



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA.
EVALUACION RIESGO POTENCIAL DE
ANTIBACTERIANOS INHIBIDORES DE SINTESIS DE
PROTEINAS Y DE ACIDOS NUCLEICOS".

TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A:
BELEM RIVERA RODRIGUEZ

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.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



Zona de Estudios Superiores
Cuautilán
México

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

ATN. Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautilán

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

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria, Evaluación Riesgo Potencial
de Antibacterianos Inhibidores de Síntesis de Proteínas y de
Ácidos Nucleicos.

que presenta la pasando: Belem Rivera Rodríguez

con número de cuenta 9113136-5 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

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

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Méx. a 20 de Mayo de 2002

MODULO

PROFESOR

FIRMA

I M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

II M. en F.C. Beatriz de J. Maya Monroy

III M. en F.C. Ricardo Oropeza Cornejo

AGRADECIMIENTOS

A mi Mama:

Por darme la vida, por todos tus esfuerzos para darme lo mejor, por apoyarme tanto en todos los momentos difíciles de mi vida y siempre estar conmigo. Quiero decirte que es una suerte que seas mi madre y que lo que soy es gracias a ti.

A mi Papa, Ari e Ivonne:

Gracias por su apoyo, ayuda y comprensión. Y mi dedicatoria especial es para ti Lalito, porque tu llegada cambio nuestras vidas.

A Rocío:

Gracias gordita, por todas las formas en que siempre me apoyaste, por ayudarme siempre en lo que podías.

A mis Tíos:

A mi Tía Lety: Por tus palabras de aliento para seguir adelante, por estar siempre pendiente de mi, por tu cariño y amistad. A mi Tío Jaime: Por ser mi ejemplo a seguir desde mi infancia.

A Javier:

Por que de alguna forma fuiste una motivación para continuar y mejorar en varios aspectos de mi vida. Conocerte fue una de las mejores cosas que me pudo pasar.

A Ricardo y Ara:

Por todo el tiempo compartido, por los momentos de tristeza y alegría, por su ayuda y sobretodo por aguantar mi carácter tan acelerado.

*A los profesores Ricardo Oropeza, Ma. Eugenia Posadas y Beatriz Maya:
Por el tiempo dedicado a este trabajo.*

A la UNAM

Por brindarme la oportunidad de pertenecer a esta institución, de lo cual me siento orgullosa, y formarme como persona y profesionista.

ÍNDICE

	Pág.
Introducción	1
Objetivo	3
1. Generalidades	4
1.1 Clasificación y Mecanismo de Acción de los Antibacterianos	4
1.2 Definición de Reacción Adversa	5
1.3 Evaluación Riesgo Beneficio	5
1.4 Mecanismo de Producción de RAM	6
1.4.1 Tipo A	7
1.4.2 Tipo B	8
1.5 Reacciones Adversas por Antibacterianos	9
2. Antibacterianos Inhibidores de Síntesis de Proteínas	10
2.1 Aminoglucósidos	11
2.1.1 Actividad Antibacteriana e Indicaciones	12
2.1.2 Mecanismo de Acción	13
2.1.3 Mecanismo de Resistencia.....	14
2.1.4 Farmacocinética	14
2.1.5 Dosis	15
2.2 Cloramfenicol	16
2.2.1 Actividad Antibacteriana e Indicaciones	16
2.2.2 Mecanismo de Acción	17
2.2.3 Mecanismo de Resistencia	18
2.2.4 Farmacocinética	18
2.2.5 Dosis	19
2.3 Tetraciclinas	20
2.3.1 Actividad Antibacteriana e Indicaciones	20
2.3.2 Mecanismo de Acción	21
2.3.3 Mecanismo de Resistencia	21
2.3.4 Farmacocinética	22
2.3.5 Dosis	24
2.4 Lincosamidas	25
2.4.1 Actividad Antibacteriana e Indicaciones.....	25
2.4.2 Mecanismo de Acción	26

	pág.
2.4.3 Mecanismo de Resistencia	26
2.4.4 Farmacocinética	27
2.4.5 Dosis	28
2.5 Macrólidos	29
2.5.1 Actividad Antibacteriana e Indicaciones	30
2.5.2 Mecanismo de Acción	31
2.5.3 Mecanismo de Resistencia	32
2.5.4 Farmacocinética	32
2.5.5 Dosis	35
3. Antibacterianos Inhibidores de Síntesis de Ácidos Nucleicos	36
3.1 Nitrofurantoina	37
3.1.1 Actividad Antibacteriana e Indicaciones	37
3.1.2 Mecanismo de Acción	37
3.1.3 Mecanismo de Resistencia	38
3.1.4 Farmacocinética	38
3.1.5 Dosis	39
3.2 Quinolonas	40
3.2.1 Actividad Antibacteriana e Indicaciones	41
3.2.2 Mecanismo de Acción	42
3.2.3 Mecanismo de Resistencia	43
3.2.4 Farmacocinética	43
3.2.5 Dosis	45
3.3 Rifampicina	47
3.3.1 Actividad Antibacteriana e Indicaciones	47
3.3.2 Mecanismo de Acción	47
3.3.3 Mecanismo de Resistencia	48
3.3.4 Farmacocinética	48
3.3.5 Dosis	48
3.4 Sulfonamidas	49
3.4.1 Actividad Antibacteriana e Indicaciones	49
3.4.2 Mecanismo de Acción	50
3.4.3 Mecanismo de Resistencia	51
3.4.4 Farmacocinética	51
3.4.5 Dosis	53

	Pág.
3.5 Trimetoprim-Sulfametoxazol	55
3.5.1 Actividad Antibacteriana e Indicaciones	55
3.5.2 Mecanismo de Acción	56
3.5.3 Mecanismo de Resistencia	56
3.5.4 Farmacocinética	57
3.5.5 Dosis	57
4. Evaluación Riesgo Beneficio	58
4.1 Aminoglucósidos	59
4.1.1 Reacciones Adversas por Aminoglucósidos	59
4.1.2 Interacciones	62
4.1.3 Riesgo Beneficio	62
4.1.4 Comentarios	63
4.2 Cloramfenicol	66
4.2.1 Reacciones Adversas por Cloramfenicol	66
4.2.2 Interacciones	68
4.2.3 Riesgo Beneficio	68
4.2.4 Comentarios	79
4.3 Tetraciclinas	71
4.3.1 Reacciones Adversas por Tetraciclinas	71
4.3.2 Interacciones	75
4.3.3 Riesgo Beneficio	76
4.3.4 Comentarios	77
4.4 Lincosamidas	79
4.4.1 Reacciones Adversas por Lincosamidas	79
4.4.2 Interacciones	80
4.4.3 Riesgo Beneficio	80
4.4.4 Comentarios	81
4.5 Macrólidos	83
4.5.1 Reacciones Adversas por Macrólidos	83
4.5.2 Interacciones	85
4.5.3 Riesgo Beneficio	87
4.5.4 Comentarios	88
4.6 Nitrofurantoina	90

	Pág.
4.6.1 Reacciones Adversas por Nitrofurantoína	90
4.6.2 Interacciones	93
4.6.3 Riesgo Beneficio	93
4.6.4 Comentarios	94
4.7 Quinolonas	96
4.7.1 Reacciones Adversas por Quinolonas	96
4.7.2 Interacciones	100
4.7.3 Riesgo Beneficio	101
4.7.4 Comentarios	103
4.8 Rifampicina	106
4.8.1 Reacciones Adversas por Rifampicina	106
4.8.2 Interacciones	108
4.8.3 Riesgo Beneficio	108
4.8.4 Comentarios	110
4.9 Sulfonamidas	112
4.9.1 Reacciones Adversas por Sulfonamidas	112
4.9.2 Interacciones	114
4.9.3 Riesgo Beneficio	115
4.9.4 Comentarios	116
4.10 Trimetoprim-Sulfametoxazol	117
4.10.1 Reacciones Adversas por Trimetoprim-Sulfametoxazol	117
4.10.2 Interacciones	119
4.10.3 Riesgo Beneficio	119
4.10.4 Comentarios	120
5. Análisis General	123
6. Conclusión	129
7. Anexo	130
8. Referencias	139

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
1. Indicaciones de los Aminoglucósidos	12
2. Concentraciones Plasmáticas de los Aminoglucósidos	15
3. Características Farmacocinéticas del Cloramfenicol	19
4. Indicaciones de las Tetraciclinas	21
5. Características Farmacocinéticas de las Tetraciclinas	23
6. Características Farmacocinéticas de las Lincosamidas	27
7. Indicaciones de la Eritromicina	30
8. Características Farmacocinéticas de los Macrólidos	33
9. Características Farmacocinéticas de la Nitrofurantoina	39
10. Características Farmacocinéticas de las Quinolonas	44
11. Clases de Sulfonamidas	52
12. Indicaciones del Trimetoprim-Sulfametoxazol	55
13. Principales Reacciones Adversas de los Aminoglucósidos	63
14. Principales Reacciones Adversas del Cloramfenicol	69
15. Principales Reacciones Adversas de las Tetraciclinas	76
16. Principales Reacciones Adversas de las Lincosamidas	81
17. Principales Reacciones Adversas de los Macrólidos	87
18. Principales Reacciones Adversas de la Nitrofurantoina	94
19. Principales Reacciones Adversas de las Quinolonas	102
20. Principales Reacciones Adversas de la Rifampicina	109
21. Principales Reacciones Adversas de las Sulfas y del Trimetoprim	120

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
1. Estructuras Químicas de los Aminoglucósidos	11
2. Mecanismo de Acción de los Aminoglucósidos	13
3. Estructura Química del Cloramfenicol	16
4. Mecanismo de Acción del Cloramfenicol	17
5. Estructura Química de las Tetraciclinas	20
6. Mecanismo de Acción de las Tetraciclinas	22
7. Estructura Química de las Lincosamidas	25
8. Estructura Química de los Macrólidos	29
9. Mecanismo de Acción de los Macrólidos	31
10. Estructura Química de la Nitrofurantoina	37
11. Estructura Química de las Quinolonas	40
12. Mecanismo de Acción de las Quinolonas	42
13. Estructura Química de la Rifampicina	47
14. Estructuras Químicas de las Sulfonamidas	49
15. Mecanismo de Acción del Trimetoprim y Sulfonamidas	51
16. Estructura Química del Trimetoprim y Sulfametoxazol	55

INTRODUCCIÓN

Los antibacterianos están situados, en alto porcentaje, como parte de los fármacos más frecuentemente prescritos. Abarcan del 15% al 30% del presupuesto total de la farmacia, además equivalen a un 15% del consumo a nivel de la consulta externa y de 23 a 37% de la prescripción en el área hospitalaria.

Estos porcentajes altos se han originado por existir múltiples enfermedades infecciosas y a la par de ellas, un gran número de fármacos, muchos de los cuales han surgido principalmente como respuesta al aumento de la resistencia bacteriana la cual se expande rápidamente y contribuye que en muchos de los casos la prescripción de antibacterianos se haga en forma inespecífica o errónea llegando a administrarse terapias innecesarias. Con base en los resultados de diferentes evaluaciones sobre antibacterianos se ha observado que más del 50% de las prescripciones de estos fármacos se consideran inapropiadas. (1)

El efecto terapéutico de los fármacos esta unido al riesgo de aparición de efectos indeseables y todos los fármacos, aún utilizados correctamente, pueden causar reacciones adversas en algunos pacientes. La magnitud del problema que representan las reacciones adversas a fármacos se refleja parcialmente con los siguientes datos. Las reacciones adversas a medicamentos representan un 2% a 5% de las hospitalizaciones por distintas causas. La frecuencia de aparición de reacciones adversas se incrementa con la polifarmacia, así en pacientes hospitalizados tratados con menos de seis principios activos se han observado en un 5%, mientras que la frecuencia se eleva hasta un 40% en pacientes tratados con 15 principios activos.

El 90% de las reacciones adversas se atribuyen a fármacos o grupos que tienen una amplia prescripción o que tienen un estrecho índice terapéutico, como son los antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, digoxina, anticoagulantes, hipoglucemiantes, diuréticos, esteroides y antineoplásicos, aunque el tipo de fármaco varía en hospital y en atención primaria. El riesgo de aparición de reacciones adversas se incrementa en niños, ancianos y en pacientes con enfermedades debilitantes.(2)

El uso de los antibacterianos implica no sólo el hecho de saber cuáles son sus indicaciones y dosis terapéuticas efectivas, implica también el identificar las reacciones adversas derivadas de su empleo. El estudio de las reacciones adversas por antibacterianos obliga a entender sus orígenes, los mecanismos por los cuales se producen en forma más frecuente e incluso los aspectos de farmacovigilancia cuando se hacen necesarios. Siempre que se considere el uso de antibacterianos debe establecerse en todo momento el riesgo-beneficio que conlleva dicho uso. Es necesario entonces establecer su eficacia terapéutica (beneficio) y sus efectos secundarios (riesgo).

Las reacciones adversas que provocan los antibacterianos son variadas y pueden ir desde leves hasta letales, pero principalmente son de hipersensibilidad o alergia, reacciones tóxicas e infecciones sobreagregadas (superinfección).

Es importante que el Químico Farmacéutico Biólogo tenga en mente aquellas reacciones que ocurren con los antibacterianos, sobre todo las más frecuentes. El amplio conocimiento de las RAM que producen puede permitir que no se caiga en el error de pensar en la aparición de una nueva enfermedad cuando en realidad se trata de una reacción adversa así como facilitar la resolución del problema y evitar los costos derivados de los cuidados médicos y/o un tratamiento adicional.

OBJETIVO

Analizar la seguridad de los antibacterianos que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas y de ácidos nucleicos, mediante una revisión bibliohemerográfica de las reacciones adversas producidas, para establecer su riesgo potencial.

CAPÍTULO I

GENERALIDADES

1.1 CLASIFICACIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN

Los antibacterianos son en general bacteriostáticos en pequeñas dosis o bactericidas a dosis mayores, y para producir estas acciones interfieren con los mecanismos fisiológicos bacterianos que rigen importantes funciones vitales de las bacterias. Tales mecanismos fisiológicos son: pared celular, membrana celular, síntesis de proteínas y síntesis de ácidos nucleicos y en base a ellos se clasifica a los antibacterianos de la siguiente manera: (3,6)

1. Compuestos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana. Impiden la síntesis de peptidoglicano por inhibición de los sistemas enzimáticos; el antibacteriano se fija en la pared celular, al dividirse aparecen efectos en la pared pudiendo penetrar líquido en el interior y por consiguiente se lisa. (Ejem. penicilinas, cefalosporinas, bacitracina, cicloserina y vancomicina).
2. Compuestos que actúan de modo indirecto sobre la membrana celular del microorganismo y que afectan su permeabilidad y permiten la fuga de compuestos intracelulares. (Ejem. polimixina B, colistina, nistatina y anfotericina B).
3. Compuestos que causan la inhibición de la síntesis proteica.
 - a) Afectan la función de las subunidades ribosómicas 30S o 50S y causan inhibición reversible de la síntesis proteica, (Ejem. cloramfenicol, tetraciclinas, macrólidos, lincosamidas).
 - b) Compuestos que se unen a la subunidad ribosómica 30S y alteran la síntesis de proteínas, todo lo cual culmina con la muerte del microorganismo. (Ejem. aminoglucósidos).
4. Compuestos que afectan el metabolismo del ácido nucleico (Ejem. rifampicina, quinolonas, nitrofurantoina, sulfonamidas, trimetoprim) (3,6)

Este trabajo analiza los antibacterianos incluidos en los dos últimos mecanismos de acción.

1.2 REACCIÓN ADVERSA

Una reacción adversa a un medicamento (RAM) se define como todo efecto nocivo que éste ocasiona, que no es deseado y se presenta en pacientes que lo han recibido en dosis habituales administradas con fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico.(4)

Todo medicamento tiene la capacidad de causar reacciones adversas. Sin embargo, los resultados de algunos estudios indican que hasta el 75% de las reacciones adversas atribuidas a fármacos son prevenibles y que, la pronta identificación, seguida de medidas preventivas, puede facilitar la resolución del problema y evitar los costos derivados de los cuidados médicos y/o un tratamiento adicional (4)

La gravedad de una reacción adversa a un medicamento se clasifica generalmente como leve, moderada, severa o letal. Las definiciones de esos términos son las siguientes:

Leve: no necesita antidoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización.

Moderada: requiere de cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requiere 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 directa o indirectamente a la muerte del paciente.(2)

La evaluación y clasificación adecuadas de las reacciones adversas requiere del conocimiento de los mecanismos por los cuales se producen tales reacciones.(4)

1.3 EVALUACION RIESGO-BENEFICIO

Al prescribir un fármaco se pueden producir reacciones adversas por lo tanto deben considerarse algunos factores: (4)

- La gravedad del estado del paciente. Un fármaco con potencial para provocar reacciones adversas graves, no se prescribirá para

enfermedades menores, sin embargo, este medicamento puede ofrecer la mejor posibilidad de recuperación y por lo tanto ser el de elección para aquellas enfermedades que ponen en peligro la vida.

- Intensidad de la reacción adversa. Aquí se tiene que considerar si la reacción adversa es aceptable a la luz de los beneficios del fármaco.

- La capacidad del paciente para ajustarse a la reacción adversa. Dependerá del paciente y de las propiedades del fármaco. Se tratará de buscar las situaciones que nos permitirán disminuir o evitar la reacción adversa. (4)

- También se puede considerar el índice terapéutico de un fármaco, ya que si éste es estrecho es más difícil conservar las concentraciones dentro del límite de seguridad, por lo tanto, el riesgo de reacciones adversas es más alto.

1.4 MECANISMOS DE PRODUCCION DE RAM

Las formas en que los medicamentos producen efectos indeseables son muy variadas; por ello, resulta muy difícil realizar una clasificación que abarque todos los posibles mecanismos productores. Una buena aproximación es la siguiente: (4,5)

TIPO A

Farmacológicamente previsible
Dosis-dependientes
Alta incidencia
Baja mortalidad
Tratamiento: ajuste de dosis

TIPO B

Farmacológicamente imprevisible
Dosis-independientes
Baja incidencia
Alta mortalidad
Tratamiento: suspensión

Las reacciones adversas tipo A se deben a un efecto exagerado pero, en general, esperado dentro del espectro de acciones del fármaco. Su intensidad está en relación directa con la dosis administrada, siendo su tratamiento el ajuste posológico correcto junto con medidas sintomáticas en los casos graves.(4,5)

Por el contrario las del tipo B no son previsible a partir del conocimiento de las acciones farmacológicas de un determinado medicamento. Aparecen en un bajo porcentaje de los individuos que lo toman, pero cuando ocurren son muy peligrosas, ya que causan con mayor frecuencia mortalidad. Las personas en que aparecen presentan una especial susceptibilidad a la sustancia y no juega un papel determinante la cantidad del fármaco que reciben. Cuando aparece una de estas reacciones, además de las medidas sintomáticas, el fármaco ha de ser suspendido. (4,5)

Por otra parte existen otras que no cumplen claramente todas las características de estos grupos, y que por ello no pueden clasificarse claramente en alguno.(5)

1.4.1 Patogenia de las reacciones adversas tipo A.

Cuando un mismo fármaco se administra a varios individuos, la respuesta que se obtiene no es uniforme. Los motivos de esta variabilidad son los mismos que determinan el que un paciente desarrolle con mayor facilidad una RAM tipo A, y pueden clasificarse como sigue: (5)

A. CAUSAS FARMACÉUTICAS

- Cantidad de medicamento
- Velocidad de liberación

B. CAUSAS FARMACOCINÉTICAS

1. Absorción
 - a. Cantidad
 - b. Velocidad
2. Distribución
 - a. Unión a proteínas plasmáticas
 - b. Unión a proteínas tisulares
 - c. Flujo plasmático regional
3. Eliminación
 - a. Metabolización
 - b. Excreción biliar
 - c. Excreción renal

C. CAUSAS FARMACODINÁMICAS

1. Receptor
2. Mecanismos homeostáticos
3. Patología concomitante (4,5)

1.4.2 Patogenia de las reacciones adversas tipo B.

En este tipo de reacciones no hay una clara relación entre la dosis administrada y la intensidad de la respuesta, así pueden explicarse en términos de "todo-nada", es decir, la reacción aparece o no aparece, independientemente de la cantidad de medicamento.(5) Las causas de aparición de estas RAM pueden clasificarse en:

A. Debidas a una alteración del metabolismo del medicamento en el organismo; aumento de toxicidad por fallo en la degradación y/o excreción de un fármaco, por condicionamiento genético. Existen una serie de situaciones, como ciertos déficit enzimáticos, o algunas patologías infrecuentes, que posibilitan una especial respuesta ante ciertos tipos de medicamentos. Por ejemplo: Déficit de glucosa-6PD-deshidrogenasa, metaemoglobinemia hereditaria, Hemoglobinas sensibles (Zurich, Turín), Porfirias, Hemofilia, Hipertermia maligna. (4,5)

B. Hipersensibilidad inmune. Desde el punto de vista inmunológico, los efectos pueden deberse a cualquiera de los posibles mecanismos de las reacciones inmunes.(4,5)

Hipersensibilidad tipo I

Antígeno→	Interacción entre→ Antígeno, IgE y mastocito	Liberación de→ mediadores: Histamina Cininas Prostaglandinas	Vasodilatación→ Exudación Broncoconstricción	Anafilaxia Edema angio- neurótico Asma
-----------	--	--	--	---

Hipersensibilidad tipo II

Antígeno→	Unión del antígeno→ a la superficie de leucocitos eritrocitos plaquetas endotelio	Reacción de IgG o IgM→ con el antígeno sobre la superficie celular, activación del complemento	Hemólisis Agranulocitosis Trombocitopenia Vasculitis
-----------	--	---	---

Hipersensibilidad tipo III

Antígeno → Formación de Complejos Ac-Ag Circulantes → Depósito sobre membranas basales y pared vascular → Liberación de enzimas lisosomales → Destrucción tisular, Glomerulonefritis, Enf. del suero

Hipersensibilidad tipo IV

Antígeno → Sensibilización de linfocitos → Liberación de linfocinas, interferones → Destrucción de las células diana → Dermatitis de contacto Hepatotoxicidad

1.5 REACCIONES ADVERSAS POR ANTIBACTERIANOS

Los efectos indeseables de los antibacterianos pueden deberse a:

- a) Alteración del equilibrio microbiológico
- b) Reacción alérgica o anafiláctica
- c) Idiosincrasia
- d) Propiedades farmacodinámicas intrínsecas.

