and Borzak S. Junio 2001. España.
29. Bevan J; Fundamentos de Farmacología, Harla, 2ª. México. 1982. Pág. 559-558
30. Goodman & Gilman's. Bases Farmacológicas de la terapéutica, 8ª. Interamericana, Estados Unidos, 1998. Pág. 1095, 1096, 1098, 1110, 1111, 1141-1147, 1152-1158, 1162, 1165, 1166, 1214-1218, 1247, 1252-1255, 1259.
31. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, The Pharmaceutical Press. 29ª, 1989. London. Pág. 95, 100, 105, 107, 125, 128, 129, 233, 247-249, 311, 332, 334, 417, 421-423, 430, 432, 490-491.
32. Alvarez, Ortiz, M. Tesis: Revisión Bibliográfica de Reacciones Adversas de aminoglucósidos, México, 1998. Pág. 5.
33. Sandoval S, L. Tesis: Estudio Estadístico de las Reacciones Adversas de los antibióticos aminoglucósidos. México, 1998. Pág. 15.
34. Vademecum Farmacéutico. Información Profesional Especializada. D.R. 1992, México Pág. 34, 89, 122.
35. Chapman and Hall. Dictionary of Pharmacological Agents Volumen II, 1ª, Ed. Board, Estados Unidos, 1997.

36. Foster, R.W. Basic Pharmacology. 3ª, Ed. Butterworth, England, 1991. Pág. 19-27
37. Mann R, D. Adverse Drug Reactions, Ed. Phathenon Publishing, Gran Bretaña, 19987. Pág. 5-7.
38. Spadoni M. Peligros de los Medicamentos, 8ª, Ed. Continental, España, 1988. Pág. 80, 81, 83.
39. Burton R, W. Microbiology for the Healt Sciences. 4ª, Ed. Gwendolyn. New York, 1992. Pág. 2-4.
40. Jawetz Ernest. Microbiología Médica. Ed. El Manual Moderno, México, 1995. Pág. 5-24.
41. Honig, P. K; and Cantinela, L.R. Ketoconazole and Fluconazole drug interactions. Arch. Internationatl Medical; 1994, 154:1038, Pág. 1041.
42. Yee WP, Norton L. Developing a Comprehensive Medication Reaction Reporting System. Hospital Pharmacy, 1995; 30(5) 384-385, 389-391, 394-396.
43. Merck & Co. Inc; White House Station, New Jersey, USA; 1994.
44. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. 12ª, Ed. Salvat. México.1992. Pág.123,145,237, 654.
45. AHFS Drug Information. American Hospital Formulary Service, Editorial MCEPUOYG. 1992, Estados Unidos de América. Pág. 68, 69, 171-76, 82-85, 87-94, 97, 99, 111, 116, 120, 126, 135-142, 148, 154, 155, 157, 158, 160-165, 177, 179, 181, 182, 205-210, 220-223, 225, 236, 243, 245, 247, 269, 271, 277, 295, 299, 301, 322, 323, 333, 334, 338-340, 348,349. 2361 páginas.
46. Anita L. Kozyrskyj, and Col. Treatment of Acute Otitis Media with a Shortened Course of Antibiotics. JAMA, Vol 279, No.21, 1998. Pág. 1736-1742.
47. Betsy C. Herold, Lilly Immergluck, and Col. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Children with No Identified Predisposing Risk. JAMA, Vol. 279, No 8, 1998. Pág.593-597.
48. Vicki S. Crane. New Perspectives on Preventing Medication Errors and Adverse Drug Events. American Journal Health-System Pharmacists. Vol.57, 2000. Pág. 690-697.
49. Phillips E, Louie M, and Col. Cost-Effectiveness Analysis of Six Strategies for Cardiovascular Surgery Prophylaxis in Patients Labeled Penicillin Allergic. American Journal Health-System Pharmacists. Vol. 57, 2000. Pa'g. 339-345.
50. Lund Brian, Ernst Erika. Strategies in the Tratment of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. American Journal Health-System Pharmacists. Vol. 55,1998. Pág. 1987-1991.

51. Hoppe Heather and Johnson Cary. Otitis Media: Focus on Antimicrobial Resistance and New Treatment Options. American Journal Health-System Pharmacists. Vol.55, 1998. Pág. 1881-1895.
52. Marti R. and Col. Influence of Biochemical Parameters of Liver Function on Vancomycin Pharmacokinetics. Pharmacology and Toxicology Vol 79, 1996. Pág. 55-59.
53. Manzoridi K, and Col. Pharmacokinetics of Cefixime in Children with Urinary Tract Infections After a Single Oral Dose. Pharmacology and Toxicology Vol. 78, 1996. Pág.417-420.
54. MacCara Marya adn Angaran David. Cephalosporin-Clinitest Interaction: Comparison of Cephalotin, Cefazolin and Cephradine. American Journal Hospital Pharmacists 35, 1998. Pág. 1064-1067.
55. Fujisawa. U.S.A. Inc. Nextar Pharmaceuticals, Inc. www.AmBisome.Com.1997.
56. Sullivan T, Wedner HJ. Skin testing to detect penicillin allergy. Journal Allergy Clinical Immunology. Vol. 68, 1981, Pág. 171-180.
57. Green G, Rosenblum A. Evaluation of Penicillin Hipersensitivity: value o clinical hstory and skin testing withs penicillyl-polylysine and penicillin G. Journal Allergy Clnical Immunology, Vol. 60, 1997, Pág. 339-345.
58. Van arsdel PPjr. Clasification and risk factors for drug allergy. Immunology Allergy Clinical North American, Vol. 11, 1991, Pág. 475-492.
59. Lin R. Aperspective on Penicilin Allergy. Arch International Medical. Vol. 152, 1996, Pág. 930-937.
60. Wendel GD, Stark Bj. Penicillin allergy and desensitization in serios infections during pregnancy. New England Journal Medical. Vol. 312, 1995, Pág. 1229-1232.
61. Klein U, Sturm H and Col. The frecueny of adverse drug reactions as dependent upon age, sex and duration of hospitalization. International Journal Clinical Pharmacology. Vol.13, 1996, Pág. 187-195.
62. Levenson DE, Arndt KA. Cutaneous manifestations of adverse drug reactions. Inmunology Allergy Clinical North America. Vol. 11, 1991, pág. 493-507.