No hay diferencia de concepto entre efectos tóxicos y reacciones de hipersensibilidad causadas por antibacterianos y otras clases de fármacos. Sin embargo, son más distintivas las alteraciones biológicas y metabólicas en el huésped, incluyendo alteraciones en la flora microbiana normal de las vías intestinales, respiratorias superiores y genitourinarias, y que pueden presentarse a dosis terapéuticas, en otros casos surgen infecciones sobreañadidas por inhibición de la flora que normalmente habita, e interferencia con la nutrición. Estos efectos pueden provocarse en grados variables por la administración de cualquiera de los antibacterianos.(6)

La infección sobreañadida puede definirse como la aparición de signos bacteriológicos y clínicos de una nueva infección durante el tratamiento de la infección primaria, dicho fenómeno se puede tornar aún más peligroso que la infección primaria porque el microorganismo que causa el nuevo cuadro infeccioso puede ser difícil de erradicar con los antiinfecciosos disponibles. Así cuanto más amplio sea el efecto de un antibacteriano a los microorganismos, mayor será la alteración que cause en la microflora normal y también más grande la posibilidad de que un solo microorganismo predomine, invada al huésped y produzca la infección.(6)

CAPÍTULO 2

2. ANTIBACTERIANOS INHIBIDORES DE SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

SÍNTESIS PROTEÍCA:

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

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

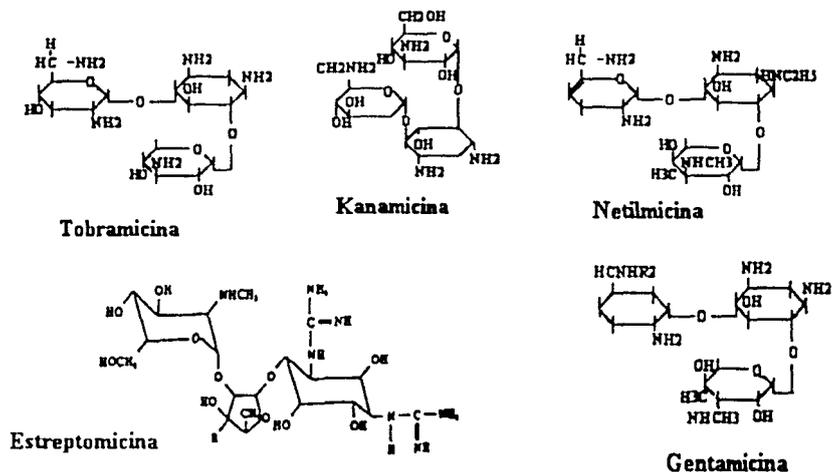
- a) **Iniciación.** La subunidad 30S del ribosoma bacteriano se une al ARNm y a otras proteínas, para formar un complejo al que se une la subunidad 50S, dando el complejo de iniciación 70S.
- b) **Alargamiento.** En el complejo 70S hay dos sitios ribosomales con funciones diferentes: el sitio "A" donde llegan los aminoácidos que se incorporarán al polipéptido en crecimiento; ulteriormente por una traslocación del ribosoma pasan al sitio "P". En la subunidad 50S hay una peptidiltransferasa que forma el enlace peptídico entre el aminoácido y el péptido que se encuentra en el sitio "P", que ha llegado del sitio "A". Esta fase es la que puede inhibirse con la mayor variedad de antimicrobianos. Algunos se unen a la subunidad 30S, en tanto que otros lo hacen a la subunidad 50S.
- c) **Terminación.** Cuando aparecen ciertos tripletes en el ARNm, se disocia el complejo liberando los ribosomas y el ARNm, así como otras proteínas que son indispensables para esta fase (5)

En este capítulo abordaremos las generalidades de los antibacterianos pertenecientes a este grupo; aminoglucósidos, cloramfenicol, tetraciclinas, lincosamidas y macrólidos, con el fin de establecer su importancia en la terapéutica.

2.1 AMINOGLUCÓSIDOS

Son antibacterianos de amplio espectro y a diferencia de otros inhibidores de síntesis de proteínas poseen actividad bactericida. En la figura 1 se muestran las estructuras de los principales aminoglucósidos, contienen aminoazúcares ligados a un anillo de aminocitol por enlaces glucosídicos, son intensamente básicos, cuando se modifican algunos grupos hidroxilo y amino unidos a los diferentes anillos, se produce la pérdida de la actividad antibacteriana.(3)

Fig.1 Estructura de los aminoglucósidos



Aminoglucósido	Origen
Estreptomina	<i>Streptomyces griseus</i>
Neomicina	<i>Streptomyces fradiae</i>
Kanamicina	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>
Gentamicina	<i>Micromonospora</i>
Netilmicina	Semisintético
Tobramicina	<i>Streptomyces tenebrarius</i>
Amikacina	Semisintético

2.1.1 Actividad antibacteriana e indicaciones

Los aminoglucósidos tienen un uso limitado por poseer una toxicidad notable; nefrotoxicidad y ototoxicidad. Se usan para tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas aerobias resistentes a otros antibacterianos menos tóxicos. Se emplean en combinación con otros antibióticos en el tratamiento de las infecciones graves. Las bacterias grampositivas, con excepción de *Staphylococcus aureus*, son poco sensibles.

Tabla 1. Indicaciones y Actividad Antibacteriana

• Gentamicina ^b	Septicemia	
	Neutropenia	
• Amikacina	Peritonitis	
	Neumonía	
• Netilmicina ^a	Endocarditis	
	Infecciones urinarias	
• Tobramicina ^c	Meningitis	
	Osteomielitis	
Kanamicina	Neomicina	Estreptomicina
*Coma hepático	*Lavado vesical y vejiga	*Endocarditis
*Tratamiento prequirúrgico	*Infecciones en piel y mucosas	*Tuberculosis
*Irrigación intraperitoneal	*Tratamiento prequirúrgico	*Brucelosis
*Infección gonococal	*Diarrea por <i>E. coli</i>	*Peste
*Enterocolitis neonatal	*Coma hepático	*Tularemia
*Infecciones respiratorias		

a) Nunca se utiliza en endocarditis por enterococo (b) Al igual que netilmicina es útil en gonorrea (c) Indicada en inflamación pélvica

Tienen actividad contra algunas cepas de *Micobacterias*. Por vía oral proporcionan acción prequirúrgica bacteriostática y bactericida en el intestino (neomicina). También son útiles cuando el microorganismo no ha sido identificado.

La gentamicina, amikacina, netilmicina y tobramicina son indicados en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Providencia*, *Acinetobacter*, y *Staphylococcus*

aureus. La tabla 1 resume las principales indicaciones de cada uno de los aminoglucósidos de uso más frecuente. (3,5,6)

2.1.2 Mecanismo de acción.

Los aminoglucósidos son transportados de forma activa a través de la membrana bacteriana, se unen a una o más proteínas receptoras específicas de la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos e interfieren con el complejo de iniciación entre el ARNm y la subunidad 30S.

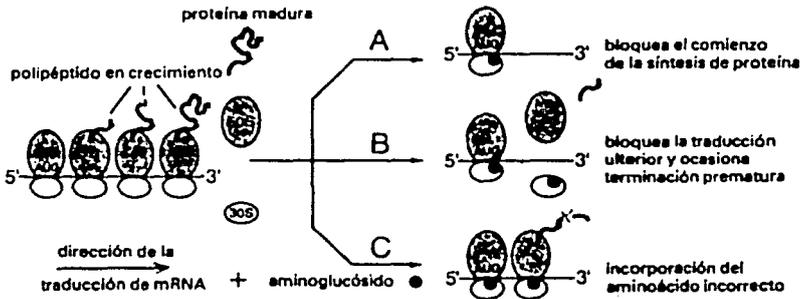


Fig. 2 Mecanismo de Acción de los Aminoglucósidos

El ADN no se puede leer de forma errónea, lo que da lugar a la producción de proteínas no funcionales; los polirribosomas se separan y no son capaces de sintetizar proteínas esto da lugar a un transporte acelerado de aminoglucósidos, con lo que aumenta la ruptura de las membranas citoplasmáticas de las bacterias y la consiguiente muerte celular. En la figura 2 se muestra esquemáticamente los 3 principales sucesos que se generan.(6)

El paso a través de la membrana celular puede ser bloqueada por cationes divalentes como calcio y magnesio, hiperosmolaridad, disminución del pH y anaerobiosis por lo tanto bajo estas condiciones se reduce su actividad.

Se caracterizan por un efecto postantibiótico. Los aminoglucósidos son bactericidas, mientras la mayoría de los antibacterianos son bacteriostáticos.(6)

2.1.3 Mecanismos de Resistencia

El mecanismo más importante al menos desde el punto de vista clínico, es la síntesis de enzimas bacterianas, que modifican la estructura química impidiendo la entrada de los aminoglucósidos y afecta su capacidad de alterar las funciones en los ribosomas. Las modificaciones enzimáticas son por acetilación de los grupos amino, adenilación o fosforilación de los grupos oxhidrilo. La información genética de estas enzimas se obtiene por conjugación y transferencia de resistencia. (7)

Otra forma frecuente de resistencia natural a los aminoglucósidos es causada por la incapacidad del fármaco para penetrar en la membrana citoplásmica (interna). En las bacterias resistentes están defectuosas las vías de fosforilación del ADP acopladas al transporte de electrones, que es necesario para establecer el gradiente de protones requerido. Por último otro mecanismo de resistencia es la mutación que da como resultado la producción de ribosomas 30S que contienen una proteína alterada de manera tal que no se unen con la estreptomicina. (5)

2.1.4 Farmacocinética

Ninguno de los aminoglucósidos (cationes polares) se absorbe bien en el aparato digestivo por que el pH favorece su ionización. Por vía oral solo producen un efecto local, esterilización del intestino. Tras la administración IM son rápidamente absorbidos, se alcanzan concentraciones similares a la IV y el pico máximo se produce a los 60 y 30 minutos respectivamente. Su unión a proteínas es menor del 30%.(3)

Las concentraciones en secreciones y tejidos son bajas con respecto a sus concentraciones plasmáticas debido a su poca capacidad para atravesar las membranas celulares, se distribuyen a líquido pleural, sinovial, ascítico, peritoneal y absesos. En cavidades peritoneal y pericárdica incrementa su concentración si hay inflamación.

No alcanzan concentraciones terapéuticas en LCR incluso con meninges inflamadas. Únicamente en corteza renal y endolinfa y perilinfa del oído interno ($T_{1/2}=10-12h$) se alcanzan concentraciones altas, lo cual explica su toxicidad en esos órganos. En general los aminoglucósidos cruzan rápidamente la placenta y alcanzan del 16 al 50% de la concentración sanguínea materna. Es posible que se acumulen en plasma fetal y líquido amniótico a finales del embarazo. (8)

Los aminoglucósidos no son metabolizados, se excretan rápidamente mediante filtración glomerular, en la orina de personas con riñones sanos y en menor grado con daño renal. La vida media de los aminoglucósidos es de 2-4 horas, pero se prolonga en pacientes con trastornos renales y neonatos, por lo que es necesario tener en cuenta las modificaciones farmacocinéticas, se recomienda ajustar las dosis de acuerdo a la depuración y concentración sanguínea de creatinina la cual es directamente proporcional a la excreción de los aminoglucósidos. También los niveles de urea son útiles (9). Son removidos por hemodiálisis y diálisis peritoneal.

2.1.5 Tabla 2. Dosis y concentraciones plasmáticas máximas y mínimas.

aminoglucósido	DOSIS mg/kg/día		CONCENTRACIONES mcg/ml	
	Adultos	Niños	Co. máxima	Co. mínima
Gentamicina	3-5	6-7.5	10-12	2
Amikacina	15	15	30	10
Netilmicina	4-6	7.5	16	4
Tobramicina	3-5	6-7.5	12	2
Kanamicina	15	20	15-30	5-10
Estreptomicina	20-30g	1-2g	40	5

Gentamicina en 3 dosis. Amikacina en 2-3 dosis. Netilmicina en 2-3 dosis. Tobramicina en 4 dosis. Kanamicina en 2-4 dosis. Estreptomicina para tuberculosis; 15 mg/kg/día, en tularemia; 1-2 g diarios, en el tratamiento de plaga; 2-4 g diarios, en combinación con tetraciclinas para tratar la brucelosis; 1g diarios.

2.2 CLORAMFENICOL

El cloramfenicol es un derivado del ácido dicloroacético. En la figura 3 se muestra la estructura del cloramfenicol; posee un grupo nitro en posición para del anillo benzénico. Inicialmente se aisló de una cepa de *Streptomyces venezuelae*, pero actualmente es producido por síntesis química y posee amplio espectro.(3)

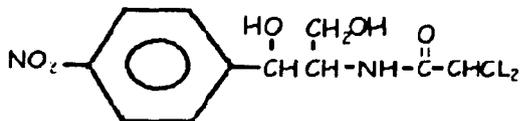


Figura 3. Estructura del cloramfenicol

2.2.1 Actividad antibacteriana e indicaciones

El espectro de acción del cloramfenicol incluye *E. coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *hemolyticus* y *pyogenes*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhi*, *paratyphi*, *Shigella sp*, *Bacteroides fragilis*, *Rickettsias* y *Mycoplasma*.

A razón de su toxicidad su uso clínico ha sido severamente limitado a infecciones serias como:

- Meningitis. Producida por *H. influenzae* resistentes a ampicilina, es de elección en pacientes alérgicos a los β -lactámicos. De igual forma que para otras meningitis por *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* o infecciones de otra localización (epiglottitis, neumonías, endocarditis, bacteremia, etc.) producidas por los mismos gérmenes.
- Abcesos cerebrales por *Bacteroides fragilis* e infecciones severas por otros anaerobios; *Yersinia pestis*, *Campylobacter fetus*, *Streptobacillus moniliformis*.
- Fiebre tifoidea y paratifoidea. Sin embargo se prefieren la ampicilina, amoxicilina y cotrimoxazol que son igualmente activos y menos tóxicos.

SEUS CON
FALSA DE ORGEN

- d) Rickettsiosis. En los casos en que las tetraciclinas sean contraindicadas o si fuera necesaria la administración intravenosa se puede utilizar el cloramfenicol.
- e) También es útil, en el tratamiento de: brucelosis, psitacosis, linfogranuloma venéreo, fiebre recurrente, tularemia; aunque se prefieren las tetraciclinas. Se emplea asociado a ellas en el tratamiento de melioidosis. En infecciones oculares resulta particularmente útil por su buena penetración en el humor acuoso y vítreo. Se utiliza también en el tratamiento de gangrena gaseosa por *C. perfringens*, neumonía por *Bacillus anthracis* y bacteremia por *Listeria monocytogenes*. (8)

2.2.2 Mecanismo de acción

El cloramfenicol se fija a la subunidad 50S del ribosoma de manera reversible, en el sitio de la peptidiltransferasa, de tal forma que impide la fijación del aminoacil ARNt y por ello se impide la acción de la peptidiltransferasa. Se evita, por tanto, la formación de enlaces peptídicos y la traspeptidación, es decir, los fenómenos de transferencia de la cadena peptídica ya formada al nuevo aminoácido presente en el sitio A (aceptor del ribosoma) por lo que se detiene la síntesis proteica. Poseen un efecto bacteriostático, sin embargo en bacterias muy sensibles tiene acción bactericida (*H. influenzae*).

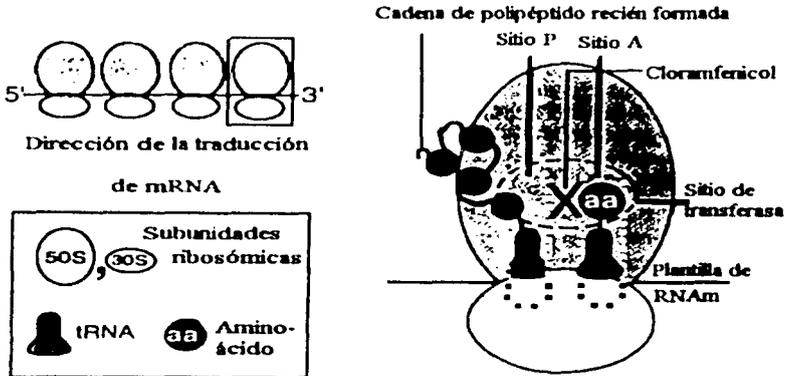


Fig. 4 Mecanismo de acción del cloramfenicol

El cloramfenicol también bloquea la síntesis proteica en células eucariotas y al parecer son más sensibles las células eritropoyéticas de mamíferos.(6)

2.2.3 Mecanismos de Resistencia

El mecanismo de resistencia bacteriana más importante es la elaboración de enzimas inactivantes; acetiltransferasas capaces de acetilar al cloramfenicol en presencia de la coenzima A, transformándolo en derivados inactivos, porque presentan impedimento estérico para su unión al ribosoma.

Este mecanismo de resistencia es extracromosómico y está mediado por plásmidos constitutivos en el caso de algunos bacilos gramnegativos, e inducibles en el de cocos grampositivos. Existe también resistencia cromosómica consistente en impermeabilidad de la bacteria para el antibacteriano.(5)

2.2.4 Farmacocinética

Tras su absorción se alcanzan niveles plasmáticos adecuados. El cloramfenicol por vía oral se administra en forma de esteropalmitato, profármaco inactivo que sufre hidrólisis en el duodeno por acción de la lipasa pancreática, la absorción suele ser completa, por lo que los niveles conseguidos después de la administración por esta vía son iguales a la misma dosis por vía IV.

La formulación para administración parenteral, el succinato de cloramfenicol, después de sufrir hidrólisis en hígado, pulmones y riñón alcanza concentraciones más bajas que las producidas por vía oral.

Una vez absorbido la distribución es muy elevada, alcanzando concentraciones activas en casi todos los órganos y líquidos corporales, incluidos el LCR (60-80% de la concentración plasmática sin relación con inflamación meníngea), el humor acuoso, el tejido prostático, la sangre fetal, leche materna, entre otras. Las más altas concentraciones se alcanzan en riñones e hígado

El cloramfenicol se elimina en forma activa en escasa cantidad por vía renal (10%). Sin embargo a pesar de ello, las concentraciones urinarias del fármaco activo son suficientes para el tratamiento de infecciones de estas vías.(8)

La principal vía de eliminación del cloramfenicol es a través del metabolismo hepático, mediante conjugación con ácido glucurónico, por la intervención de la glucuroniltransferasa se origina un metabolito inactivo.

Además sufre otras transformaciones; nitrorreducción y acetilación que probablemente producen intermediarios tóxicos; el nitroso e hidroxilamino, inestables en sangre. (10) Una escasa cantidad, 3%, es excretada por bilis y reabsorbida, solo un 1% es eliminado en heces. Después de la administración IV aproximadamente el 30% es excretado sin cambio en orina.

Tabla 3. Características farmacocinéticas del cloramfenicol.

	Absorción (%)	Unión a proteínas (%)	T ½ (h)	Biotransformación	Eliminación renal
Cloramfenicol	80	45-60% adultos, niños 32% neonatos	1.5-3.5 normal 3-4 daño renal 4.6-11.6 daño hepático	Hepática; conjugación, metabolito activo. Nitrorreducción y Acetilación; inactivo.	10% sin cambio

(Datos de vía oral)

Su tiempo de vida media en neonatos es muy variable, en recién nacidos de 1-2 días de edad es de 24 h y en aquellos de 10-16 días tiene una vida media de 10h.

2.2.5 Dosis

Cloramfenicol.

- 50 mg/kg/día en niños y adultos en dosis igualmente divididas cada 6h.
100 mg/kg/día en infecciones graves. 25 mg/kg/día en neonatos en dosis igualmente divididas cada 6h.

También se sugiere que en las infecciones graves se inicie con 75 mg/Kg/día y se reduzcan a 50 mg/Kg/día tan pronto como sea posible. Que los neonatos menores de 2 semanas reciban 25 mg/Kg una vez al día y que neonatos de 2-4 semanas reciban 25 mg/Kg cada 12h

TETRACICLINAS

Son antibacterianos de amplio espectro con actividad bacteriostática. Como se observa en la figura 5 la estructura química de estos antibacterianos es tetracíclica, de ahí su denominación, su núcleo central es el octahidronaftaceno.

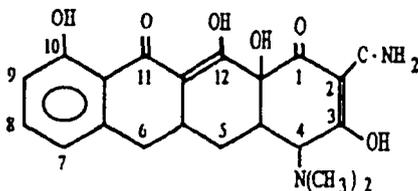


Fig. 5 Estructura de las tetraciclina

	R ₅	R ₆	R ₇	Obtención
Tetraciclina	H,H	OH,CH ₃	-	Sintética
Oxitetraciclina	H,OH	OH,CH ₃	-	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
Clortetraciclina	H,H	OH,CH ₃	Cl	<i>Streptomyces rimosus</i>
Demeclociclina	H,H	OH,H	Cl	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
Doxiciclina	H,OH	CH ₃ , H	-	Sintética
Minociclina	H,H	OH,CH ₃	N(CH ₃) ₂	Sintética

Las tetraciclina son compuestos de color amarillo brillante, poco solubles en agua como base libre pero solubles como clorhidrato, la forma disponible para el uso clínico.(3)

2.3.1 Acción antibacteriana e indicaciones.

Las tetraciclina poseen acción antibacteriana muy diversa y amplia contra gram-positivos y gram-negativos aerobios y anaerobios (tabla 3). Son efectivos contra *Rickettsias*, *Espiroquetas*, *Mycoplasma*, *Micobacterias* y *Actinomycetales*. También son útiles en el tratamiento del acné vulgar en forma oral o tópica. La tetraciclina puede usarse como agente esclerosante en derrames malignos de la pleura.

Tabla 4. Indicaciones de las tetraciclinas.

PRIMERA ELECCIÓN

Brucella spp.: Brucelosis. *Vibrio cholerae*: cólera (a título profiláctico). *Rickettsia spp.*: fiebre de las montañas rocosas, fiebre Q, rickettsiosis varioliforme, enfermedad de Brill, el tifus murino y el tifus de los matorrales. *Mycoplasma spp.*: neumonías, uretritis, enfermedad inflamatoria pélvica. *Borrelia recurrentis*: fiebre recurrente. *Yersinia pestis*: peste. *Chlamydia spp.*: neumonía, tracoma, psitacosis, linfogranuloma venéreo, conjuntivitis por inclusión, uretritis inespecífica, infección genitourinaria. *Calymmatobacterium granulomatis*: granuloma inguinal.

SEGUNDA ELECCIÓN. Infecciones producidas por:

Streptococcus pyogenes, *pneumoniae*, *agalactiae* (excepto localización meníngea), *Actinomyces*, *Legionella*, *Neisseria gonorrhoeae* y *meningitidis*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*, *Campylobacter fetus*, *Listeria monocitogenes*, *Salmonella*, *Shigella*, *Clostridium* (excepto *colitis pseudomembranosa*), *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis*, *Treponema pallidum*, *Nocardia*, *E. histolytica*, *Ureaplasma urealyticum*, *E.coli*.

2.3.2 Mecanismo de Acción.

Las tetraciclinas se unen en forma reversible con la subunidad 30S de los ribosomas microbianos. Esto da como resultado la inhibición de la síntesis de proteínas por interferencia de la unión del aminoacil-RNA^t al sitio A del complejo RNAm-ribosoma.

Es posible que las tetraciclinas también alteren las membranas citoplasmáticas de los organismos susceptibles resultando fuga de nucleótidos y otros componentes celulares.(6)

2.3.3 Mecanismo de Resistencia

Puede ser natural o adquirida. Es usualmente causada por disminución de la permeabilidad al fármaco como resultado de una mutación o la presencia de un factor inducible de resistencia mediado por plásmidos el cual es adquirido por conjugación.

Se han descrito otros sistemas de resistencia como la síntesis de enzimas inactivadoras y disminución del acceso de la tetraciclina al ribosoma por la presencia de proteínas que lo protegen.(5)

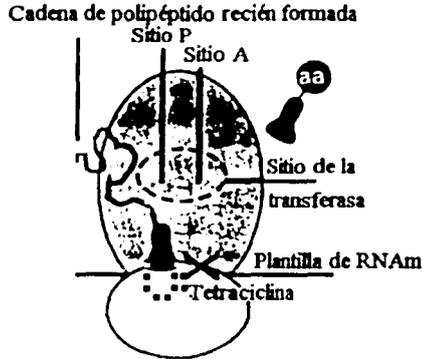


Fig. 6 Mecanismo de acción de las tetraciclinas

2.3.4 Farmacocinética

Las características farmacocinéticas difieren entre las tetraciclinas, incluso la duración de la acción farmacológica permite establecer 3 grupos que se describen en la tabla 5.

Su absorción es mejor con el estómago vacío y puede interferirse de forma notable si se administran junto con alimentos u otras sustancias que contengan cationes divalentes o trivalentes por la formación de quelatos. Esta interacción parece afectar con menor intensidad a las de acción prolongada. Alcanzan la concentración máxima entre 1 y 3h después de la administración oral. La administración IM produce concentraciones sanguíneas menores y por vía IV pueden producir concentraciones sanguíneas elevadas en poco tiempo. Se distribuyen ampliamente en todo el cuerpo, en tejidos y secreciones incluidas orina y líquido prostático, se acumulan en células reticuloendoteliales de hígado, bazo, médula ósea y tumores, se depositan en huesos, dentina y esmalte de dientes que aún no brotan como complejos sin actividad

antibacteriana. Las tetraciclinas cruzan la placenta y llegan a circulación fetal y líquido amniótico, en la leche materna también aparecen cantidades relativamente grandes. Llegan a LCR en un 10-15% de la concentración plasmática sin inflamación de meninges. Las concentraciones tisulares pueden superar las plasmáticas.

Tabla 5. Características Farmacocinéticas de las Tetraciclinas

	Absorción oral (%)	Unión a proteínas (%)	T _{1/2} (h)	Excreción urinaria (%)
Acción corta (absorción incompleta)				
Clortetraciclina	30-40	40-50	6-9	18
Oxitetraciclina	70-80	25-40	6-9	70
Tetraciclina	70-80	25-50	7-10	60
Acción intermedia (absorción no total)				
Demetaciclina	60-65	65-90	10-16	39
Metaciclina	60-65	70-80	10-16	60
Acción larga (absorción total)				
Doxiciclina	>90	80-95	14-20	42
Minociclina	>90	70-85	18-20	6

(11)

Para las tetraciclinas, con excepción de las de acción prolongada, la vía principal de eliminación es el riñón mediante filtración glomerular. También son excretadas en bilis, de donde pasan al intestino, ahí son resorbidas y se incorporan a la circulación enterohepática, debido a ello su eliminación total es muy lenta. No parecen ser metabolizadas y son excretadas principalmente sin cambio. La función renal y hepática afectan su eliminación.

La minociclina es metabolizada en grado notable por el hígado, es identificable en orina y heces en cantidades bastante menores.

La doxiciclina se excreta por heces, principalmente como conjugado inactivo (en hígado) y tal vez como un producto quelado (en intestino), por ello muestra menor influencia en la microflora intestinal y no se ve alterada su concentración plasmática en daño renal. Las tetraciclinas también son excretadas por saliva y lágrimas. Solo la oxitetraciclina es moderadamente hemodializable.

2.3.5 Dosis.

Tetraciclina: Adultos: 1-2 g/día. Niños mayores de 8 años: 25-50 mg/kg/día en 2-4 fracciones.

Minociclina. Adultos: 150 mg cada 6 h o 300 cada 12 h. Niños mayores de 8 años: 6-12 mg/kg en 2-4 fracciones.

Doxiciclina. Adultos: 100 mg cada 12 h en las primeras 24 h, seguidas por 100 mg una vez al día o 2 veces al día si existe infección grave. Niños mayores de 8 años: 4-5 mg/kg/día en 2 fracciones, cada 12 h, en el primer día y después la mitad de dicha dosis una vez al día.

Oxitetraciclina. Adultos : 250-500 mg cada 6h. Niños mayores de 8 años: 6.25-12.5 mg/kg cada 6h.

Tetraciclina. Adultos: 250-500 mg cada 6 h. Niños mayores de 8 años: 6.25-12.5 mg/kg cada 12 h.

Demeclociclina. Adultos: 150 mg cada 6 h o 300 mg cada 12 h. Niños mayores de 8 años: 1.65 a 3.3 mg/kg cada 6h o 3.3 a 6.6 mg/kg cada 12 h.

(8)

2.4 LINCOSAMIDAS

Están incluidos dos antibacterianos con importancia clínica: la **lincomicina** y su derivado **clindamicina**. La lincomicina es producida por el *Streptomyces lincolnensis*. En la figura 7 se muestra que contienen un aminoácido unido a un aminoazúcar; la clindamicina es el derivado 7-cloro-7-desoxi de la lincomicina, caracterizándose por poseer mayor actividad antibacteriana y mejor absorción en el tracto gastrointestinal, por lo que ha desplazado en el uso a la lincomicina. Ambos son de espectro reducido.(3)

Lincomicina R= OH
Clindamicina R=Cl

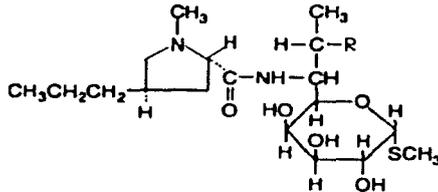


Fig. 7 Estructura de las lincosamidas

2.4.1 Actividad antibacteriana e indicaciones.

Tienen un espectro de acción semejante aunque la clindamicina es 2 a 4 veces más potente que la lincomicina. La clindamicina es activa contra la mayoría de grampositivos aerobios su actividad se extiende sobre el estreptococo β -hemolítico y α -hemolítico, *S. pneumonia* y *S. aureus*, aunque ya existen cepas resistentes. También son susceptibles varios gram-negativos y positivos anaerobios incluyendo *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium*, *Peptococcus*, *Peptoestreptococcus* y *Veillonella*. *Clostridium perfringens*, *C. tetani* y *Corynebacterium diphtheriae* también son inhibidos por la clindamicina.(8,11). Esta indicada en:

- Infección en huesos y articulaciones y osteomielitis hematogéna aguda por estafilococos. Sobre todo en pacientes alérgicos a penicilinas.

- Infección pélvica. Incluye endometritis, abscesos no gonococales, celulitis pélvica e infecciones por anaerobios. Se sugiere su combinación con aminoglucósidos. Puede usarse en infecciones vaginales por *Gardnerella vaginalis* como una alternativa al metronidazol.
- Infección intraabdominal (peritonitis y abscesos) causada por anaerobios (*B. fragilis*).
- Tratamiento de Neumonía por anaerobios, neumococo, estafilococo y estreptococo, así como en infecciones serias del tracto respiratorio (neumonitis, abscesos pulmonares, bronquitis) causadas por anaerobios.
- Septicemia por anaerobios, estreptococos y estafilococos.
- Infecciones de piel y tejido suave por anaerobios, estafilococos y estreptococos (acné, celulitis, impétigo, abscesos, furúnculos).
- También es eficaz en el tratamiento del acné vulgaris
- Tratamiento de Actinomycosis, Babesiosis¹, Erisipelas, Malaria², Neumonía³ por *Pneumocystis carinii* y Toxoplasmosis⁴. Otitis media supurativa, Endocarditis y Sinusitis por organismos susceptibles. Es útil en la profilaxis y tratamiento de endocarditis. (8,11)

1,2 asociada a quinina 3 Asociada a primaquina 4 Asociada a pirimetamina

2.4.2 Mecanismo de Acción

Las lincosamidas se unen a la subunidad 50S de los ribosomas, (en receptores comunes a eritromicina y cloramfenicol). Inhiben la peptidiltransferasa, interfiriendo con la formación de las uniones peptídicas.

Se ha demostrado además, en algunas especies bacterianas, por ejemplo en *Bacteroides fragilis*, que la clindamicina favorece la fagocitosis. Usualmente son considerados como bacteriostáticos pero pueden ser bactericidas en altas concentraciones o cuando son usados contra microorganismos susceptibles.(5)

2.4.3 Mecanismo de Resistencia

La resistencia a clindamicina, la cual generalmente le confiere resistencia cruzada a otros macrólidos, se debe a 1) Mutación del sitio receptor ribosomal, 2) Modificación del receptor por una metilasa expresada constitutivamente, 3) Inactivación enzimática de la clindamicina. Las especies aeróbicas gramnegativas son intrínsecamente resistentes debido a la escasa permeabilidad de su membrana externa (3)

2.4.4 Farmacocinética.

La clindamicina se absorbe bien por vía oral, los alimentos en el estómago no modifican la absorción, no así para la lincomicina. Por vía oral, el palmitato se absorbe en forma de éster y enseguida es hidrolizado a clindamicina. Para administración parenteral se emplea el fosfato de clindamicina.

La distribución de las lincosamidas es buena, alcanzando concentraciones altas en hueso y líquido sinovial, pleural y peritoneal. Pasan la barrera hematoencefálica solo si las meninges están inflamadas, cruzan la barrera placentaria rápidamente. La clindamicina se acumula en polimorfonucleares, macrófagos alveolares y también en abscesos. Se excreta en leche materna.

La clindamicina es metabolizada parcialmente a metabolitos activos e inactivos. A las 24h, aproximadamente un 10% de la dosis oral es excretada en orina y un 3.6% por heces como fármaco y metabolitos activos, el resto se excreta como metabolitos inactivos. Las lincosamidas no son removidas por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Tabla 6. Características farmacocinéticas de las lincosamidas.

	Absorción (%)	Unión a prot. (%)	T ½ (h)	Biotransformación	Eliminación
Clindamicina	90	90	Normal= 2.4-3 ⁽¹⁾ Falla renal/hepática=3-5	Hepática Sulfoxido y dimetilclindamicina. ⁽²⁾	Orina 10% heces 3.6%
Lincomicina	23-30	72	Normal= 4-6 Falla hepática= 8-12	Hepática	Orina= 1-31 Heces= hasta 40%

(1) la semivida en neonatos es variable, prematuros=8.7h, a término=3.6h (2) Metabolitos activos

2.4.5 Dosis

- **Clindamicina:** Adultos: la dosis oral es de 600-800 mg/día en 2-4 dosis. Las infecciones complicadas se tratan con 2.4-2.7 g/día en 3-4 dosis vía IV o IM. Niños mayores de 1 mes: 20-40 mg/kg/día en 3-4 dosis. El acné vulgaris es tratado con 150 mg de clindamicina dos veces al día.
- **Lincomicina:** Adultos: 500 mg o más cada 6 u 8 h. Niños mayores de un mes: 30-60 mg/kg/día en 3-4 dosis.

(21)

2.5 MACRÓLIDOS

Bajo esta denominación se agrupa una serie de antibacterianos de amplio espectro que se caracterizan por la presencia de un anillo lactónico macrocíclico, que se muestra en la figura 8 y a quien se unen diversos desoxiazúcares, son de naturaleza básica, poco hidrosolubles. Desde un punto de vista químico pueden considerarse tres grupos de macrólidos de acuerdo al número de átomos que conforman el anillo que puede ser :

- De 14 átomos: eritromicina, oleandomicina, roxitromicina, claritromicina, diritromicina y fluritromicina.
- De 15 átomos: azitromicina.
- De 16 átomos: espiramicina, josamicina, diacetilmidecamicina y rokitamicina.(3)

	R ₁	R ₂	R ₃
Eritromicina	O	H	H
Claritromicina	O	O	CH ₃
Roxitromicina	NOCH ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	H

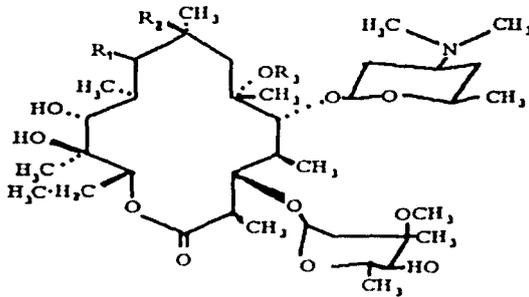


Figura 8. Estructura de macrólidos

De entre todos los fármacos del grupo, la eritromicina sigue siendo el fármaco de referencia por presentar la mejor relación costo-eficacia, su uso es muy amplio y después de ella se sitúan la claritromicina, azitromicina y roxitromicina.

2.5.1 Actividad antibacteriana e indicaciones.

La eritromicina posee una potente actividad antibacteriana sobre bacterias grampositivas, especialmente estreptococos, lo que justifica su utilización como fármaco de primera elección en infecciones por estas bacterias en pacientes alérgicos a la penicilina. Su actividad sobre estafilococos es variable por la aparición de resistencia.

Tabla 7. Indicaciones de la eritromicina.

Corynebacterium diphtheriae: Faringitis, laringotraqueítis, neumonía, Portadores crónicos.

H. ducreyi: chancroide

Legionella pneumophila: Enfermedad de los legionarios

S. aureus: Abscesos, bacteremia, neumonía, osteomielitis, celulitis

S. pyogenes: Faringitis, escarlatina, otitis media, sinusitis, celulitis, erisipelas, neumonía, bacteremia

Streptococcus (anaerobios): Bacteremia, sinusitis.

Streptococcus pneumoniae: neumonía, artritis, sinusitis, otitis.

Moraxella catarrhalis: artritis, sinusitis, otitis.

Neisseria gonorrhoea: gonorrea, endocervical, uretral.

Bacillus anthracis: pústula maligna, neumonía.

Listeria monocytogenes: Listeriosis.

Erysipelothrix rhusiopathiae: Eripeloide

H. influenzae: otitis media, sinusitis, neumonía.

Campilobacter jejuni: Enteritis.

Fusobacterium nucleatum: faringitis ulcerosa, absceso pulmonar, infección genital, gingivitis.

Streptobacillus moniliformis: Bacteremia, artritis, endocarditis, absesos.

Borrelia recurrentis: fiebre recurrente

Ureaplasma urealyticum: uretritis inespecífica.

Chlamydia trachomatis: Linfgranuloma, tracoma, conjuntivitis por inclusión, uretritis inespecífica, infección endocervical, neumonía.

Mycoplasma pneumoniae, *Treponema pallidum*, *Actinomyces israelii*, *Bordetella pertussis*.

(3,5,8,11)

Los restantes macrólidos tienen un espectro de actividad antibacteriana semejante a la eritromicina, las diferencias son más del tipo cuantitativo que cualitativo.

La eritromicina también está indicada en la profilaxis de la endocarditis bacteriana en pacientes alérgicos a la penicilina.

2.5.2 Mecanismo de Acción.

Los macrólidos inhiben la síntesis de proteínas al ligarse de modo reversible al sitio P en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Los macrólidos del grupo de la eritromicina bloquean la fase de traslocación, y con ello la cadena de péptido recién formada, que temporalmente está en el sitio A de la reacción de transferasa, no se desplaza a P o sitio donador. Otra posibilidad es que los macrólidos pueden unirse y generar un cambio conformacional que termina la síntesis de proteína al interferir de modo indirecto en la transpeptidación y translocación.

El efecto de los macrólidos puede ser bacteriostática o bactericida, dependiendo de la especie bacteriana sobre la que actúen, del tamaño del inóculo, de la fase de crecimiento en que se encuentren y de la concentración que alcance el antibacteriano en el lugar de la infección. (6)

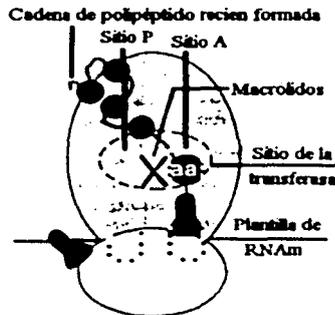


Fig. 9 Mecanismo de acción de los macrólidos

A concentraciones subinhibitorias se mantiene el efecto posantibiótico durante un espacio de tiempo que es variable para los diferentes macrólidos.

2.5.3 Mecanismo de resistencia.

La aparición de resistencias puede deberse a diferentes mecanismos:

- A) Disminución de la permeabilidad membrana celular o del egreso activo.
- B) Mutación cromosómica que induce alteraciones en el sitio de fijación de la subunidad 50S, por lo que disminuye la afinidad a la eritromicina y, con frecuencia, a otros macrólidos y lincosaminas.
- C) Alteraciones en el ARN ribosómico de la subunidad 50s, mediadas por la transferencia de plásmidos que contienen el gen de una ARN-metilasa capaz de metilar a la adenina. Esta modificación reduce también la fijación del antibacteriano a la subunidad ribosómica. La particularidad de este mecanismo consiste, además, en que la ARN-metilasa es inducible por pequeñas concentraciones de la propia eritromicina, insuficientes para ejercer su acción antibacteriana, con lo cual resulta ineficaz la siguiente exposición de la bacteria a concentraciones inhibitorias de eritromicina. Además se ha descrito mecanismos de inactivación enzimática de los macrólidos por estererasas y fosforilasas bacterianas. (3)

2.5.4 Farmacocinética.

La eritromicina base es inactivada rápidamente en el medio ácido del estómago, por lo que se ha comercializado en forma de cápsulas con cubierta entérica. Además para mejorar la biodisponibilidad oral de la eritromicina se han preparado diferentes sales (estolato, estearato, estilsuccinato o propionato) que son más estables en el medio ácido.

El estearato de eritromicina se inactiva más lentamente en el estómago y se disocia en el duodeno, liberando la base activa que se absorbe posteriormente.

El estilsuccinato y el estolato son menos susceptibles al ácido que el estearato, por lo que su absorción en el tracto gastrointestinal es mucho más completa siendo menos afectada por la presencia de alimentos. Los demás macrólidos contemplados aquí también son estables al pH ácido.

Aunque se han demostrado variaciones importantes en las concentraciones plasmáticas de eritromicina tras la administración de las diferentes sales por vía oral estas no tienen, en general, una repercusión clínica importante.

La eritromicina para la administración IV se utiliza en forma de lactobionato, una sal más soluble en agua, con la que se alcanzan concentraciones plasmáticas mayores que las correspondientes a la misma dosis administrada por vía oral. La vía IM es muy dolorosa, por lo que para administración parenteral solo se utiliza la vía IV.

La distribución es buena en todo el organismo, debido a su alta liposolubilidad los macrólidos alcanzan concentraciones suficientes en la mayor parte de los tejidos y líquidos orgánicos, habiéndose comprobado que las concentraciones tisulares pueden ser mayores que la concentración plasmática y persistir durante un período de tiempo más prolongado.

Tabla 8. Características farmacocinéticas de los macrólidos.

	Absorción (%)	Unión a proteínas (%)	T ½ (h)	Biotransformación	Eliminación
Eritromicina	Variable: 30-65	70-90%	1.5	Hepática: desmetilación	Principal: Bilis/heces
Claritromicina	55% el alimento la retarda	65-75	*250 mg =3-4 500 mg =5-7 Daño renal=22	Hepática: desmetilación, hidroxilación, hidrólisis	En orina 20-30% sin cambio
Roxitromicina	el alimento no la afecta	96	10	Hepática	Heces 53%, orina 8% sin cambio
Azitromicina	37 con alimento disminuye	variable	2-4 días	Hepática un 35% sufre desmetilación	Heces 50%, Orina 4.5% sin cambio

a=dosis

(8,11)

En LCR las concentraciones son bajas pero pueden aumentar en la inflamación. Los macrólidos tienen capacidad para penetrar en los macrófagos y linfocitos en concentraciones muy superiores a las del líquido extracelular.

La eritromicina es ampliamente distribuida en la mayoría de fluidos incluyendo oído medio, humor acuoso, líquido prostático y seminal. La concentración en el líquido ascítico y pleural es de un 50% de la alcanzada en plasma. Las más altas concentraciones se alcanzan en hígado, bilis, y bazo. Pasa la barrera placentaria y se elimina en leche materna donde alcanza hasta concentraciones del 50% de la plasmática.

En hígado es parcialmente metabolizada por desmetilación. Se elimina por la bilis, donde alcanza concentraciones superiores a las plasmáticas, puede reabsorberse en el intestino eliminándose en heces en gran proporción. Cerca de un 4.5% y un 15% de la dosis oral y parenteral respectivamente se eliminan en orina.

La claritromicina se encuentra en altas concentraciones en la mucosa nasal y pulmones. Se metaboliza en hígado por tres procesos originándose 8 metabolitos de los cuales el principal es 14-hidroxilamina que tiene alta actividad antibacteriana y produce una acción sinérgica con el fármaco original. Aproximadamente un 20 y 30% de la dosis de 250 y 500 mg respectivamente son excretadas en orina sin cambio.

La biodisponibilidad de la roxitromicina se ve afectada con los alimentos pero no se considera clínicamente importante ya que las concentraciones plasmáticas son superiores a las requeridas para la actividad antibacteriana. Se alcanzan altas concentraciones en pulmón, oído, fluido pleural y líquido prostático. Cerca de un 53% se excreta en heces y un 8% en orina sin sufrir cambio. Su vida media aumenta ligeramente en insuficiencia renal o cirrosis.

Los niveles de azitromicina son más elevados en los tejidos que en el plasma, lo que indica que se une fuertemente a los tejidos blanco como pulmón, amígdalas y próstata. Es metabolizada en un 35% por desmetilación, se obtienen 10 metabolitos sin actividad antibacteriana significativa. El 50% de la dosis es eliminada por excreción biliar sin cambio, aproximadamente un 4.5% se elimina por orina sin cambio dentro de las 72 h siguientes. (8)

2.5.5 Dosis

- **Eritromicina.** Por vía IV es de 15-20 mg/kg/día hasta 4g/día. Vía oral es de 30 a 50 mg/kg/día en cuatro proporciones que pueden duplicarse en caso de infecciones graves.
- **Claritromicina.** Por lo común se administra 250 mg dos veces al día, en niños mayores de 12 años y adultos con infección leve o moderada. En infecciones más graves se indican 500 mg dos veces al día. Niños mayores de 6 meses: 7.5mg/kg cada 20 h.
- **Azitromicina.** Se utiliza un régimen de una dosis diaria inicial de 500 mg en el primer día, seguida por 250 mg/día. Niños: De 2 a 15 años 10 mg/kg en el día 1, después 5 mg/kg una vez al día.
- **Roxitromicina.** Adultos; 300 mg al día. En una o dos dosis. Niños; la dosis promedio es de 5-8 mg/kg/día en dos administraciones.

(8,11)

CAPÍTULO 3

3. ANTIBACTERIANOS INHIBIDORES DE SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Se conocen varios antibacterianos que afectan la estructura y función de ADN; sin embargo, sólo unos cuantos tienen una toxicidad aceptable para ser considerados en la práctica clínica. En realidad, cualquier sustancia que altere la doble hélice del ADN es potencialmente teratogénica y capaz de afectar profundamente todas las fases del metabolismo celular.

Existen tres posibles mecanismos por los que los antibacterianos pueden modificar la síntesis o función de los ácidos nucleicos:

Interfiriendo la replicación de ADN

Impidiendo la transcripción

Inhibiendo la síntesis de metabolitos esenciales

A través del primero de estos mecanismos actúan las quinolonas, ya que inhiben a la enzima DNA girasa. La rifampicina impide la transcripción al inhibir la ARN-polimerasa. La síntesis de los ácidos nucleicos se interrumpe cuando se bloquea la formación de las bases púricas y pirimidínicas. El ácido fólico actúa como coenzima para la transferencia de unidades monocarbonadas de una molécula a otra, un paso necesario para la síntesis de timidina y otros nucleótidos. Las sulfonamidas actuarían por el último mecanismo inhibiendo competitivamente la incorporación del PABA para la formación del ácido fólico. El trimetoprim impide el paso de ácido fólico a ácido fólinico, paso necesario para la síntesis de las bases púricas y pirimidínicas (5)

3.1 NITROFURANTOÍNA

Pertenece a la familia de compuestos nitrofuranos sintéticos. El fármaco es más activo a pH ácido que en neutro o alcalino.

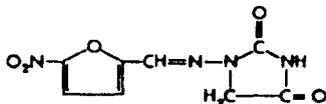


Fig. 10 Estructura de la Nitrofurantoina

La nitrofurantoina está disponible comercialmente como suspensión oral, tabletas o cápsulas, estas contienen microcristales del fármaco mientras que en su forma de macrocristales solo se dispone de cápsulas.(3)

3.1.1 Actividad antibacteriana e indicaciones

Debido a que solo alcanza concentraciones terapéuticas en la orina su aplicación se ve reducida al tratamiento y profilaxis de las infecciones del tracto urinario causadas por cepas susceptibles de *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *S. saprophyticus*, *klebsiella sp*, *Enterobacter sp* y *Proteus sp* aunque este último, al hidrolizar la urea, alcaliniza la orina e inactiva a la nitrofurantoina. La mayoría de las cepas de *E. coli* son particularmente sensibles a la nitrofurantoina pero *Entobacter* y *klebsiella* son menos susceptibles y algunas pueden ser resistentes.(11)

Es útil para pacientes con hipersensibilidad a la penicilina o cefalosporinas y además puede ser utilizada en pacientes con infecciones recurrentes. (8)

3.1.2 Mecanismo de Acción

El mecanismo exacto no ha sido bien elucidado. La nitrofurantoina es reducida por flavoproteínas a intermediarios reactivos, los cuales inactivan o alteran proteínas ribosomales y otras moléculas, parece inhibir diversos sistemas enzimáticos bacterianos incluyendo el Acetil Co-A.

En la célula humana puede alterar algunas enzimas; puede alterar la espermatogénesis en los mamíferos e inmovilizar el espermatozoide humano. (5)

Usualmente es bacteriostática pero puede ser bactericida, dependiendo de la concentración alcanzada en el sitio de infección y de la susceptibilidad del organismo.(5)

3.1.3 Mecanismos de Resistencia

La nitrofurantoína induce resistencia con gran dificultad. Hay cepas de *E. coli* que se hacen resistentes al perder la reductasa que metaboliza a la nitrofurantoína. La resistencia en bacterias inicialmente susceptibles es muy rara y se da solo en casos de terapia prolongada. No presenta resistencia cruzada con otros grupos de antimicrobianos.(5)

3.1.4 Farmacocinética

La nitrofurantoína se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal. Cuando es administrada por vía oral como cápsulas conteniendo macrocristales, la absorción es más lenta que en la presentación de suspensión o tabletas que contienen microcristales del fármaco.

La presencia de comida en el tracto gastrointestinal o agentes que retarden el vaciado gástrico puede aumentar la biodisponibilidad por conseguir una mayor disolución en el ácido gástrico.

Las concentraciones séricas son muy bajas. La distribución tisular es muy amplia, cruza la barrera hematoencefálica y la placenta y es distribuida a la leche materna y bilis. Alcanza grandes concentraciones en orina y riñones.

La nitrofurantoína es parcialmente metabolizada, principalmente en el hígado. Una pequeña fracción es reducida a la forma aminofurantoína. El resto (30%) es eliminado por orina mediante filtración glomerular y secreción tubular sin cambio, y alrededor del 1% es excretada como aminofurantoína. La reabsorción tubular del fármaco ocurre pero es mínima cuando la orina es alcalina.

En adultos con función renal normal se alcanzan concentraciones pico en orina de 50-150 µg/mL después de 30 min con una dosis de 100 mg en la forma de microcristales. Las concentraciones terapéuticas de la nitrofurantoína no se alcanzan en la orina de pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 40 mL/min.

Tabla 9. Características farmacocinéticas de la Nitrofurantoína.

	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas (%)	T ½ (h)	Biotransformación	Eliminación
Nitrofurantoína	90	60	0.3-1	Hígado: 60 % a aminofurantoína (inactiva)	Riñón: 30% excretada sin cambio

(8)

3.1.5 Dosis

La dosis recomendada en Adultos es 50-100 mg 4 veces al día. Niños mayores de 1 mes: 5-7 mg/kg/día divididos en 4 dosis. Si el fármaco se va a utilizar por tiempo prolongado se debe reducir la dosis a una sola administración de 50-100 mg por la noche.

La dosis para tratamiento prolongado en niños deberá ser de 1mg/kg/día en 1 o 2 dosis. En recién nacidos está contraindicada.

(21)

3.2 QUINOLONAS

El ácido 4-quinolona-3-carboxílico mostrado en la figura 11, constituye la estructura básica de un gran número de quinolonas que actualmente son clasificadas por su estructura o su utilidad terapéutica en dos grupos; las quinolonas no fluoradas de primera generación y las fluoroquinolonas de segunda generación que se enlistan abajo.

Los cambios específicos incluyen lo siguiente; la adición de un átomo de fluor en R6 incrementa la actividad inhibitoria de la DNA girasa y proporciona actividad contra *estafilococos*, además un segundo fluor en R8 proporciona un incremento en la absorción y una vida media mayor, el grupo piperazina en R7 proporciona la mejor actividad contra gramnegativos. La adición de un ciclopropil en R1, un grupo amino en R5 y un fluor en R8 proporciona una actividad mayor contra *Mycoplasma* y *Chlamydia*. (12)

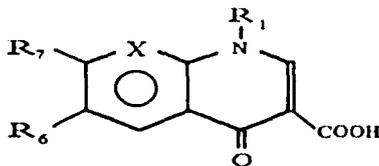


Fig. 11 Estructura química de las quinolonas y 6-fluoroquinolonas

X= N en el ácido nalidixico, -CH- o -CF- en otros compuestos

R₁ y R₇ son diferentes sustituyentes

R₆ es fluor en las fluoroquinolonas

Aunque se ha logrado obtener un gran número de quinolonas son pocas las que se encuentran disponibles:

Quinolonas de primera generación

Ácido Nalidixico

Ácido Pipemidico

Quinolonas de segunda generación

Norfloxacin	Grepafloxacin
Lomefloxacin	Trovafloxacin
Ciprofloxacin	Levofloxacin
Ofloxacin	Pefloxacin
Gatifloxacin	Moxifloxacin
Enoxacin	

3.2.1 Actividad antibacteriana e indicaciones

Las quinolonas de primera generación tienen actividad contra bacterias gramnegativas y se han utilizado preferentemente como antisépticos urinarios y existe la posibilidad de utilizarse en infecciones intestinales y biliares. El ácido nalidíxico y pipemídico son activos sobre la mayoría de las bacterias gramnegativas responsables de las infecciones urinarias (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* e *indol positivos*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella*, etc). El ácido nalidíxico actúa en forma sinérgica con kanamicina, gentamicina y colistina sobre la mayoría de enterobacterias.

Los bacilos gram-negativos del tracto gastrointestinal también son sensibles. El ácido pipemídico puede ser indicado en las infecciones urinarias complicadas ya que en general es más activo que el nalidíxico además tiene actividad contra *P.s. aeruginosa*.

Las fluoroquinolonas son antibacterianos de amplio espectro, además de ser activas contra los mismos agentes que las de primera generación lo son contra *Enterobacter sp* (incluyendo *C. diverus*, y *C. aerogenes*), *Morganella morganii*, *Vibrio sp* y *Yersinia enterocolitica*. Todas las fluoroquinolonas tienen buena actividad contra cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a la penicilina, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* productoras de β -lactamasa. También tienen buena actividad contra *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *S. epidermidis* y otros estafilococos.

La ciprofloxacin es la más activa contra la mayoría de los agentes mencionados y es un poco más activa que la norfloxacin contra *Pseudomonas aeruginosa*, también está indicada en la peste y tularemia.

La ciprofloxacin y la ofloxacin tienen buena actividad contra *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* y *Legionella sp*.

La trovafloxacinina tiene un espectro muy amplio, también es activa contra *Mycoplasma pneumoniae*, *Cornebacterium spp.*, *Bacteroides fragilis* y *Gardnerella vaginalis*. Está indicada en neumonía, exacerbaciones de bronquitis crónica y sinusitis aguda, infecciones intrabdominales, infecciones ginecológicas y pélvicas, gonorrea y cervicitis por *Chlamydia*.

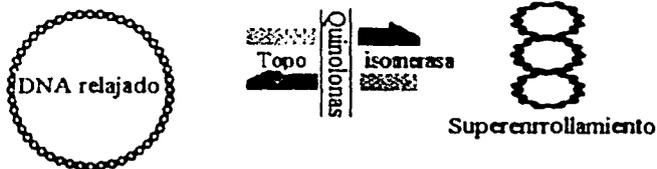
La grepafloxacinina esta indicada en la neumonía, exacerbaciones de bronquitis crónica, gonorrea no complicada e infecciones del tracto urinario. La Pefloxacinina tiene un uso limitado a infecciones severas por bacilos gramnegativos y estafilococos sensibles.

En forma general las quinolonas se prescriben en infecciones urinarias y diarreas bacterianas además de infecciones de huesos, articulaciones y tejidos blandos, infecciones enterales, dérmicas y respiratorias y enfermedades infecciosas hepáticas y de las vías biliares. La ciprofloxacina, levofloxacino y ofloxacina son las de mayor uso clínico por su adecuada farmacocinética. (13)

3.2.2 Mecanismo de acción

Las topoisomerasas son enzimas involucradas en el superenrollamiento y desenrollamiento del ADN bacteriano y, por lo tanto, regulan la estructura helicoidal del ADN (fig. 8). Sin la correcta topología del ADN, los procesos de replicación, transcripción y reparación del ADN no pueden llevarse a cabo. Las quinolonas capturan a la ADN-girasa y/o topoisomerasa IV (ambas topoisomerasas) creando un complejo quinolona-enzima-DNA, por lo tanto las cadenas circulares inactivas de DNA no pueden superespirilizarse en la configuración espacial necesaria. (14)

Fig. 12 Mecanismo de acción de las quinolonas



3.2.3 Mecanismos de Resistencia

La resistencia al ácido nalidixico es relativamente frecuente, en 2-14% de los pacientes con infecciones urinarias no complicadas y se ha reportado resistencia cruzada con otras quinolonas de la primera generación, sin embargo algunas bacterias resistentes a éste son sensibles a la norfloxacin y no es muy factible la resistencia cruzada con las quinolonas de segunda generación.

La resistencia a las quinolonas de segunda generación se desarrolla muy lentamente, pero la velocidad puede variar entre las distintas especies bacterianas. Las mutaciones en el gen que codifica la síntesis de las cadenas polipeptídicas que forman las subunidades A de la enzima ADN girasa pueden hacer que se vuelvan resistentes. La resistencia puede también deberse a alteraciones en proteínas de la membrana.(15)

3.2.4 Farmacocinética

El ácido nalidixico se absorbe bien del tracto gastrointestinal. En riñón alcanza concentraciones superiores a las del plasma y se excreta casi en su totalidad por él. Aunque atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades insuficientes para aplicación terapéutica puede producir alteraciones neurológicas. Pasa la barrera placentaria y a la leche en cantidad suficiente para provocar reacciones en el lactante.

Es rápidamente biotransformado en el hígado en un compuesto biológicamente activo, el ácido hidroxinalidixico (más potente) y en algunos compuestos glucuronoconjugados inactivos, en riñón es parcialmente metabolizado a ácido dicarboxílico el cual es inactivo. El ácido nalidixico y sus metabolitos son excretados en la orina.

Una característica común de las fluoroquinolonas es la buena absorción a nivel del tracto gastrointestinal, lo que permite su administración por vía oral. Con excepción de la norfloxacin (30-40%) y la ciprofloxacina (50-60%), la tasa de absorción del resto de las quinolonas se sitúa en torno al 90% e incluso puede considerarse del 100% para la ofloxacina y pefloxacina. El grado de absorción oral no parece modificarse con la dosis administrada y, por otra parte, la administración de las quinolonas con las comidas retrasa la velocidad de absorción pero no la fracción de dosis absorbida.

Tabla 10. Características farmacocinéticas de las quinolonas.

Quinolona	T ½ (h)	Unión a Prot. (%)	Biotransformación	Eliminación Urinaria (%)
Ciprofloxacina	4 (PO) 3 (IV)	20-40	30-40% identificados 4 metabolitos	Sin cambio: 40-50 (PO), 50-70 (IV)
Ofloxacina	4.7-7	20-30	Escasa (10%) Glucurononconjugación	85-95 (sin cambio)
Norfloxacina	3.5-5	15	Media (20%) 5 metabolitos	30 (sin cambio)
Pefloxacina	8-15	20-30	Intensa (85%)	9-16 (sin cambio)
Lomefloxacino	7-8	10	Escasa (5%)	60-80 (sin cambio)
Grepafloxacina	12	50	Media (7.8%) en 4-N- glucurónido	5-14 (sin cambio)
Trovafloxacina	11	76	Media	6 (sin cambio), 13 (conjugado)
Ácido Nalidíxico	1.1-2.5	82-99	Parcial a ac. Hidroxinalidíxico (activo)	80-90 (inactivado)
Ácido Pipemídico	11	-	Escasa	6(sin cambio), 13(ester glucuronido)
Enoxacino	3-6	30	Media (20%; 5 metabolitos)	40 (sin cambio)
Gatifloxacina	8	20	Escasa (1%; etil y metil- endiamina,	70(sin cambio)
Moxifloxacino	12	30-45	Escasa (sulfocompuesto y glucurónido)	19 (sin cambio)
Levofloxacino	6-8	24-38	Escasa (<5%) desmetil y N-oxido	87 (sin cambio)

(3,5,8,11)

En el caso de la ciprofloxacina es evidente que alcanza menores concentraciones plasmáticas pero esto queda compensado por el hecho de tener una actividad bactericida superior, por otra parte al igual que la ofloxacina se absorbe rápidamente. La norfloxacina al tener menor absorción no se utiliza en el tratamiento de las infecciones sistémicas.

Las fluoroquinolonas son ampliamente distribuidas en la mayoría de los tejidos y fluidos, se alcanzan altas concentraciones en riñón, hígado, pulmones, próstata, células fagocíticas, orina, esputo y bilis. La ciprofloxacina y ofloxacina también se distribuyen en piel, tejido graso, hueso y cartilago. Las concentraciones alcanzadas en LCR son máximas para la ofloxacina, algo menores para la pefloxacina y menores aún para la ciprofloxacina pero aceptables para inhibir distintos microorganismos con las meningitis inflamadas.

Todas las quinolonas, en mayor o menor grado, sufren un proceso de biotransformación, varía el número de metabolitos formados en el organismo así como el porcentaje de dosis excretada en la orina en forma de producto inalterado. Se eliminan en gran cantidad en su forma activa por procesos de secreción y filtración. La vía biliar también contribuye parcialmente a la eliminación de algunas quinolonas (Pefloxacina, ciprofloxacina y norfloxacina).(11)

3.2.5 Dosis

Ácido nalidíxico. Adultos: 1g 4 veces al día por 1-2 semanas o 500 mg cada 6-8 h por 5-10 días. Niños de 3 meses a 12 años es 55 mg/kg/día

Ácido pipemídico. Adultos infecciones urinarias agudas: 400 mg cada 12 h por 10 días. Infecciones subagudas, crónicas o recurrentes, 400 u 800 mg cada 12 h durante 10-20 días.

Grepafloraxacino. Adultos: 400 mg una vez al día, en infecciones graves como neumonía 600 mg una vez al día.

Pefloxacina. Adulto: 800 mg por día en dos tomas, mañana y noche para evitar trastornos digestivos.

Trovafloraxacina. Adultos: 200-300 mg cada 24 h durante 7-14 días

Ciprofloxacina. Adultos: neumonía, infección en piel, hueso y tejido suave: 500-700 mg cada 12 h por 7-14 días. Diarrea bacteriana: 500 mg cada 12 h por 5-7 días. Uretritis gonococal. 250-500 mg en una toma al día. Infecciones en el tracto urinario: 250-500 mg cada 12 h por 7-14 días.

Levofloxacino. 500mg una vez al día

Norfloxacino. Gonorrea y uretritis gonococal: 800 mg una dosis, Infecciones en tracto urinario: 400 mg cada 12 h. Gastroenteritis 400 mg cada 8-12 h por 5 días.

Lomefloxacino. Bronquitis: 400 mg una vez al día por 10 días, Infección en tracto urinario; 400 mg cada 24 h por 10 días, complicadas 14 días.

Ofloxacino. Bronquitis, neumonía; 400 mg cada 12h por 10 días, Infección por *Chlamydia*, endocervical y uretral; 300 mg cada 12 h por 7 días. Gonorrea; 400 mg cada 24 h. Prostatitis; 300 mg cada 12 h por 6 semanas. Infecciones en piel; 400 mg cada 12 h por 10 días, Infecciones en tracto urinario; 200 mg cada 12h.

Enoxacina. Infección urinaria, Vías respiratorias, de la piel y tejidos blandos; 400 mg dos veces al día. Del tracto genital; 400 mg, una dosis.

Moxifloxacino. 400 mg cada 24h.

Gatifloxacina. 400 mg cada 24h.

(21)

3.3 RIFAMPICINA

La rifampicina es un derivado semisintético de la rifamicina B.

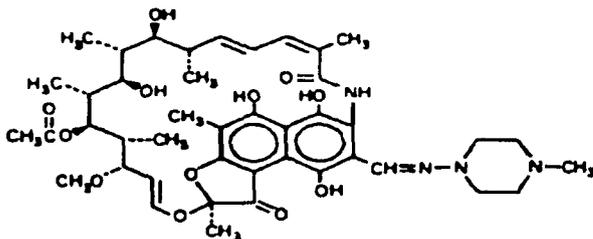


Fig. 13 Estructura química de la rifampicina

3.3.1 Actividad antibacteriana e indicaciones

La rifampicina es activa contra las formas intra y extracelulares de *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* y *M. leprae*. En el tratamiento de la tuberculosis se utiliza junto con isoniazida, pirazinamida y etambutol. Para la lepra se administra junto con dapsona.

La rifampicina es muy activa contra casi todas las cepas de *Staphylococcus aureus*, incluidas algunas de las que son resistentes a la meticilina. La resistencia surge con rapidez por lo que se utiliza en combinación con ciprofloxacina o trimetoprim-sulfametoxazol. En asociación con la eritromicina es efectiva contra *Legionella pneumophila*. Otras indicaciones en las que es de primera elección son: endocarditis y meningitis por *S. neumonia*, en combinación con cefotaxima o vancomicina; Meningitis (portador) por *Neisseria meningitidis*, y en el tratamiento de la brucelosis en combinación con Doxiciclina o trimetoprim. (8,11)

3.3.2 Mecanismo de Acción

La rifampicina se fija de manera específica a la subunidad β de la ARN-polimerasa dependiente del ADN de bacilos y bacterias, inhibe su actividad y bloquea la iniciación de la transcripción del RNA. (5)

3.3.3 Mecanismo de Resistencia

La resistencia se debe a modificaciones en la RNA-polimerasa que impiden la fijación del antibacteriano sobre su subunidad β . Puede ser resistencia natural o adquirida. La administración conjunta con otros antibacterianos demora la aparición de resistencia.

3.3.4 Farmacocinética

La rifampicina es bien absorbida desde el tracto gastrointestinal. Los alimentos pueden retardar o disminuir ligeramente su absorción. Su unión a proteínas es de un 89%.

Difunde bien en la mayoría de tejidos y fluidos incluyendo el LCR, donde las concentraciones aumentan si las meninges están inflamadas, las concentraciones en hígado, bilis y orina son más altas que las encontradas en sangre. Cruza la placenta y se elimina en la leche materna. Debido a su liposolubilidad la rifampicina ingresa a los leucocitos y macrófagos ejerciendo un efecto quimioterapéutico.

Es rápidamente desacetilada por enzimas microsomales oxidativas auto-inducidas a un metabolito activo; 25-O-desacetilrifampicina. Otros metabolitos inactivos identificados incluyen quinona-rifampina, quinona-rifampicina desacetilada y 3-formilrifampicina.

Tiene una vida media inicial de 3-5 h, con la administración repetida disminuye a 2-3 h. Sufre recirculación enterohepática, no así su metabolito, del 60-65% de la dosis aparece en heces. Del 6-15% es excretado en la orina sin cambio, un 15% es excretado como metabolito activo y otro 7% es inactivo.(8)

3.3.5 Dosis

Tuberculosis. En combinación con otros antituberculosos 600 mg una vez al día. Niños; 10-20 mg una vez al día

Lepra. En combinación con otros antileprosoos, 600 mg una vez al mes por un periodo de 6 meses a 2 años.(21)

3.4 SULFONAMIDAS

Este grupo de antibacterianos son derivados sintéticos de la p-aminobenceno sulfonamida (sulfonilamida), como se puede ver en las estructuras, poseen un anillo benceno con un grupo amino ($-NH_2$) y otro amida ($SO-NH_2-R$), este último no es esencial en sí, pero la característica importante es que el azufre está ligado directamente al anillo benceno y que las sustituciones originan efectos variables en la actividad de la molécula. El grupo amino es esencial para mantener la actividad antibacteriana y puede sustituirse solamente por radicales que se transformen in vivo en grupo amino libre. (8)

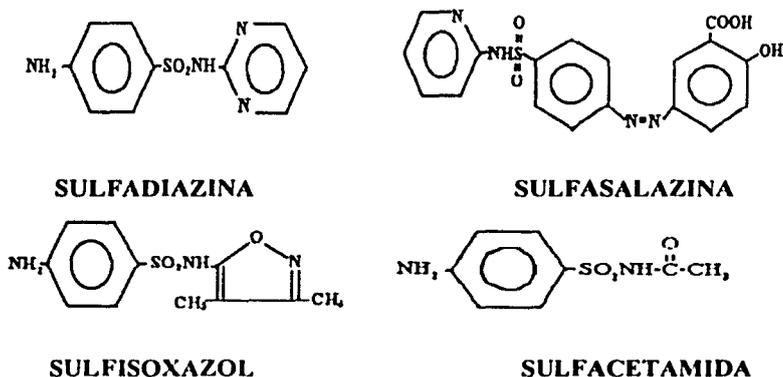


Fig. 14 Estructura química de algunas sulfonamidas

3.4.1 Actividad antibacteriana e indicaciones

En la actualidad su utilidad ha disminuido por la aparición de otros fármacos y de cepas resistentes.

Entre los microorganismos sensibles a las sulfonamidas están *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *H. Ducreyi*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Calymmatobacterium granulomatis* y *Chlamydia trachomatis*. Pueden ser activas contra *Neisseria meningitidis* sin embargo algunas cepas son resistentes. También algunas cepas de *E. coli* y *Shigella* han desarrollado resistencia.

La sulfasalazina es usada en el tratamiento de colitis ulcerativa de suave a moderada, sin embargo los corticosteroides son más efectivos. Ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

La sulfacetamida se utiliza en el tratamiento de la conjuntivitis, blefaritis y blefaroconjuntivitis bacteriana no purulenta y puede ser eficaz en infecciones oculares por *Pseudomonas*.

La sulfadiazina argéntica es eficaz en la prevención y tratamiento de la sépsis de lesiones en pacientes con quemaduras de segundo y tercer grado. Los microorganismos más frecuentemente encontrados en quemaduras y sensibles a la sulfadiazina son *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *Serratia*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Candida albicans*, *Herellea* y *Mima*.

El acetil sulfisoxazol en asociación con eritomicina está indicado en el tratamiento de la otitis media aguda causada por cepas susceptibles de *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

El sulfaleno se encuentra disponible en combinación con trimetoprim, su espectro comprende los gérmenes susceptibles por las sulfonamidas se amplía a *Acinetobacter*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Neisseria no-gonorrhoeae*, *Bordetella*, *Vibrio cholerae*, *Pneumocistis carini* y *Staphylococcus aureus*. La combinación es indicada en infecciones crónicas y agudas de las vías respiratorias inferiores y superiores, infecciones del tracto genitourinario y gastrointestinal e infecciones de la piel y tejidos blandos (8,21)

3.4.2 Mecanismo de acción

Las sulfonamidas bloquean la síntesis del ácido fólico. Por su estructura análoga a la del PABA, inhiben competitivamente su incorporación a la pterina; presentan gran afinidad por la dihidropteroato sintasa, la enzima bacteriana que incorpora PABA en el ácido dihidropteroico, precursor del ácido tetradrofólico (la forma reducida del ácido fólico) lo cual lleva a un déficit del mismo, y en consecuencia se ve afectada la síntesis de purinas y DNA. En general el resultado es la inhibición del crecimiento de las bacterias.

La combinación de sulfaleno y trimetoprim bloquea en dos pasos la síntesis del ácido fólico provocando la muerte de la célula bacteriana.(3)

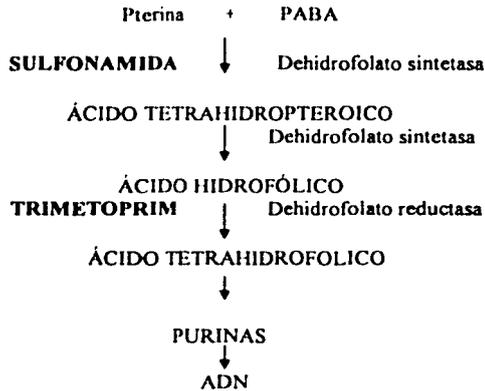


Fig. 15 Mecanismo de acción de las sulfonamidas y trimetoprim

3.4.3 Mecanismo de Resistencia

Se produce por mutación y selección aleatorias o por transferencia de la resistencia mediante plásmidos.

La resistencia a las sulfonamidas quizá sea consecuencia de la alteración de la constitución enzimática de una bacteria; tal modificación se caracteriza por: 1) alteración en la enzima que utiliza PABA, la dihidropteroato sintasa; 2) mayor capacidad de destruir o inactivar el fármaco; 3) una vía metabólica alternativa para síntesis de un metabolito esencial, o 4) mayor producción de un metabolito esencial o de un antagonista del compuesto.

La combinación de sulfaleno y trimetoprim reduce la posibilidad de resistencia. (5)

3.4.4 Farmacocinética

Las sulfonamidas pueden clasificarse en tres grupos sobre la base de la rapidez de absorción y excreción. En la tabla 11 se encuentran solo aquellas que actualmente están disponibles.

Tabla 11. Clases de sulfonamidas

Clase	Sulfonamida	T1/2 (h)
De absorción y excreción rápidas	Sulfisoxazol	4.6-7.8
	Sulfametoxazol	11
	Sulfadiazina	10
De absorción escasa, pero activa en la luz intestinal	Sulfasalazina	-
De uso local	Sulfacetamida	-
	Sulfadiazina argéntica	-
De eliminación ultralenta	Sulfaleno	60-65

El acetil sulfisoxazol se desacetila en el tracto gastrointestinal por hidrólisis enzimática y es rápidamente absorbido como sulfisoxazol. De un 28-35% del sulfisoxazol en la sangre y aproximadamente el 30% del que hay en orina aparecen en forma acetilada. El sulfisoxazol difiere con otras sulfonamidas en que su distribución es confinada al espacio extracelular. Generalmente alcanza del 8-57% de la concentración sanguínea en LCR pero puede ser mayor si las meninges están inflamadas. En la sangre se liga a proteínas en un 85% y los metabolitos acetilados compiten por el sitio de unión. El sulfisoxazol sufre acetilación y glucuronoconjugación principalmente en hígado.

La sulfadiazina es rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal, aproximadamente 10-40% es acetilada en plasma. Se distribuye en la mayoría de los tejidos, parece cruzar las membranas con facilidad. Aproximadamente un 32-56% de la sulfadiazina se une a proteínas. En LCR solo se alcanza de 5-13% de la concentración sanguínea, si las meninges están inflamadas se pueden conseguir concentraciones mayores. Se excreta en la orina en un 43-60% sin cambio y un 15-40% es en forma acetilada la cual se excreta con mayor facilidad que la fracción libre. La alcalinización urinaria reduce la reabsorción tubular y acelera la excreción urinaria del sulfisoxazol y la sulfadiazina.

Cerca de 10-15% de una dosis de sulfasalazina es absorbida sin cambio en el intestino. Una parte de la sulfasalazina absorbida aparentemente es excretada por vía biliar. El resto de la dosis pasa intacta al colon donde es desdoblada por la flora a sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico. La sulfapiridina se absorbe rápidamente del colon mientras que del ácido 5-aminosalicílico solo se absorbe una pequeña cantidad. La sulfapiridina es distribuida a la mayoría de los tejidos, en la leche materna alcanzan un 30-60% de la concentración sanguínea. La sulfasalazina, sulfapiridina y el ácido 5-aminosalicílico cruzan la placenta. Las vidas medias de la sulfasalazina y sulfapiridina es de 5.7 y 8.4 h respectivamente. Después de la absorción la sulfapiridina sufre acetilación hepática e hidroxilación en el anillo seguida por conjugación con ácido glucurónico. Una pequeña proporción de ácido 5-aminosalicílico sufre acetilación. La mayor parte de la sulfasalazina se excreta en la orina y el ácido 5-aminosalicílico en heces.

La sulfadiazina de plata permanece localizada en casi todas las capas de la epidermis, en pacientes con quemaduras se alcanzan niveles sanguíneos máximos entre el tercer y séptimo día posquemadura.

Después de la aplicación tópica al ojo, la sulfacetamida puede absorberse en pequeñas cantidades a la córnea; si el fármaco se absorbe sistémicamente, su biotransformación ocurre a nivel hepático y su excreción vía renal por filtración glomerular.

El sulfaleno se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, se distribuye ampliamente en todos los tejidos y fluidos incluyendo el LCR, atraviesa fácilmente la placenta y pasa a la leche materna. Se elimina lentamente por vía renal en forma inalterada y metabolizado. Tiene una vida media de 60-65h debido al alto grado de reabsorción tubular anudado al bajo metabolismo hepático.(8)

3.4.5 Dosis

Acetil sulfisoxazol. Para el tratamiento de la otitis media para niños mayores de 2 meses; 150 mg/kg/día (que no exceda de 6 g en 24 h) con 50 mg/kg/día de eritromicina. La dosis en adultos es de 2-4 g iniciales, después 4-8 g/día en 4 a 6 fracciones.

Sulfasalazina. La dosis usual en adultos es de 3-4 g inicialmente, después 500 mg cuatro veces al día como tratamiento de sostén.

Sulfadiazina. En adultos; 2-4g en 3-6 dosis igualmente divididas. Niños mayores de 2 meses; 75mg/kg/día iniciales, después 150mg/kg/día sin exceder 6g.

Sulfadiazina de plata. Aplicación tópica con espesor de 1.6 mm.

Sulfacetamida. Aplicar 1-2 gotas en el saco conjuntival 4-6 veces al día.

Sulfaleno-Trimetoprim. Adultos y niños mayores de 12 años; 1er. día 400mg sulfaleno y 500 mg de trimetoprim en una sola administración, a partir del segundo día, 200mg de sulfaleno y 250 mg de trimetoprim cada 24 h. Para niños menores de 12 años; 4mg/kg de trimetoprim + 3.2 mg/kg de sulfaleno hasta una dosis de 100 + 80 mg cada 12h. (8,21)

3.5 Trimetoprim-Sulfametoxazol

El Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMZ) es una combinación de la sulfonamida sulfametoxazol y trimetoprim en una proporción 5:1. (Figura 16)

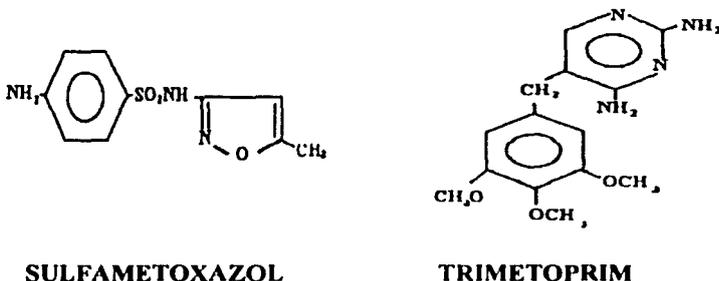


Figura 16. Estructura química del sulfametoxazol y del trimetoprim

3.5.1 Actividad antibacteriana e indicaciones

El espectro antibacteriano del trimetoprim es semejante al del sulfametoxazol, aunque el primero tiene una potencia de 20 a 100 veces mayor que el segundo. Juntos ejercen una interacción sinérgica lo que permite que los microorganismos resistentes a alguno de ellos por separado sean sensibles cuando se utilizan en combinación y se produce un máximo grado de sinergia cuando el microorganismo es sensible a ambos.

Tabla 12. Indicaciones del trimetoprim

- Moraxella catarrhalis*. Otitis, sinusitis, neumonía.
- E.coli*. infecciones urinarias.
- Salmonella*. Fiebre tifoidea, paratifoidea, bacteremia.
- H. ducreyi*. Chancroide.
- Yersinia enterocolitica*. Yersiniosis.
- Ps. pseudomallei*. Melioidosis.
- Nocardia asteroides*. Lesiones pulmonares, abscesos cerebrales, lesiones de otros órganos.
- P.carinii*. Neumonía en huésped inmunodeficiente.

Los organismos sensibles al Trimetoprim-Sulfametoxazol son *Chlamydia diptheriae*, *N. meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus* (50-95% de las cepas), *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, el grupo *viridans* de estreptococos, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *P. morgani*, *P. rettgeri*, especies de *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *P. pseudomallei*, *Serratia*, y especies de *Alcaligenes*. También muestran sensibilidad especies de *Klebsiella*, *Brucella abortus*, *Pasteurella haemolytica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica* y *N. asteroides*. El Trimetoprim-Sulfametoxazol también es activo contra *Pneumocystis*.

3.5.2 Mecanismo de Acción

El sulfametoxazol es bacteriostático y el trimetoprim es usualmente bactericida, juntos conservan un efecto bactericida contra algunos microorganismos. El Trimetoprim sulfametoxazol actúa inhibiendo dos pasos secuenciales en la vía enzimática de la síntesis del ácido tetrahidrofólico; el sulfametoxazol inhibe la incorporación del PABA en el ácido fólico y el trimetoprim evita la reducción del dihidrofolato en tetrahidrofolato. El esquema de los pasos que se inhiben se muestra en la figura 10 (pág. 51). Al parecer esta inhibición secuencial es responsable del sinérgismo obtenido.(3)

3.5.3 Mecanismo de Resistencia

La frecuencia con que aparece resistencia al Trimetoprim-Sulfametoxazol es menor que la que surgiría con uno u otro por separado. El uso del sulfametoxazol solo produce una rápida resistencia en coliformes, se han encontrado con cepas de *E. coli* resistentes. La resistencia al sulfametoxazol en gramnegativos es usualmente mediada por plásmidos.

La resistencia al trimetoprim puede resultar de la permeabilidad celular reducida, de la sobreproducción de dihidrofolato reductasa, o de la producción de una reductasa alterada con disminución de la fijación del fármaco. Puede surgir por mutación, aunque es más común que se deba a reductasas de dihidrofolato resistentes al trimetoprim codificadas por plásmidos. Estas enzimas resistentes pueden ser localizadas dentro de transposones sobre plásmidos conjugados (5)

3.5.4 Farmacocinética.

El Trimetoprim-Sulfametoxazol es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal, sin embargo el trimetoprim se absorbe con mayor rapidez que el sulfametoxazol, las concentraciones de sulfametoxazol y trimetoprim permiten que se alcancen proporciones de aproximadamente 20:1 aunque la proporción en sangre suele exceder 20:1 y la que se halla en tejidos suele ser menor.

El Trimetoprim-Sulfametoxazol es ampliamente distribuido en la mayoría de tejidos y fluidos, incluyendo esputo, humor acuoso, fluido del oído medio, fluido prostático, fluido vaginal, bilis, y LCR en el cual el trimetoprim alcanza el 50% de la concentración sanguínea y el sulfametoxazol el 40%. El trimetoprim también se distribuye en secreciones bronquiales y tiene un volumen de distribución mayor al del sulfametoxazol. El Trimetoprim-Sulfametoxazol cruza rápidamente la placenta, en líquido amniótico se puede encontrar un 80% de la concentración sanguínea materna de trimetoprim y un 50% de sulfametoxazol.

El Trimetoprim-Sulfametoxazol es metabolizado en el hígado. Del trimetoprim se originan metabolitos oxido e hidroxilados, el sulfametoxazol es principalmente acetilado y también es conjugado con ácido glucurónico. Ambos fármacos son rápidamente excretados en la orina vía filtración glomerular y secreción tubular. En heces solo se excretan pequeñas cantidades. El Trimetoprim-Sulfametoxazol es moderadamente removido por hemodiálisis. (8)

3.5.5 Dosis

Adultos: 800 mg de sulfametoxazol + 160 mg de trimetoprim cada 12h.
Niños: 6-8 mg/kg de trimetoprim y 30-40 mg/kg de sulfametoxazol en dos fracciones cada 12h.

CAPÍTULO 4

EVALUACIÓN DEL RIESGO POTENCIAL

Aunque todos los fármacos tienen la capacidad para causar reacciones adversas, su frecuencia e intensidad puede variar de un grupo a otro, e incluso el potencial para producir reacciones adversas tiende a ser diferente entre los antibacterianos pertenecientes a un mismo grupo.

4.1. AMINOGLUCÓSIDOS

4.1.1 Reacciones Adversas por Aminoglucósidos

Son comunes a todos los aminoglucósidos:

Ototoxicidad

Afectan la función coclear y vestibular en forma unilateral y/o bilateral.

Frecuentemente el síntoma inicial de toxicidad coclear es un acúfeno constante e intenso; con mayor pérdida de la audición para las frecuencias altas y deterioro importante de la palabra hablada.

La afección vestibular por ser bilateral, suele manifestarse por inestabilidad corporal que se exagera con los movimientos corporales, en la obscuridad y al deambular sobre superficies disparejas; con frecuencia hay osciloscopia con dificultades para la fijación visual durante el movimiento.

La gravedad es dosis dependiente. La interrupción del tratamiento puede hacer que mejore la audición aunque el daño puede aparecer después de su término y ser irreversible. (17)

Parece que la ototoxicidad es mayor con algunos aminoglucósidos; la kanamicina y amikacina posiblemente son más cocleotóxicos que la gentamicina y la tobramicina. Pero la estreptomycinina es la más vestibulotóxica seguida por gentamicina, tobramicina y amikacina. La estreptomycinina también está relacionada con ototoxicidad congénita. La netilmicina es la menos ototóxica. (18)

Nefrotoxicidad.

El daño guarda relación con la dosis y la duración del tratamiento. Casi siempre es reversible si se detecta a tiempo pero también depende de la capacidad de regeneración de las células tubulares. Generalmente aparece a los pocos días de iniciado el tratamiento, se manifiesta por enzimuria, proteinuria y cilinduria con acidosis metabólica. (8,18) Las concentraciones de urea incrementan, pero solo en raras ocasiones se ha reportado muerte por uremia.

La nefrotoxicidad decrece en el orden mencionado: neomicina, gentamicina, kanamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, estreptomycinina. (6)

Factores de riesgo

Exposición sostenida al medicamento

Tratamientos repetidos

Edad del paciente mayor a 60 años



Nefrotoxicidad

Sexo femenino

Daño hepático

Estado de hipotensión previa

Daño renal

Tratamiento combinado con:

Anfotericina B, ciclosporina,

Vancomicina, Cisplatino,

Cefaloridina, Metoxifluorano

Ototoxicidad

Afección de la cóclea

Tratamiento combinado con:

Furosemida, ácido etacrínico,

Metronidazol.(20)

(9,17,19)

Bloqueo neuromuscular, parálisis muscular y depresión respiratoria.

Casi todos los episodios están vinculados al uso de anestésicos u otros agentes bloqueadores neuromusculares. Dicho efecto es potenciado por fármacos bloqueantes de la placa motriz, por el magnesio y toxina botulínica así como en pacientes con miastenia grave (18). También con transfusiones masivas de sangre citratada. El efecto puede ser revertido dependiendo de la severidad del bloqueo, para ello se usan sales de calcio(17) Se ha observado que la incidencia decrece de netilmicina> neomicina> kanamicina> amikacina>gentamicina >tobramicina .

Hipomagnasemia, hipocalemia e hipocalcemia. Ocurre cuando los aminoglucósidos son administrados por largos periodos, especialmente en asociación con agentes antineoplásicos. (8)

Reacciones de Hipersensibilidad. Ocasionalmente, se ha presentado reacciones de hipersensibilidad incluyendo rash, urticaria, estomatitis, prurito, erupción generalizada, fiebre y eosinofilia. También se tienen reportes de agranulocitosis y anafilaxis. Se ha demostrado alergenicidad cruzada entre los diferentes aminoglucósidos. (18)

Otras reacciones

- Se han reportado efectos neurotóxicos que incluyen cefalea, temblor, letargia, parestesia facial y bucal, fibrilación muscular y convulsiones, neuritis periférica, aracnoiditis y encefalopatía. En el tratamiento con aminoglucósidos también se ha presentado neuritis óptica con visión borrosa, disturbios visuales y estómacos.
- La administración intratecal ha causado dolor y ardor en el sitio de inyección, paraplejía, radiculitis, mielitis transversal y aracnoiditis. Por administración IV pueden producir tromboflebitis, en especial la gentamicina. La administración IM llega a producir necrosis cutánea o abscesos en el lugar de aplicación.
- Otras reacciones adversas menos frecuentes por aminoglucósidos incluyen náusea, vómito, anemia, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, taquicardia, artralgia, hepatomegalia pasajera, esplenomegalia, necrosis hepática, miocarditis, hipotensión, incrementos o disminución en la cuenta de reticulocitos e incrementos transitorios de las enzimas AST, ALT, LDH, fosfatasa alcalina y de las concentraciones de bilirubina.
- Con la gentamicina se han reportado raramente anorexia, pérdida de peso, depresión mental, salivación incrementada, hipertensión, alopecia, púrpura, pseudomotor cerebri, fibrosis pulmonar y edema en laringe.
- Las reacciones más frecuentes por administración oral son náusea, vómito y diarrea.
- Se ha reportado raramente mala absorción de lípidos, proteínas, sodio, calcio, azúcares, hierro, cianocobalamina y ciertos fármacos.
- Después de la administración oral de kanamicina y neomicina se ha detectado esteatorrea, mala absorción y desequilibrio de electrolitos que pueden ser pronunciados en pacientes con largos tratamientos.
- Raramente se ha reportado enterocolitis por tratamiento oral prolongado con aminoglucósidos. La neomicina llega a producir sobreinfección.(8)

4.1.2 Interacciones.

- Con otros fármacos nefrotóxicos; metoxifluorano, anfotericina B, vancomicina, cisplatino, ciclosporina, cefaloridina, ya que se pueden potenciar los efectos tóxicos.
- Con fármacos ototóxicos como: ácido etacrínico, furosemida, urea o manitol.
- Con penicilinas se presenta una pérdida de la actividad de los aminoglucósidos.
- Anestésicos y agentes bloqueantes neuromusculares. Se puede potenciar el efecto bloqueante.
- La neomicina y kanamicina por vía oral pueden reducir la producción de vitamina K por parte de bacterias intestinales e incrementar de este modo la actividad de los anticoagulantes orales.
- La neomicina puede perturbar también la absorción de la digoxina.

(21)

4.1.3 La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en las siguientes situaciones clínicas:

- Daño renal. Posible riesgo de toxicidad debido a las elevadas concentraciones séricas.
- Deterioro del octavo par craneal. Los aminoglucósidos pueden producir toxicidad auditiva y vestibular.
- Botulismo en lactantes, miastenia gravis, parkinsonismo. Los aminoglucósidos pueden producir bloqueo neuromuscular dando lugar al aumento de la debilidad músculo esquelético.(11)

Tabla 13 Principales reacciones adversas del grupo aminoglucósidos

RAM	SÍNTOMAS/SIGNOS	COMENTARIOS
Toxicidad auditiva	Pérdida auditiva, afectación de tonos altos.	Destrucción de células ciliadas en el órgano de corti.
Toxicidad vestibular	Náusea, vómito, inestabilidad, vértigo, marcos, nistagmo.	Lesión en células ciliadas tipo I
Nefrotoxicidad	Necrosis tubular aguda, reducción del filtrado glomerular.	Acumulación en córtex renal
Afecciones cutáneas	Urticaria, angioedema, prurito, eritema, dermatitis por contacto.	Sensibilización cruzada con otros aminoglucósidos. Principal causante de dermatitis la neomicina.
Neurotoxicidad	Parálisis musculares	Inhibición en la liberación presináptica de acetilcolina y bloqueo de sus receptores.

4.1.4 Comentarios

Los aminoglucósidos son un grupo de antibacterianos de uso frecuente y además con una larga trayectoria dentro de la terapéutica antibacteriana. La estreptomycin (1943) fue el resultado inmediato en la búsqueda de agentes efectivos contra microorganismos gramnegativos, sin embargo sus efectos tóxicos y el desarrollo de resistencia impulsó la búsqueda de otras alternativas obteniéndose los restantes aminoglucósidos.(17)

Pese a que todos los aminoglucósidos poseen una actividad antibacteriana similar, hoy en día, las aplicaciones para algunos de ellos se reducen. Su uso se ha visto limitado particularmente desde la aparición de nuevas alternativas tales como las fluoroquinolonas y las cefalosporinas. En la revisión de las reacciones adversas producidas por los aminoglucósidos destacan la ototoxicidad y nefrotoxicidad las cuales tienen alta incidencia en los pacientes bajo tratamiento con estos fármacos, por lo que ambas formas de toxicidad deben ser consideradas en el uso clínico.

La nefrotoxicidad ocurre en el 1 al 26% de los pacientes. Respecto a la ototoxicidad algunos estudios sugieren que la incidencia puede ser tan alta como un 25%. (22)

Analizando los riesgos de toxicidad con cada uno de los agentes pertenecientes a este grupo es posible hacer algunas sugerencias:

La estreptomycinina está indicada en la endocarditis por enterococos en combinación con la penicilina, pero podría ser sustituida por la gentamicina, porque aunque ambas producen nefrotoxicidad y ototoxicidad, la gentamicina produce principalmente nefrotoxicidad lo cual representa una ventaja sobre la estreptomycinina si se considera que el daño nefrotóxico puede ser reversible mientras que el daño vestibular producido por la estreptomycinina es irreversible.(6)

La gentamicina, tobramicina, amikacina y netilmicina tienen una actividad semejante por lo que resulta posible utilizarlos indistintamente, a reserva de la sensibilidad y la aparición de resistencia a nivel local, aunque en términos económicos, la gentamicina es el compuesto preferido ya que su costo es menor.

Sin embargo la gentamicina es uno de los compuestos con alto grado de nefrotoxicidad y la netilmicina el menos nefrotóxico y ototóxico, por lo que para fines de seguridad del paciente resultaría más conveniente el uso de la netilmicina, desde luego si la situación clínica lo permite.(6)

La neomicina es el aminoglucósido más tóxico y su uso se limita a aplicación local tópica y a razón de su pobre absorción es posible su administración por

vía oral pero nunca se recomienda su administración por vía parenteral. Frecuentemente produce dermatitis por contacto y es característico de ella. Esta sensibilización previa puede favorecer la sensibilización cutánea a otros aminoglucósidos.

La Kanamicina tiene muy pocas indicaciones, su uso ha disminuido considerablemente en especial por la aparición de su derivado amikacina que posee mayor resistencia a las enzimas inactivantes y un amplio espectro lo que la hace muy eficaz y que, en teoría, se reserve para infecciones por gérmenes resistentes a los restantes aminoglucósidos aunque en realidad en la mayoría de los casos se hace la indicación del antibiótico sin esperar e incluso sin realizar una prueba de sensibilidad, al igual que la gentamicina tiene gran demanda intrahospitalaria.(6)

Ambas formas de toxicidad por aminoglucósidos se manifiesta principalmente en individuos con dosis elevadas del fármaco en plasma, como ocurre en la enfermedad renal. Sin embargo en los pacientes con disfunción renal es posible su indicación si se realiza un ajuste de la dosis y se mantienen los niveles séricos máximos y mínimos expresados en la tabla 2.(22,17)

También parece ser que las dosis únicas son menos tóxicas que las dosis múltiples pequeñas, observación que puede considerarse para minimizar el riesgo.(23)

Por otra parte es importante que se les notifique e interrogue a los pacientes bajo tratamiento con aminoglucósidos sobre la presencia de manifestaciones de ototoxicidad durante el tratamiento y aún hasta después de 6 meses del mismo y es recomendable un monitoreo audiológico junto con la aplicación de un cuestionario para evaluación auditiva en quienes se haya identificado algún factor de riesgo.(17)

Como se mencionó, los aminoglucósidos pueden producir diferentes grados de bloqueo neuromuscular, sin embargo esta relacionado con la dosis y en raras ocasiones puede resultar parálisis respiratoria. Su ocurrencia es más probable cuando son aplicados en superficies serosas como en la aplicación intrapleural o la instilación peritoneal pero considerando los factores de riesgo se puede decir que es una reacción controlable.

4.2 CLORAMFENICOL

4.2.1 Reacciones adversas por Cloramfenicol

Reacciones Adversas raras:

Anemia.

En médula ósea el fármaco afecta al sistema hematopoyético, produce una supresión reversible que conduce a anemia la cual puede acompañarse o no de **leucopenia, trombocitopenia** o ambas. Es una acción tóxica que depende de la dosis y/o duración del tratamiento. Sucede usualmente cuando se supera los 25 mcg/ml de concentración máxima. En esta situación hay cambios morfológicos en médula ósea, aparece un aumento paradójico de la concentración plasmática de hierro junto con una disminución de hemoglobina y reticulocitos. (24)

Anemia Aplástica.

Es una consecuencia rara e irreversible de la administración de Cloramfenicol por cualquier vía.(25) Es una reacción idiosincrática, su aparición no guarda relación con la dosis o duración. Ocurre como un resultado de una predisposición bioquímica determinada genéticamente. Puede cursar con **púrpura, hemorragia** o ambas debido a la manifestación letal; la **pancitopenia**. Tiene una incidencia de 1 entre 25000-40000 pacientes tratados.(13)

Su aparición es variable, como puede presentarse inmediatamente también pueden transcurrir meses. El pronóstico es más grave cuanto más tarde aparece de hecho, los pacientes que se recuperan del cuadro (menos del 50%) presentan una mayor incidencia de leucemia aguda. Un historial de respuestas adversas relacionadas a fármacos, o falla de médula ósea en el paciente o en un familiar parece ser el único factor de riesgo identificable.(26)

Síndrome Gris del recién nacido.

Otra manifestación del cloramfenicol es la ocasional aparición del síndrome gris cuando las concentraciones séricas del antibacteriano aumenta arriba de 40mg/L. Se manifiesta con **distensión abdominal, vómitos, acidosis**

metabólica, cianosis pálida progresiva, respiración irregular, hipotermia, hipotensión y colapso vasomotor. El síndrome ha sido reportado en pacientes de diferentes edades pero los recién nacidos son más susceptibles porque presentan no solo una disminución fisiológica del poder de glucurono-conjugación, sino también una disminución de los procesos de excreción renal. La lactancia natural por madres en tratamiento tiene riesgo potencial (22).

Hipersensibilidad.

Generalmente consiste en **alteraciones cutáneas o fiebre medicamentosa.** Extremadamente raras son las **reacciones de tipo anafiláctico.** En la mayoría de los casos la sensibilidad al cloramfenicol ha sido por solución oftálmica, aunque también puede causar dermatitis por contacto en otras áreas incluyendo, auricular, periauricular, nasal y vulvovaginal.(27)

Han ocurrido reacciones de Jarish-Herxheimer en pacientes recibiendo cloramfenicol para el tratamiento de fiebre tifoidea y puede deberse a la liberación de endotoxinas bacterianas. La administración sistémica es capaz de producir una reacción en sitios previamente sensibilizados.(8)

Otras Reacciones adversas poco frecuentes.

- Sobreinfecciones micóticas y bacterianas.
- Náusea, vómito, diarrea, anorexia, dolor abdominal, glositis, estomatitis, enterocolitis.(28) Irritación rectal, Ictericia.
- Reacciones neurotóxicas (confusión, delirio, depresión mental, cefalea)
- Neuritis óptica (asociada con mucoviscidosis), visión borrosa, pérdida de la visión.
- Neuritis periférica. (8)
- Anemia hemolítica (asociada a deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa).
- Discrasias sanguíneas. (28)
- Hemoglobinuria nocturna paroxística
- Puede causar foto-onicosis. (29)
- Interviene con la producción de vitamina K por bacterias intestinales.

4.2.2 Interacciones

- Inhibición de la acción de macrólidos y clindamicina; impide su unión en 50S
- Inductores enzimáticos; fenobarbital disminuye la vida media de los tianfenícoles.
- Dicumarol, difenilhidantoína, clorpropamida, fenitoína, tolbutamida, warfarina; el cloramfenicol y tianfenicol aumentan su tiempo de vida media.
- Penicilinas; aminoglucósidos; antagoniza con ellos
- Paracetamol; reduce su metabolismo
- Fármacos antianémicos; Cloramfenicol puede retardar la respuesta a Vitamina B12, Ácido fólico y hierro.(21)

4.2.3 La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en las siguientes situaciones clínicas:

- Depresión de la médula ósea. Por su capacidad para causar depresión de la médula ósea y anemia aplásica así como otras discrasias sanguíneas.
- Daño en la función hepática. El cloramfenicol es metabolizado en el hígado; pacientes con daño o inmadurez hepática o renal, especialmente neonatos y niños, pueden requerir una reducción en la dosis; las concentraciones séricas pueden ser monitoreadas.
- Su uso en pacientes quienes han tenido terapias con fármacos citotóxicos o radioterapia.(11)

Tabla 14. Principales Reacciones Adversas producidas por el cloramfenicol

RAM	SÍNTOMAS/SIGNOS	COMENTARIOS
Depresión médular	Anemia con ↓ de reticulocitos. Leucopenia, trombocitopenia, ↓ de hemoglobina.	Inhibición de la síntesis proteica en mitocondrias. Más frecuente en pacientes con alteración hepática severa.
Aplasia médular	Anemia aplástica, púrpura, hemorragia, pancitopenia.	Fenómeno de idiosincrasia. Letal.
Anemia hemolítica		En pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Síndrome gris del recién nacido	Distensión abdominal, vómitos, flaccidez, cianosis, colapso circulatorio.	Por sobredosis. También en adultos.

4.2.4 Comentarios

El cloramfenicol no destaca por su frecuencia en producir toxicidad, puesto que en general resulta un fármaco bien tolerado. No obstante la gravedad de algunos de sus efectos adversos (su toxicidad sobre la médula ósea) han provocado que este fármaco haya visto restringidas sus indicaciones, se ha suplido por otros fármacos menos tóxicos en la mayoría de sus indicaciones originales y se hace énfasis en restringir su uso a menos que no haya otra alternativa,(26) sobre todo en los países desarrollados porque en los países subdesarrollados su uso es más amplio debido a su bajo costo.

Actualmente su uso se enfoca más al tratamiento de las infecciones oculares donde tiene la más alta eficiencia; debido a su amplio espectro es activo contra el 94% de los patógenos oculares (*Pseudomonas* y *mycobacterias* son usualmente resistentes y las enterobacterias tienen resistencia variable) (30) y pocas veces causa irritación o reacciones de hipersensibilidad, e incluso

algunos autores refieren que la toxicidad ocular es menor que con la neomicina,(11) también tiene una alta solubilidad; es 10 000 veces más liposoluble que la penicilina lo cual lo hace superior a la mayoría de los antibióticos con fines profilácticos en cirugía ocular.(11,30)

Sin embargo existen reportes que señalan al cloramfenicol ocular como inductor de aplasia en médula ósea y anemia aplásica. Al respecto existe controversia; algunos autores manifiestan que su uso por esta vía también se debe restringir (26,28) mientras otros opinan que muchos de los casos no han sido investigados adecuadamente y pueden tener otras posibles causas argumentan que la absorción a través de la membrana conjuntival o del ducto lagrimal es insuficiente pero por otra parte cantidades mínimas pueden precipitar las reacciones de idiosincrasia (30) lo cual lleva a la conclusión de que las personas con predisposición son vulnerables al cloramfenicol oftálmico y por lo tanto el único factor asociado a la vulnerabilidad es la historia familiar (28,30)por lo que es preciso recalcar la importancia de la comunicación con el paciente.

La ciprofloxacina, una flouoroquinolona con alta penetración ocular, buena tolerancia oftálmica y un amplio espectro de actividad antibacteriana puede representar una mejor alternativa en las infecciones oculares.(28)

El cloramfenicol también es recomendado en infecciones neonatales del SNC por organismos resistentes a la ampicilina precisamente por su penetración superior a la de otros antibióticos alternativos, sin embargo es preciso considerar que la vida media del cloramfenicol en los niños menores de un año, neonatos y prematuros es extremadamente variable, pueden tener concentraciones subterapéuticas o tóxicas en el segundo de los casos corren el riesgo de sufrir el Síndrome gris, otra reacción adversa que merece especial atención ya que puede ocasionar la muerte y por ello es recomendable el monitoreo de las concentraciones sanguíneas para fines de seguridad.(22)

Las cefalosporinas han demostrado ser igualmente eficaces pero el cloramfenicol posee un perfil terapéutico importante; por lo que resulta una alternativa valiosa en determinadas situaciones clínicas. Las tetraciclinas han sustituido al cloramfenicol en varias de sus indicaciones.

4.3 TETRACICLINAS

4.3.1 Reacciones Adversas por Tetraciclinas.

Reacciones adversas por irritación.

Tras su administración oral, producen con frecuencia (3-10%) pirosis, epigastralgia, náuseas y vómitos y en ocasiones diarrea. Producen lesiones inflamatorias en la región ano-genital. Debido a su efecto irritante local, casi invariablemente producen tromboflebitis tras su administración IV. La administración IM produce dolor en el lugar de inyección.(5) La minociclina y tetraciclina por vía oral causan ulceración del esófago, la mayoría de los casos han ocurrido cuando se toman antes de dormir y/o con pocos líquidos, la ulceración puede presentarse también en la mucosa oral (31). Con la doxiciclina es inusual la ulceración.

Reacciones adversas por sobreinfección.

Por su incompleta absorción por vía oral como por su eliminación biliar, pueden producir un aumento de la actividad de levaduras (*Candida albicans*) o de otros microorganismos normalmente resistentes (*S. aureus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterococos*, etc.), lo que se traduce en la aparición de diarreas por sobreinfección. La coloración negra de la lengua se relaciona con superinfección micótica.

Puede aparecer enterocolitis estafilocócica en niños con posibilidad de infección sistémica. Otra complicación, es la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*.

Por el mismo mecanismo es frecuente observar estomatitis, infecciones del tracto respiratorio, vaginitis e incluso, facilitación de infecciones sistémicas por hongos.(8)

Alteraciones dentarias.

El depósito permanente de tetraciclinas en forma de complejo con calcio en los dientes en crecimiento, hace que se produzca hipoplasia del esmalte y coloración parda de los mismos por oxidación progresiva de las moléculas de las tetraciclinas.

Se afecta la primera dentición si la administración fue hecha en el 2º y 3er trimestre de embarazo o durante los 3 primeros meses de vida extrauterina. Si ocurrió entre los cinco meses y los cinco años, entonces la pigmentación es

permanente. También se encontraron reportes de dicha alteración durante la etapa adulta. (32)

La oxitetraciclina parece producir menor efecto. Se recomienda no utilizar tetraciclinas en niños menores de 8 años.

Alteraciones en el crecimiento óseo.

Su depósito en hueso hace que se detenga temporalmente el crecimiento, con efecto máximo en los niños prematuros tratados a largo plazo. Se presenta el mismo efecto en el feto cuando son administradas durante el embarazo. Es recuperable tras el cese de su administración y a medida que progresa la remodelación de este tejido. (5,8)

Toxicidad hepática.

La hepatotoxicidad usualmente es vista como una degeneración grasa del hígado sin necrosis o reacciones inflamatorias. Puede ser de riesgo mortal con el uso de dosis elevadas de tetraciclinas especialmente con las más liposolubles. Es más frecuente en mujeres embarazadas, niños y pacientes con insuficiencia renal. (5) Es relativamente frecuente cuando se utilizan dosis de 3g/día o más, especialmente por vía IV.

La Pancreatitis inducida por tetraciclinas también se ha asociado con hepatotoxicidad pero puede aparecer en ausencia de esta última. (33)

Reacciones de hipersensibilidad.

Han sido reportadas raramente, incluyen erupciones cutáneas maculopapulares, morbiliformes o eritematosas, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, prurito, urticaria, angioedema, infiltrados pulmonares y/o eosinofilia, asma, anafilaxis, púrpura anafilactoide y fiebre medicamentosa. También exacerbación de lupus eritematoso sistémico y reacciones de la enfermedad del suero como fiebre y artralgia. Suele existir sensibilización cruzada para todas ellas; los pacientes sensibles a una tetraciclina posiblemente lo son a todas. (5,8,34)

Fototoxicidad.

Pueden causar fototoxicidad cuando los individuos que las toman se exponen a la acción directa de los rayos solares, apareciendo las clásicas lesiones dérmicas en zonas no cubiertas; eritema y edema.

En ocasiones puede cursar con urticaria, pápulas, exfoliación, y reacción liquenoide. Usualmente persisten por 1-2 días después de la discontinuación del fármaco. Algunos casos pueden requerir tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides. La demeclociclina es la causante con mayor frecuencia y en forma más severa mientras que con la doxiciclina, oxitetraciclina y tetraciclina ocurre menos frecuentemente y en muy rara ocasión se debe a minociclina (35). También causan onicólisis y coloración ungueal, posteriores a la exposición solar y precedidas de las lesiones cutáneas. La minociclina puede producir una pigmentación azul-gris en áreas de inflamación cutánea, posiblemente por un producto de degradación o un complejo con hemoderina también es responsable de una pigmentación café generalizada acentuada en áreas expuestas al sol.(36)

Toxicidad Renal

Inhiben la transformación de aminoácidos en proteínas induciendo un balance nitrogenado negativo y se ha descrito una posible asociación entre el uso de tetraciclina y la aparición de insuficiencia renal. Demeclociclina induce un síndrome reversible de diabetes insípida nefrogénica con poliuria, polidipsia y debilidad, por ello se le ha utilizado para el tratamiento de pacientes con secreción inadecuada de hormona antidiurética. (37)

En pacientes con daño renal las dosis usuales pueden producir azotemia progresiva, hipofosfatemia y acidosis.

Efectos hematológicos

En raras ocasiones se ha descrito leucopenia, neutropenia, púrpura trombocitopénica, linfocitos atípicos, trombocitopenia, anemia aplásica y anemia megaloblástica. (34)

Toxicidad por tetraciclina caducadas.

La administración de tetraciclina pasadas de fecha de caducidad pueden producir en niños un cuadro semejante al síndrome de Toni-Fanconi, con efecto tóxico en túbulos renales; poliuria, polidipsia, glucosuria, hiperfosfatemia, hipercalcemia, hipopotasemia, acidosis y aminoaciduria. Es ocasionado probablemente por los productos tóxicos epitetraciclina y anhidrotetraciclina.(5,8)

Otras Reacciones Adversas

Las tetraciclina inducen un cuadro reversible de pseudotumoración cerebral

ya que producen un aumento de presión intracraneal, se manifiesta por cefalea, vómitos, mareos, acufénos y visión borrosa y/o doble (38). Pueden presentarse edema papilar, signos de congestión venosa, exudados e incluso hemorragia retiniana. Su frecuencia es mayor en mujeres obesas y niños. (39)

En tratamientos largos como por ejemplo en el acné pueden inducir una serie de trastornos:

Síndrome de hipersensibilidad. Definido por fiebre, erupción cutánea e implica órganos internos. Los patrones más comunes son hepatitis, alteraciones renales y pulmonares. Se desarrolla dentro de las ocho semanas siguientes al inicio del tratamiento.

Se ha desarrollado hepatitis autoinmune en pacientes bajo tratamiento con minociclina por periodos largos (4 a 120 meses) el mecanismo no está claro pero involucra la generación de autoantígenos por la minociclina. Un segundo tipo de toxicidad por minociclina es la falla hepática fulminante que puede ocurrir como parte de una reacción idiosincrática.(40)

Síndrome semejante a la Enfermedad del suero. Fiebre, erupción cutánea (más comúnmente urticaria o eritema multiforme), artralgia con o sin linfadenopatía. Ocurre dentro de las 6 semanas de tratamiento

Disfunción de órganos. Enfermedad severa de los órganos principales: pancreatitis, hepatitis, pneumonitis, poliartritis. Existe un reporte de falla hepática fulminante y pancreatitis necrosante producida por minociclina.

La minociclina es quien produce con más frecuencia estos cuadros en el tratamiento del acné y es la única que también produce **Lupus inducido por fármacos** acompañado de mialgia, artralgia o artritis. Los síntomas mejoran al suspender el tratamiento. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres.(41)

- En el tratamiento de brucelosis, tularemia, sífilis o leptospirosis puede aparecer la reacción de Jarish- Herxheimer.(8)
- Pueden producir pericarditis.
- Se ha sugerido que las tetraciclinas en tratamientos largos pueden causar deficiencias serias de vitaminas, particularmente en pacientes geriátricos.(8)

Otras reacciones particulares a ciertas tetraciclinas son:

Tetraciclina:

Disminución de la actividad de protrombina, pigmentación de conjuntiva, nefritis intersticial aguda, irritación grave de pleura.

Doxiciclina:

Daña la memoria, Vértigo.

Oxitetraciclina:

Se tienen algunos reportes de que incrementa la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis

Minociclina:

Ototoxicidad reversible, ataxia, vértigo y tinnitus asociado a náusea y vómito.

Pigmentación de la tiroides, válvulas cardíacas, vasos coronarios y vísceras. Lupus pulmonar. (42,43)

4.3.2 Interacciones.

- **Antiácidos.** Incluso bicarbonato de sodio. Laxantes que contengan aluminio, calcio y magnesio. Alimentos, leche y otros productos lácteos: disminuyen la absorción del antibiótico. (adminístrese el antibacteriano 1h antes o 2h después).
- **Anticonceptivos orales.** Disminuye la eficacia del anticonceptivo y aumenta el riesgo de hemorragia
- **Metoxiflorano.** Puede originar nefrotoxicidad en presencia de tetraciclinas
- **Sulfato ferroso y otros derivados del hierro y cinc.** Reducen la absorción del antibacteriano. (administrar demeclociclina 3h después o 2h antes del hierro)
- **B-lactámicos y aminoglucósidos.** Las tetraciclinas antagonizan su efecto bactericida.
- **Fenitoina, carbamacepina, barbitúricos.** Inducen el metabolismo de la doxiciclina
- **Digoxina.** Las tetraciclinas incrementan sus niveles plasmáticos.
- **Bloqueadores neuromusculares.** Las tetraciclinas potencian su efecto.
- **Anticoagulantes orales.** Las tetraciclinas pueden potenciar los efectos anticoagulantes (21)

4.3.3 La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en las siguientes situaciones clínicas:

- Diabetes insípida nefrogénica. Cuando se indique demeclociclina ya que induce una diabetes insípida nefrogénica reversible
- Disfunción hepática. La doxiciclina y minociclina son parcialmente metabolizadas en el hígado; el daño hepático puede prolongar el tiempo de vida media.
- Disfunción renal. La vida media de las tetraciclinas excepto doxiciclina y minociclina se prolonga.(11)

Tabla 15. Principales reacciones adversas del grupo tetraciclinas

RAM	SÍNTOMAS/SIGNOS	COMENTARIOS
Irritación	Epigastralgia, náusea, vómito, inflamación anogenital, tromboflebitis.	Además la minociclina y tetraciclina causan ulceración de esófago.
Sobreinfección por <i>Enterococos</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Clostridium difficile</i>	Principalmente diarreas. Coloración negra de lengua (sobreinfección micótica). Infección en tracto respiratorio.	Por su incompleta absorción vía oral.
Deposito en dientes	Hipoplasia del esmalte y coloración parda	Por oxidación progresiva de las moléculas. En niños y adultos.
Deposito en huesos	Detención del crecimiento en niños.	Reversible
Fotosensibilidad	Lesiones cutáneas, pigmentación.	Afección cutánea típica.
A. Síndrome de hipersensibilidad. B. Síndrome semejante a la enfermedad del suero.	Fiebre, erupción cutánea. A implica órganos internos. En B también hay artralgia.	En tratamientos largos (acné). Con mayor frecuencia los produce la minociclina.
Lupus inducido por fármacos	Mialgia, artralgia, artritis.	Solo minociclina en tratamientos largos (acné).

4.3.4 Comentarios

Las tetraciclinas son un grupo que si bien es cierto pueden producir una amplia variedad de efectos adversos, algunos de importancia relevante, también es posible reducir otros que son de frecuencia mayor tomando algunas medidas que muchas de las veces se pasan por alto y no se le notifican al paciente.

Los efectos más comunes, los malestares gastrointestinales, se pueden combatir en el caso de la doxiciclina y minociclina administrando el medicamento con alimentos, y aunque se reduce su biodisponibilidad, en su caso particular el efecto no es clínicamente importante. (5)

En relación con su capacidad para producir ulceraciones esofágicas la recomendación es tan sencilla como tomar el medicamento con abundantes líquidos y que nunca se ingiera antes de ir a dormir con el fin de facilitar y no retardar su tránsito por el esófago.(31).

Por su potencial para producir fototoxicidad resulta necesario y conveniente indicar al paciente que evite su exposición a los rayos solares.

Las reacciones adversas más graves de las tetraciclinas generalmente se presentan en los pacientes que las utilizan en el tratamiento del acné debido a que son tratamientos muy largos que van de meses a años. La minociclina es la más ampliamente usada y ha demostrado pocas posibilidades de producir resistencia en *P. acnes* pero su capacidad de producir reacciones graves es mayor a la de la tetraciclina y aún más a la doxiciclina, también es la única tetraciclina que se ha señalado como responsable de producir un síndrome semejante al lupus.(34) Otro fármaco antibacteriano inhibidor de síntesis de proteínas altamente eficaz en el tratamiento del acné y más seguro es la clindamicina por lo que resulta una mejor alternativa. Sin embargo, no es recomendable tratar el acné con antibacterianos ya que existen otros fármacos igualmente eficaces como el peróxido de benzoilo y así evitamos la aparición de más cepas resistentes.

Actualmente de las tetraciclinas la doxiciclina es particularmente útil considerando su eficacia en muchas de las indicaciones del grupo como la cistitis asintomática, la enfermedad de Lyme, uretritis no gonococal, cólera,

brucelosis, infecciones por rickettsias, sinusitis, otitis, exacerbación de bronquitis crónica y neumonía comunitaria adquirida, también le favorece el hecho de ser mejor tolerada que la tetraciclina; los efectos adversos gastrointestinales se presentan con menor frecuencia y en general las reacciones por la doxiciclina son de una incidencia menor que con la tetraciclina.(34) Las tetraciclinas tienen un efecto anticologénico que previene la destrucción del tejido en pacientes con artritis reactiva y en su tratamiento la minociclina ha mostrado la mejor respuesta, sin embargo los estudios también sugieren la utilización de doxiciclina por las razones mencionadas.

Las tetraciclinas también han sustituido al cloramfenicol en varias de sus indicaciones. Por supuesto estas no lo podrán sustituir cuando se trata de pacientes pediátricos, en quienes están totalmente contraindicadas debido a sus efectos sobre huesos y dientes además de que son especialmente susceptibles de sufrir aumento en la presión intracraneal. Se ha reconocido a las tetraciclinas como causantes de pseudotumoración cerebral en pacientes adultos pero su papel en pacientes pediátricos no se ha caracterizado bien en la literatura bibliográfica. Sin embargo, en esta revisión se encontró un reporte de 6 casos de adolescentes entre 12 a 17 años que bajo tratamiento con tetraciclinas para combatir el acné vulgaris presentaron pseudotumoración cerebral (39)

Por su capacidad de producir toxicidad hepática se puede agravar aun más la insuficiencia hepática previamente establecida, por lo que si hubiera necesidad de utilizar tetraciclinas en este tipo de enfermos se recomienda no utilizar dosis mayores ya que el agravamiento ocurre aún sin su acumulación en este órgano.

4.4 LINCOSAMIDAS

4.4.1 Reacciones adversas por Lincosamidas

Las de incidencia más frecuente (hasta un 20%) son en el tracto gastrointestinal y pueden ser lo bastante severas para suspender el tratamiento: calambres, dolor abdominal o epigástrico, náuseas, vómito y diarrea. Puede ocurrir flatulencia y anorexia. Se ha reportado sobreinfección micótica en el área rectal y genital. Puede haber pérdida de peso y esofagitis. (8)

Colitis pseudomembranosa. Por sobreinfección de *Clostridium difficile*, es más frecuente en mujeres de edad avanzada. Sus síntomas pueden comenzar en la primera semana de tratamiento o en 4-6 semanas después de terminado. Los recién nacidos pueden ser colonizados con *C. difficile* toxigénica, pero no desarrollan colitis. Algunas veces cesa tras la suspensión del fármaco de lo contrario se administra vancomicina. La lincomicina produce colitis pseudomembranosa con mayor incidencia que la clindamicina. (44)

Reacciones alérgicas. Son de incidencia baja y escasa gravedad: Erupción cutánea, urticaria y a veces fiebre, aunque también se ha observado eritema multiforme y reacciones anafilactoides. En las reacciones de hipersensibilidad puede presentarse erupción cutánea generalizada o prurito macupapular generalizado, excepcionalmente se ha descrito edema en párpados, labios y ductos nasales después de la administración IV de clindamicina. Se ha reportado el Síndrome de Stevens-Johnson. (45,46)

Hematológicos. Discrasias sanguíneas, púrpura, neutropenia transitoria, trombocitopenia y agranulocitosis.

Alteración de la función hepática. Aunque no se considera un fármaco hepatotóxico puede causar un aumento en las enzimas GOT y GTP con relativa frecuencia. Se puede presentar ictericia.

Bloqueo neuromuscular . Por lo cual se debe utilizar cautelosamente en tratamiento con otros bloqueadores. (47)

- La inyección IM produce dolor, induración, abscesos estériles e incremento de creatinincinasa. Por vía IV produce tromboflebitis y eritema, la administración rápida produce hipotensión y colapso cardiovascular. (48) Las reacciones cardiopulmonares severas han ocurrido cuando se ha administrado en dosis mayores a las recomendadas.(48)
- En raras ocasiones se ha reportado poliartritis. Aunque no se ha atribuido directamente daño renal a clindamicina, se ha observado azotemia, oliguria y/o proteinuria.(8)
- En niños menores de un mes aumenta el metabolismo hepático.
- El fosfato de clindamicina contiene alcohol bencílico en su formulación y se ha reportado que está asociado a un síndrome fatal llamado Síndrome de Gasping en infantes prematuros.
- La lincosamida además de producir las mismas reacciones adversas que clindamicina, ocasionalmente puede provocar cefalea, mialgia, tinitus, sordera y vértigo.

4.4.2 Interacciones.

- Bloqueadores neuromusculares, anestésicos. Las lincosamidas pueden potenciar el efecto.
- Antidiarreicos adsorbentes (Caolin, Atapulgita). Pueden retardar la absorción de clindamicina oral. Reducción del 90% en las concentraciones sanguíneas.
- Cloramfenicol, Aminoglucósidos y Eritromicina. Pueden desplazar a la clindamicina del sitio de unión en el ribosoma.
- Aminofilina, Ampicilina y Barbitúricos. Pérdida del efecto de ambos fármacos.

4.4.3 El riesgo- beneficio debe ser considerado cuando exista:

- Enfermedades gastrointestinales, especialmente colitis ulcerativa, enteritis (regional) o colitis asociada a antibióticos.
- Daño severo en la función hepática (La vida media de la clindamicina es prolongada en pacientes con daño severo en la función hepática; se requiere un ajuste de dosis).

- Daño en la función renal (Los pacientes con daño renal generalmente no requieren una reducción en la dosis a menos que el daño renal sea severo).

Tabla 16 Principales reacciones adversas de las lincosamidas

RAM	SÍNTOMAS/SIGNOS	COMENTARIOS
Problemas digestivos	Dolor abdominal calambres, náuseas, vómito, diarrea. Flatulencia, anorexia	Son los más frecuentes.
Sobreinfección	Colitis pseudomembranosa (<i>Clostridium difficile</i>)	Es la reacción más seria que pueden presentar con frecuencia, principalmente la lincomicina.

4.4.4 Comentarios.

De las lincosamidas actualmente la lincomicina es muy poco utilizada; una de las razones es que como con otros fármacos su uso indiscriminado e inadecuado ha generado cepas resistentes, además su derivado, la clindamicina, presenta otras ventajas sobre ella. La clindamicina tiene una mejor absorción en el tracto gastrointestinal y mejor actividad antibacteriana, en cuanto a seguridad también supera a la lincomicina ya que ésta produce reacciones adversas con mayor frecuencia en especial se han reportado más casos de colitis pseudomembranosa por ella. Se considera que la clindamicina es un fármaco seguro (3,5)

De acuerdo a los resultados de esta revisión los efectos adversos de incidencia más frecuente por la clindamicina y que pueden requerir atención médica son los gastrointestinales y la colitis pseudomembranosa.

Sin embargo, el relativo riesgo de desarrollar diarrea asociada a *Clostridium difficile* después de la exposición a la clindamicina es más alto que para las cefalosporinas de tercera generación y penicilinas de amplio espectro o algún otro antibiótico. Esto bien puede sugerir que se mantenga como un agente de segunda línea y que su uso sea monitoreado cuidadosamente en pacientes que presenten diarrea.(49)

Aunque los casos leves de colitis pueden responder a la suspensión del fármaco, los casos moderados a severos necesitarán reposición de líquidos, electrolitos, y proteínas además se puede requerir una proctosigmoidoscopia para detectar la presencia de pseudomembranas y debido a que dicha técnica no cubre el recto también es factible una colonoscopia.

Es importante comunicarle al paciente la posible aparición de diarrea acuosa como síntoma de la colitis para que no cometa el error de automedicarse antidiarreicos que causen estasis del intestino como la loperamida, ya que pueden retrasar la eliminación de las toxinas del colon y así prolongar o complicar la diarrea.

También por sus propiedades irritantes puede causar esofagitis por lo que siempre se debe hacer la indicación de que se tome con un vaso completo de agua.

4.5 MACRÓLIDOS

4.5.1 Reacciones Adversas por Macrólidos

Los antibacterianos pertenecientes al grupo de los macrólidos generalmente son bien tolerados y presentan pocas reacciones adversas, con mayor incidencia son producidas por eritromicina, y en menor proporción por claritromicina, azitromicina y roxitromicina.

Efectos gastrointestinales

Prácticamente con todos los macrólidos, tras su administración oral, se presenta **dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea y anorexia** en respuesta a su actividad agonista sobre los receptores responsables de la motilidad. También hay reportes de glositis, estomatitis y moniliasis oral.(11)

Toxicidad hepática

La eritromicina puede producir, principalmente el estolato en dosis altas, hepatitis colestásica aguda reversible a la suspensión del fármaco pero vuelve a aparecer con su administración. Generalmente a los 10 días del tratamiento aparecen **dolor abdominal, náuseas, vómitos**, seguida de **fiebre** que puede estar acompañada de **leucocitosis y eosinofilia, ictericia** (presencia variable) y **función hepática alterada con aumento de transferasas y fosfatasa alcalina**. Se ha descrito también **necrosis del hepatocito**. La toxicidad hepática por macrólidos se debe, probablemente, a una reacción de hipersensibilidad. (11) La colestasis inducida por eritromicina eventualmente dirige a **cirrosis biliar primaria** y puede tener un largo período de latencia.(50)

Reacciones de hipersensibilidad

Aunque son raras se puede presentar **fiebre medicamentosa, anafilaxia, urticaria e hipersensibilidad tardía**. Es posible la sensibilidad cruzada entre eritromicina, roxitromicina y claritromicina. (51)

Existe la probabilidad de que los macrólidos también desarrollen **agranulocitosis**. (52)

Después del tratamiento con eritromicina se puede presentar el **síndrome de Stevens-Johnson** (53).

Otro síndrome es el **Scholinlein-Henoch**, su aparición es rara. Se ha presentado con los macrólidos eritromicina, espiramicina y midecamicina. Hay un solo caso por claritromicina.(54)

Las posibilidades de que se presente una reacción de hipersensibilidad por claritromicina son muy bajas. (55)

Otras reacciones adversas

- La eritromicina por vía IV puede producir **tromboflebitis**, pero es menor su incidencia si se diluye en 250 ml en infusión lenta: 45-60min.(11)
- La eritromicina tiene la capacidad de causar **nefritis intersticial con falla renal aguda**.(56)
- Los macrólidos también causan prolongación del intervalo QT, particularmente eritromicina y espiramicina en dosis altas, resultando **taquicardia** "Torsades de Pointes", y parece ser que el sexo femenino es un factor de riesgo. Esta asociada a la infusión en exceso de 10mg/ml de eritromicina (57). También puede producir **vasoespasm**o. (58)
- La eritromicina por vía parenteral u oral (dosis de 4g/día) puede producir **sordera** la cual es reversible con su suspensión, algunas veces precedida por **vértigo** y **acufénos** con mayor incidencia en ancianos e insuficiencia renal. Ocurre después de 36 h a 8 días de iniciado el tratamiento y se recupera en 1-14 días después de que es discontinuado. (11,59) La azitromicina y roxitromicina también producen sordera reversible.
- En forma tópica la eritromicina causa irritación, piel seca o escamosa y comezón. (11). Otras reacciones de menor incidencia son **hipotensión** (60) y **pancreatitis** . (61)
- La roxitromicina produce pigmentación de las uñas (62)

Los macrólidos más frecuentemente usados en pacientes pediátricos son la eritromicina, claritromicina y azitromicina. Efectos adversos gastrointestinales incluyendo náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal son los problemas más comunes en niños. También se han observado reacciones alérgicas, hepatotoxicidad, ototoxicidad, y efectos adversos que implican el sistema

nervioso central y periférico. En raras ocasiones se han reportado los Síndromes de Stevens-Johnson, de Schonlein-Henoch, de Baboon (eritema en áreas flexurales) y Churg-Strauss (vasculitis granulomatosa eosinofílica) por eritromicina. (63). Los neonatos que reciben eritromicina (principalmente estolato) como profilaxis por infecciones por *Bordetella pertussis* pueden tener un incrementado riesgo de presentar **estenosis pilórica hipertrófica** porque estimula los receptores de la motilidad, incrementa la motilidad antral y contracción del bulbo pilórico. (64)

Reacciones raras por	Reacciones raras por Azitromicina
Claritromicina. <ul style="list-style-type: none"> • Efecto inmunosupresor. • Nefritis intersticial. • Pancreatitis aguda • Púrpura trombocitopénica. • Hepatotoxicidad (por dosis altas). <ul style="list-style-type: none"> Hepatitis Colestasis Daño hepatocelular • Vasculitis leucocitoclastica (2 casos). • Colitis pseudomembranosa. • Tromboflebitis. • Síndrome miasténico. • Alucinaciones (en enfermedad renal terminal) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida reversible de la audición. • Colestasis intrahepática (un caso). • Hipotermia. • Secreción inadecuada de hormona antidiurética con hiponatremia y cambios en el estado mental. • Erupección cutánea en pacientes con mononucleosis. • Rash, hinchazón de cara y extremidades. • Dolor en articulaciones.

4.5.2 Interacciones.

La eritromicina inhibe las enzimas Citocromo P450 y aumenta las concentraciones plasmáticas de diversos fármacos, como consecuencia se presentan los efectos adversos producidos por el fármaco con el cual interacciona y en algunos casos los efectos del propio macrólido: Teofilina, ciclosporina, carmazepina, terfenadina, warfarina, metilprednisolona, astemizol, clozapina y digoxina (21)

- Benzodiazapinas. En la administración concomitante con eritromicina se han presentado alucinaciones. (65)
- Clozapina. La interacción con eritromicina es factor precipitante de discrasias sanguíneas.(66)
- Lovastatina. La administración concomitante con eritromicina puede ser responsable de toxicidad en múltiples órganos manifestándose como rhabdmiolisis, falla renal aguda, pancreatitis, y elevados valores de transaminasas sin daño hepático.

También se ha encontrado neutropenia por dicha interacción. La edad avanzada e insuficiencia renal crónica están identificados como factores de riesgo.

La Claritromicina es un débil inductor del citocromo P450 y muestra menos interacciones que la eritromicina sin embargo su uso con teofilina, carbamazepina y terfenadina es contraindicado.(63) Parece ser que interactúa también con el verapamilo provocando hipotensión y bradicardia. Otras interacciones de la claritromicina son:

- Efavirenz. Pérdida de la eficacia de la claritromicina por disminución de sus niveles plasmáticos
- Warfarina. Riesgo de hemorragias.
- Zidovudina. Posible disminución del efecto de la zidovudina. No ocurre con la administración IV. (21)

En contraste, interacciones significantes con azitromicina no se han reportado (63). Presenta menos interacciones debido a que no inactiva al citocromo P450, sin embargo es posible que interfiera con el metabolismo de la warfarina, digoxina y ciclosporina. Los antiácidos con magnesio y aluminio disminuyen las concentraciones sanguíneas.(21)

La Roxitromicina interacciona con:

- Tracolisimus. Posible aumento de los niveles séricos del tracolisimus y de sus efectos adversos
- Terfenadina: disminución en el efecto terapéutico de la terfenadina.(21)

El cloramfenicol y las lincosamidas pueden desplazar a los macrólidos del sitio de unión.

4.5.3 El riesgo-beneficio debe ser considerado cuando exista;

- Hipersensibilidad a algún macrólido.
- Daño renal severo (La eliminación disminuye en pacientes con daño renal en especial aquellos con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min; y pueden requerir reducción de la dosis).
- Intolerancia a la eritromicina.
- Arritmias cardíacas o prolongación del intervalo QT (la eritromicina puede producir arritmias).
- Daño en la función hepática. Porque la excreción biliar es la principal ruta de eliminación (la eritromicina, especialmente el estolato, puede ser hepatotóxico en raras ocasiones).
- Pérdida de la audición (los pacientes con una historia de disminución de la audición pueden tener un riesgo mayor en un futuro, especialmente si el paciente tiene daño en la función hepática o renal y esta recibiendo altas dosis de eritromicina). (11)

Tabla 17 Principales reacciones adversas por el grupo Macrólidos.

RAM	SÍNTOMAS/SIGNOS	COMENTARIOS
Digestivos	Dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, anorexia.	Característicos de la eritromicina. Por su actividad agonista sobre los receptores de la motilidad.
Toxicidad hepática	Hepatitis colestásica: dolor abdominal, fiebre, vómito.	Característico del estolato de eritromicina.
Prolongación del intervalo QT	Taquicardia.	Principalmente por eritromicina.
Reacciones alérgicas	Urticaria, exantema fijo, dermatitis por contacto.	Muy raras.
Sobreinfección	Colitis pseudomembranosa.	Poco frecuente y principalmente por eritromicina.

4.5.4 Comentarios

Los macrólidos son un grupo de antibacterianos bien establecido, su uso es frecuente en la práctica general.

Generalmente son bien tolerados; tienen pocas reacciones adversas y aquellas que son graves son raras, parece ser que de entre los macrólidos la eritromicina es quien produce reacciones adversas con mayor frecuencia.(5,11) Por ser el fármaco habitualmente más empleado de este grupo y el más antiguo, es del que mejor se conocen los efectos adversos que se pueden presentar, siendo los cuadros digestivos y hepáticos los más característicos de este medicamento. La claritromicina es un nuevo macrólido con un mejor perfil farmacocinético y se encontró que presenta con menor frecuencia efectos adversos gastrointestinales en relación con la eritromicina y los efectos adversos graves también son muy raros.

Los nuevos macrólidos claritromicina y especialmente azitromicina y roxitromicina parecen ser más seguros por lo que resultan más recomendables.(63,67)

Sin embargo algunas instituciones de salud promueven la eritromicina como el macrólido de elección porque representa la mejor relación costo-eficacia, lo cual probablemente tendría que definirse porque en la literatura revisada se encontraron artículos que consideran algunos factores involucrados en la terapia como son la preparación del fármaco, administración, frecuencia de la administración y tolerabilidad del paciente y señalan que aunque los nuevos macrólidos son más caros el costo del tratamiento en la neumonía adquirida comunitaria puede resultar menor si se consideran los costos indirectos y efectos en la calidad de vida.(63,67)

Ahora, hablando en términos de eficacia los macrólidos difieren entre ellos; la claritromicina tiene una actividad igual a la de la eritromicina salvo que es más activa contra el complejo *Mycobacterium avium*, mientras que la roxitromicina es la mitad de potente que la eritromicina, con excepción de *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma*.(3,68)

La azitromicina es menos activa sobre bacterias gram-positivas pero posee una actividad por lo común mayor sobre bacterias gram-negativas, también posee una actividad superior sobre *Toxoplasma gondii* y *H. influenzae*.(3)

La eritromicina y azitromicina son igualmente efectivos en la erradicación de *Mycoplasma* y *Legionella*. (67) Por lo tanto tendría que fijarse una situación clínica particular para poder elegir entre los diferentes macrólidos y así sería posible seleccionar el mejor macrólido que además de ser eficaz contra el agente infeccioso en dicha situación pueda ser el más seguro.

En contraste con otros antibacterianos inhibidores de síntesis de proteínas como las tetraciclinas y el cloramfenicol, los macrólidos son ampliamente recomendados en la población pediátrica.(63) Han sido probados resultando ser bien tolerados en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, piel y tejido suave así como en otras infecciones menos frecuentes. Los más frecuentemente usados son la eritromicina, claritromicina y azitromicina y como se describió con anterioridad los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales y las reacciones graves son aún más raras.

Los macrólidos parecen tener muy baja incidencia de efectos alérgicos, lo cual se ve reflejado en el pequeño número de publicaciones que generalmente son por eritromicina. De hecho su uso es muy común para pacientes alérgicos a las penicilinas con las que asemeja su espectro de actividad.(51) Sin embargo, hay dos casos que ponen de manifiesto la individualidad de respuesta a la sensibilización por macrólidos en uno un paciente presenta hipersensibilidad a la claritromicina con buena tolerancia a otros macrólidos (55) y el otro caso refiere un paciente con sensibilización cruzada entre roxitromicina, eritromicina y claritromicina. (51)

La claritromicina tiene una actividad significativa contra el complejo *Mycobacterium avium* por lo que esta incluida en el régimen de tratamiento para pacientes con SIDA. Sin embargo, un reciente estudio establece que la claritromicina esta asociada con una incrementada mortalidad cuando es usada en dosis normales de 1 o 2 g y que se obtiene una mejor respuesta con dosis de 500 mg dos veces al día. Una posible explicación es que las dosis altas de claritromicina pueden generar efectos adversos sobre la inmunidad celular como la inhibición de la proliferación de células T y la producción de IL-2, IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , FSC-GM e incrementa la síntesis de IL-10 la cual inhibe la producción de citocinas proinflamatorias por monocitos y macrófagos y suprime la actividad funcional de los macrófagos. (69)

4.6 NITROFURANTOÍNA

4.6.1 Reacciones adversas por Nitrofurantoína

Efectos gastrointestinales.

Las reacciones adversas más frecuentes por la nitrofurantoína son náusea, vómito y anorexia. La diarrea y dolor abdominal pueden ocurrir pero son menos frecuentes. Los efectos adversos gastrointestinales parecen estar relacionados a la dosis y pueden ser minimizados reduciendo la dosis o acompañándola con los alimentos o leche. El vómito y náusea también son menos frecuentes cuando la nitrofurantoína se administra en la forma de microcristales. También se ha reportado sialadenitis.(3,5,70)

Efectos del sistema nervioso.

Se ha presentado **polineuropatía periférica**, la cual ha llegado a ser severa y/o irreversible y es potencialmente fatal. Los síntomas iniciales son parestesia y disestesia, usualmente de las extremidades inferiores. La neuropatía severa es caracterizada por edema de tejidos intersticiales, desmielinación de las fibras nerviosas periféricas y cambios secundarios en el músculo estriado.

La severidad de los síntomas y la capacidad de recuperación no están relacionados con la dosis o la cantidad total del fármaco administrado. (71)

La neuropatía ocurre más frecuentemente en pacientes con daño en la función renal, anemia, diabetes mellitus, desequilibrio de electrolitos, deficiencia de vitamina B o enfermedades debilitantes.

Los efectos adversos neurológicos menos frecuentes incluyen dolor de cabeza, desvanecimiento, vértigo, astenia, nistagmo, somnolencia, hipertensión intracraneal, disfunción del cerebelo, neuritis retrobulbar y neuralgia trigeminal.(8,4)

Hipersensibilidad

Puede originar reacciones de hipersensibilidad de localización variada en pulmón, hígado y piel. En piel se ha visto que la nitrofurantoína puede producir dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, así como alopecia transitoria además de las erupciones cutáneas mencionadas antes. Se puede presentar anafilaxis y fiebre medicamentosa (8,71)

Efectos en pulmón

De entre las reacciones adversas graves los reportes de reacciones de hipersensibilidad en pulmón predominan, estas son agudas, subagudas y crónicas.

- Las reacciones agudas son frecuentemente acompañadas por eosinofilia y se manifiestan por disnea severa, escalofríos, dolor torácico, fiebre, tos y radiológicamente como un infiltrado pulmonar con imágenes de consolidación o derrame pleural. Entre las reacciones agudas se han presentado erupciones difusas eritematosas, macupapulares o eccema, prurito, urticaria, angioedema y mialgia.
Las reacciones agudas usualmente se desarrollan dentro de las primeras 8 horas después de iniciado el tratamiento en pacientes previamente sensibilizados con el fármaco o dentro de las siguientes 3 semanas en pacientes que desarrollan la sensibilidad durante el curso de la terapia.
- Las reacciones subagudas usualmente se desarrollan después de un mes de la terapia con nitrofurantoina y son caracterizadas por disnea, taquipnea, fiebre, tos persistente y progresiva y neumonitis intersticial y/o fibrosis. La presencia de fiebre y eosinofilia acontecen con menor frecuencia. Esto puede ser asociado a un síndrome semejante al lupus, con artralgia, derrame pleural, linfadenopatía periférica, daño en la función hepática e hipergammaglobulinemia policlonal.
- Cuando las reacciones crónicas ocurren, usualmente se desarrollan después de 6 meses de iniciada la terapia pero se han reportado después de 6 años de terapias continuas. Las manifestaciones de las reacciones crónicas pueden ser tos, disnea de esfuerzo, malestar, alteraciones de la función pulmonar y **neumonitis intersticial difusa y/o fibrosis pulmonar**. La fiebre y la eosinofilia son raras en las reacciones crónicas. Se sugiere que el mecanismo de las reacciones crónicas no es inmunológico sino tóxico. (8,72)

De todos los casos de reacciones pulmonares aproximadamente un 90% son del tipo agudo y el resto presentan la forma crónica de la toxicidad pulmonar, ante el primer caso la recuperación sucede rápidamente después de la suspensión del fármaco, en el segundo, tiende a ser lenta e incompleta con alguna persistencia de los síntomas después de la suspensión del fármaco.(72)

Efectos hepáticos

La hepatotoxicidad se ha reportado muy pocas veces por la nitrofurantoina, parece ser una reacción de hipersensibilidad, es usualmente reversible con la suspensión del fármaco. Sin embargo, se han reportado casos fatales. Esta reacción no está relacionada con la dosis, las reacciones pueden ir desde una hepatitis aguda semilimitante o colestasis (usualmente relacionada al uso en termino corto) hasta una hepatitis activa crónica y necrosis hepática severa (usualmente asociada al uso en termino largo).

Puede ocurrir fiebre súbita, rash, artralgia, hepatomegalia, eosinofilia, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia y concentraciones incrementadas AST, ALT y fosfatasa alcalina. Se ha reportado también el desarrollo de anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-músculo liso.(73)

En algunos casos de hepatitis se han encontrado infiltrados pulmonares, una condición establecida como una reacción de hipersensibilidad. La continuación del tratamiento puede dirigir a cirrosis y muerte.(72)

Efectos hematológicos

Aunque en pocas ocasiones, se ha reportado anemia hemolítica, especialmente en pacientes con deficiencia en la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Otros efectos que produce son agranulocitosis, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia y anemia megaloblástica.(71)

Otros efectos adversos

- La nitrofurantoina puede teñir la orina de color amarillo parduzco o café y producir cristaluria, albuminuria, disuria, poliaquiuria, y hematuria. Puede presentarse coloración amarilla de los dientes.(4) También se ha relacionado con la aparición de nefritis intersticial aguda.(74)
- Otros efectos reportados ocasionalmente incluyen fotosensibilización, urticaria, angioedema y ataques asmáticos en pacientes con un historial de asma.
- Los efectos adversos oculares incluyen ardor, irritación, hemorragia retiniana, papiledema y recientemente se reportó un caso que describe la

formación de depósitos de cristales en la retina después de una prolongada exposición a macrocristales.(75)

El uso de nitrofurantoina fue asociado con diplopia intermitente progresiva y ptosis. Los síntomas se resolvieron rápidamente después de la suspensión del tratamiento. La miastenia ocular puede estar relacionada con la nitrofurantoina.(76)

- Solo hay dos casos de pancreatitis inducida por nitrofurantoina por lo que probablemente dependa de la susceptibilidad individual.(77)

4.6.2 Interacciones.

- Uricosúricos. La probenecida y la sulfpirazona pueden inhibir la excreción de la nitrofurantoina, incrementando las concentraciones plasmáticas del agente antiinfeccioso, por bloqueo de la excreción de la nitrofurantoina, estos agentes pueden reducir la eficacia en el tracto urinario y pueden incrementar su toxicidad potencial.
- Antiácidos. La concomitante administración de trisilicato de magnesio reduce la biodisponibilidad, al parecer por un mecanismo de quelación.
- Quinolonas. La nitrofurantoina antagoniza la actividad antibacteriana del ácido nalidixico, norfloxacin y ácido oxolinico.
- Hemolíticos, Hepatotóxicos y Neurotóxicos. El uso concurrente de estos medicamentos con la nitrofurantoina puede incrementar el riesgo de toxicidad.(22)

4.6.3 El riesgo-beneficio debe ser considerado en las siguientes situaciones clínicas:

- Deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). (Puede ocurrir hemólisis en pacientes con déficit de G6PD).
- Hipersensibilidad a la Nitrofurantoina.
- Neuropatía periférica. (Porque puede producir neuropatía periférica).
- Enfermedad pulmonar. (Porque puede producir reacciones pulmonares).
- Daño en la función renal. (No se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 40-60 ml/min). Pierde su efectividad y aumentan los efectos tóxicos.(11)

Tabla 18. Principales reacciones adversas de la nitrofurantoína.

RAM	SIGNOS/SÍNTOMAS	COMENTARIOS
Gastrointestinales	Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, anorexia	Relacionadas a la dosis
Hipersensibilidad	En pulmón: fiebre, tos, disnea, alteraciones en la función pulmonar.	El 90% son agudas
	En hígado: AST↑, ALT↑, fosfatasa alcalina ↑, fiebre, rabs, artralgia, hiperglobulinemia, hipoalbuminemia.	Usualmente reversible. Puede ser fatal.
Alergia	Prurito, urticaria, eccemas, anafilaxis, fiebre medicamentosa.	No se tiene un dato preciso de incidencia.

4.6.4 Comentarios

Las reacciones adversas son relativamente frecuentes, se presentan en un 10% de los pacientes, pero al ser un fármaco limitado al tratamiento de infecciones urinarias y existir diferentes alternativas puede ser sustituido cuando las reacciones son graves.(70) Un dato importante que se obtuvo en la revisión de las reacciones que se producen por la nitrofurantoína es la identificación de factores de riesgo, éste varía con la edad y el sexo. La frecuencia es baja entre los niños, incrementa con la edad y es aproximadamente dos veces más alta en mujeres que en hombres.(71) Aparentemente las reacciones más comunes son las digestivas.

En un estudio realizado con 921 reportes de reacciones adversas recibidas en un período de 10 años en Suecia, se detectó que las reacciones pulmonares agudas predominan, estas representaron un 48% de los reportes. Después de ellas se situaron las reacciones alérgicas que constituyeron el 42% y otras 4 categorías que incluyen reacciones pulmonares crónicas, daño hepático, discrasias sanguíneas y neuropatía formaron grupos considerados muy

pequeños. Solo en 11 casos las reacciones resultaron letales y en 5 de ellas se considero un segundo fármaco como coresponsable (71)

Como con otros fármacos en este artículo se puede percatar como va incrementando el número de reportes de reacciones adversas a través de los años y ello se correlaciona con las ventas y la utilización del fármaco en cuestión ya que, aunque todos los fármacos se evalúan en términos de riesgo-beneficio antes de salir al mercado no es sino hasta que se usan en la población general cuando se puede dar un veredicto final acerca de su seguridad debido a la variedad genética y metabólica.

Al ser cuestionada la seguridad de la nitrofurantoina se recomendó la combinación de Trimetoprim y sulfametoxazol (TMP-SMZ) el cual es muy utilizado principalmente en niños, sin embargo, en los pacientes pediátricos el uso de la nitrofurantoina es aceptado ya que se ha encontrado que en ellos es segura a bajas dosis incluso por periodos largos. No se han observado reacciones serias, en la mayoría de los casos son náusea y vómito. En la profilaxis de infecciones de vías urinarias presenta una ventaja; la resistencia por las bacterias responsables se desarrolla lentamente y también es más efectiva en la prevención de recurrencias y más barata que otras alternativas.(70)

Aunque se sugiere la utilización del TMP-SMZ, las sulfonamidas y la nitrofurantoina causan igual número de reacciones adversas en los niños mayores de 2 años y la importancia de elegir a la nitrofurantoina radica en que las sulfonamidas tienen como reacciones más comunes las alérgicas.(70)

4.7 QUINOLONAS

4.7.1 Reacciones adversas por Quinolonas de Primera Generación.

Los efectos adversos del ácido nalidixico afectan más comúnmente el SNC y el tracto gastrointestinal.

Efectos gastrointestinales

Los efectos más comunes son náusea y vómito. Menos frecuentemente se presentan diarrea y dolor abdominal. Se ha detectado sangrado en el tracto gastrointestinal en pacientes bajo tratamiento sin embargo, no se ha establecido si existe relación causal.

Efectos en el sistema nervioso.

Ocasionalmente se han reportado reacciones neurológicas las cuales incluyen dolor de cabeza, malestar, somnolencia, sordera, vértigo, síncope, debilidad, mialgia, neuritis periférica, confusión, alucinaciones, depresión mental, insomnio y anomalías sensoriales. Raramente se ha reportado parestesia y disturbios visuales como visión borrosa, dificultad para enfocar, disminución de la agudeza visual, halos brillantes, doble visión y alteración de la percepción del color, sin embargo, desaparecen después de la reducción en la dosis o suspensión de la terapia. También se ha reportado nistagmo, dolor y ardor de ojos.

Se ha presentado aumento en la presión intracraneal la cual puede estar acompañada de papiledema, cefalea, vómito, náusea, psicosis aguda tóxica, convulsiones breves y parálisis del VI par craneal. Estos efectos generalmente ocurren en niños y pacientes geriátricos, usualmente como un resultado de la sobredosificación o en pacientes con factores de predisposición tales como epilepsia, parkinsonismo o insuficiencia cerebrovascular y han sido completa y rápidamente revertidos con la suspensión del antibacteriano pero también puede dejar alguna secuela como estrabismo permanente.

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas al ácido nalidixico ocurren comúnmente, incluyen rash, y urticaria. Eosinofilia, prurito y fotosensibilidad ocurren ocasionalmente. Las reacciones de fotosensibilidad, consisten en eritema en las áreas expuestas y erupciones vesiculares con quemaduras por exposición al sol,

usualmente se resuelven en 2-8 semanas después de la suspensión del ácido nalidixico, sin embargo, con la sucesiva exposición a los rayos solares puede reincidir.

Otros efectos adversos

Otros efectos adversos incluyen hiperglicemia y disnea, fiebre ocasional y escalofríos y raramente leucopenia y trombocitopenia. En pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa se puede producir anemia hemolítica. La hepatotoxicidad es evidenciada por ictericia colestásica e incrementos de AST, BUN y creatinina serica. También se han descrito casos de depresión medular.

La incidencia de reacciones adversas por el **ácido pipemídico** es muy baja puede ocurrir rash cutáneo, náuseas y vómito, sin que ello amérite suspender el tratamiento, sin embargo, es posible que se presenten reacciones análogas a las del ácido nalidixico.(8)

Reacciones adversas por fluoroquinolonas

Generalmente son bien tolerados.

Efectos gastrointestinales.

Náusea, diarrea, vómito y dolor abdominal. Estos efectos adversos generalmente ocurren en pacientes geriátricos y/o con dosis altas. Con poca frecuencia se han presentado anorexia, dispepsia, flatulencia, erosión del tracto gastrointestinal, sangrado, esofagia, perforación intestinal, dolor en la mucosa oral y candidiasis oral. También se han asociado con la aparición de colitis pseudomembranosa. Las más recientes quinolonas (grepafloxacin) causan reacciones en el tracto gastrointestinal más frecuentemente que la ciprofloxacina o la oflaxacin, en especial a dosis altas. (78)

Efectos en el sistema nervioso

En contraste con las quinolonas de primera generación la toxicidad de las fluoroquinolonas sobre el SNC es rara.

Se ha reportado cefalea, sordera, halos luminosos, insomnio, alucinaciones, convulsiones, reacciones maníacas, psicosis tóxicas, irritabilidad, temblor, ataxia, letargia, somnolencia, vértigo, ansiedad, nerviosismo, confusión,

debilidad, malestar, fobia, pérdida de la personalidad, depresión y parestesia.(8,79) En muy pocos pacientes se ha presentado aumento en la presión intracraneal. Ocurren en aproximadamente un 1% de los pacientes, generalmente son dosis dependientes y desaparecen al suspender el tratamiento. Algunos de los efectos adversos de las fluoroquinolonas, como las convulsiones se relacionan a su unión en los receptores GABA, un neurotransmisor de inhibición. Se ha reportado vértigo con una incidencia de 4-5% con la grepafloxacin, 2.8% con moxifloxacin y en ocasiones >10% con trovafloxacin.(79) No se ha reportado aumento en la presión intracraneal ni psicosis tóxica con la norfloxacin

Reacciones de hipersensibilidad

Se pueden producir reacciones alérgicas que incluyen exantema y prurito. La incidencia de las reacciones cutáneas de hipersensibilidad reportadas después del tratamiento con quinolonas es baja: <1%. Se ha reportado reacciones de hipersensibilidad severas caracterizadas por rash, eosinofilia, fiebre, ictericia y necrosis hepática en pacientes bajo terapia con ciprofloxacina y otros medicamentos administrados concomitantemente pero no se excluye la posibilidad de que sean por la ciprofloxacina.

Con menor incidencia se tienen reportes casos de anafilaxis fatal por las quinolonas. Algunas reacciones estuvieron acompañadas por colapso cardiovascular, pérdida de la conciencia, parestesia, edema faríngeo o edema facial, disnea, urticaria y/o prurito.

Se pueden producir reacciones de fotosensibilidad de moderada gravedad con erupciones pruriginosas o eritematosas, sobre todo en la cara y antebrazos después de la exposición a la luz solar, se han descrito también fotofobia y reacciones oculares. La fotoreactividad y por lo tanto la fototoxicidad se ve influenciada por la sustitución de un átomo adicional de fluor en la posición 8; el lomefloxacino generalmente exhibe un alto potencial fototóxico, mientras un grupo metoxi en esta posición confiere fotoestabilidad como en el moxifloxacin (8) Las más nuevas quinolonas tales como grepafloxacin, trovafloxacin y moxifloxacin exhiben un bajo potencial de fototoxicidad (81)

Efectos sobre el sistema genitourinario

En menos del 1% de los pacientes bajo terapia con fluoroquinolonas se ha reportado aumento en las concentraciones de creatinina sérica y BUN, nefritis

intersticial, falla renal, disuria, poliuria, retención urinaria, albuminuria, sangrado uretral, vaginitis y acidosis.

Con la ciprofloxacina se presentó falla aguda con nefritis intersticial como resultado de una reacción de hipersensibilidad.

Se ha reportado cristaluria, cilindruria y hematuria pero también son pocos los casos. La cristaluria generalmente ocurre en pacientes con orina alcalina anudado a altas dosis de ciprofloxacina y norfloxacina sin embargo ello no está asociado a cambios en la función renal.(8)

Efectos cardiovasculares

Las quinolonas tienen el potencial para alterar directamente el ritmo cardíaco. Se tiene reportes de palpitación, síncope, hipertensión, angina de pecho, dolor torácico, ectopia ventricular, arresto cardiovascular y trombosis cerebral.

El grepafloxacino posee una capacidad mayor que la ciprofloxacina para producir efectos cardiovasculares (disrritmias; taquicardia ventricular). El lomefloxacino también es capaz de producir taquicardia ventricular. (8)

El grepafloxacino causa una suave prolongación del intervalo QTc, con trovafloxacino, levofloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino no se han detectado alteraciones significativas del intervalo QTc.(12,84)

Condrotoxicidad.

Las quinolonas exhiben efectos tóxicos en el cartilago inmaduro, se pueden depositar en él produciendo su degeneración.

El pefloxacino está asociado a una alta incidencia de artropatía en humanos, las experiencias por el ácido nalidixico, la norfloxacina y la ciprofloxacina son menores. Es posible que la quelación de magnesio por las quinolonas en el cartilago dirija a reacciones subsecuentes como la formación de radicales libres y que finalmente resulten lesiones en el cartilago. (79)

Tendonitis.

Recientemente (1991) se reportó ruptura del tendón asociada al uso de las quinolonas; las manifestaciones de esta reacción adversa se pueden distinguir por el más temprano signo; edema congestivo y/o inflamatorio y puede existir trombosis venosa mímica, después se presenta dolor, en el 50% de los casos es bilateral. Las manifestaciones persisten por varias semanas o meses y resultan en daño funcional significativo. La pefloxacina es la quinolona más

frecuentemente asociada con casos de tendinitis. Al parecer afecta principalmente a pacientes con edad avanzada y se puede aumentar el riesgo si se administra con corticosteroides.(82)

En tratamientos con cursos de 10 a 15 días de evolución no se han reportado estas alteraciones. (13)

Otras Reacciones adversas

- Se han descrito casos de artralgia y dolor muscular con la norfloxacina, ciprofloxacina y pefloxacina. Con la norfloxacina, se ha reportado artritis.
- Con la administración de la ciprofloxacina se ha reportado epistaxis, edema laríngeo o pulmonar, disnea, broncoespasmo, aumento en la amilasa sérica, glucopenia y aumentos en la concentración de ácido úrico.
- Pueden estar incrementadas las concentraciones séricas de AST, ALT, fosfatasa alcalina, LDH, bilirubina y γ -glutamilttransferasa. Con la norfloxacina se ha reportado hepatitis y pancreatitis. (8) La trovafloxacina es la quinolona con mayor número de reportes de hepatotoxicidad.(96)
- Se puede producir irritación y dolor en el lugar de infusión con la ciprofloxacina y ofloxacina, sin embargo se resuelve rápidamente después de que finaliza esta.
- Puede ocurrir eosinofilia, leucopenia, neutropenia, incrementos o baja en la cuenta plaquetaria, anemia, disminución de hemoglobina, monocitos aumentados y leucocitosis.(8)

4.7.2 Interacciones

- Anticoagulantes. El ácido nalidixico, la ciprofloxacina y norfloxacina pueden desplazar a los anticoagulantes warfarina y dicumarol de los sitios de unión con la albúmina sérica y con ello incrementar los efectos anticoagulantes.
- Antiácidos, multivitamínicos, sucralfato. La concomitante administración con las quinolonas retarda la absorción.

- **Teofilina y aminofilina** Las fluoroquinolonas, con excepción de la ofloxacin, pueden incrementar su nivel plasmático llegando a niveles tóxicos.
- **Fenbuteno.** Cuando se asocia con enoxacin se provoca crisis convulsivas.
- **Cafeína.** Con enoxacin, ciprofloxacina y norfloxacina incrementan su vida media.

La gatifloxacina y el moxifloxacino no son inductores enzimáticos por lo que es poco probable que alteren su propio metabolismo o el de otros fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450.(21,83)

4.7.3 El riesgo-beneficio debe ser considerado en las siguientes situaciones clínicas:

- **Daño en la función renal.** Las fluoroquinolonas son excretadas renalmente, se recomienda reducir la dosis en pacientes con daño renal.
- **Desordenes del SNC;** incluyendo arteriosclerosis o epilepsia. (Las fluoroquinolonas causan estimulación del SNC o toxicidad).
- **Daño en la función hepática.** Los pacientes con daño severo en la función hepática, como la cirrosis con ascitis pueden tener un aclaramiento disminuido de la ofloxacin y la pefloxacina. (11)

Tabla 19. Reacciones adversas producidas por las Quinolonas

RAM	CIPROFLOXACINA	GATIFLOXACINA	LEVOFLOXACINA	LOMEFLOXACINA	MOXIFLOXACINA	NORFLOXACINA	OFLOXACINA	TROVAFLOXACINA
Local, flebitis		5						
Hipersensibilidad								
Fiebre	R	R	R			1		
Rash	3	R	1.7	R	R	1	2	1
Fotosensibilidad	R			2			R	R
Anafilaxia	R		R	R		R	R	R
Hematológicas								
Anemia	R					R		R
Neutropenia	R	R				2	1	
Eosinofilia	R					2	1	
Trombocitopenia	R					R		
GI	5	8/2	1.2	4	8/2	3	7	7
Náusea, vómito								
Diarrea	2	4	1.2	1	6		4	2
AAC	R	R	R	R		R	R	R
Hepáticas, PFH	2	R	+	R		<2	2	≥1
Insuficiencia hepática								R
Renales: ↑BUN, Cr	1					R	R	
SNC: Aturdimiento, mareo	R	3	2.5	2.3	3	2.6	3	4
Cefalca	1	4	5.4	62	2			5
Confusión	+		+	R	R	+	R	R
Convulsiones	+		+	+		+	R	R
Sentidos especiales							R	
Ototoxicidad								
Cardíacas	R						R	
Disrritmias								

Números=frecuencia de eventos (%) +=ocurre R=rara<1%

(95)

4.7.4 Comentarios

De todos los antibacterianos inhibidores de ácidos nucleicos los que más destacan son las quinolonas; este amplio grupo inició con el ácido nalidíxico en 1960 y a mediados de la década de 1980 se introdujeron nuevas quinolonas las cuales ahora tienen un desbordado número de indicaciones que no se tenían contempladas. Debido a la habilidad para manipular químicamente el núcleo 4-Quinolona el grupo sigue creciendo rápidamente, actualmente los fármacos disponibles en México son 13. Todos ellos difieren en su espectro de actividad, perfil de efectos adversos, propensidad de interacciones y perfil farmacocinético. Solo el levofloxacin, la ofloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacina y gatifloxacin son terapéuticamente equivalentes.(84)

Comparadas con otros agentes antibacterianos usados comunmente las quinolonas pueden ser consideradas relativamente seguras y bien toleradas, las reacciones adversas más comunes involucran el tracto gastrointestinal (2-11%) y el SNC (leves y moderadas 1%, graves <0.5%). Los efectos tóxicos son infrecuentes ya que tienen un índice terapéutico-tóxico bastante amplio.(12,13)

Las reacciones adversas ocurren con frecuencia similar en todas las fluoroquinolonas y oscilan entre el 4 y 8% de los pacientes, un porcentaje menor que con otros grupos como las cefalosporinas que presentan reacciones adversas comunes en un 12%. Los casos de hipersensibilidad tienen una frecuencia menor que otros grupos ampliamente usados como los β -lactámicos, aminoglucósidos y macrólidos. Además las reacciones graves son infrecuentes. Algunos de los efectos se han aminorado en las más recientes fluoroquinolonas.(12)

Desgraciadamente, su adecuada farmacocinética, su extensa gama de indicaciones y su buena tolerancia le han valido a la industria farmacéutica y su gran aparato publicitario para promover ampliamente la prescripción de estos antibacterianos y como consecuencia de su uso irracional ya se están generando cepas resistentes. Entre las bacterias que ya presentan resistencia *in vitro* a las quinolonas en países como E.U, Canada y México se encuentran algunas cepas de *Citrobacter*, *E. coli*, *Klebsiella* y algunas enterobacterias comunes, *salmonellas*, estafilococos coagulasa positivos y negativos y

múltiples anaerobios que infectan principalmente los tejidos blandos, las vías respiratorias y el tracto urinario.(13) De hecho la pefloxacina y ciprofloxacina ya no son una buena elección en varios centros de Estados Unidos por mostrar resistencia bacteriana. (13,84)

Sin importar su alto costo, su uso se ha incitado y extendido tanto que algunos pediatras indican quinolonas a sus pacientes a pesar de conocer que estas producen artropatías en el cartilago inmaduro en las especies animales y que por lo tanto existe la posibilidad de que ocurra en pacientes pediátricos sobre todo con aquellas quinolonas con buena penetración.(84)

Actualmente se cree que debe hacerse una revisión de las indicaciones de las quinolonas ya que en cada situación donde se selecciona una quinolona existe una alternativa igualmente efectiva y además de menor costo. Su uso sólo esta justificado en pacientes que requieren preparación intravenosa, donde reducen el tiempo de resolución de los cuadros infecciosos y por ende el tiempo de hospitalización, además de ofrecer la ventaja de la continuación con la administración oral del mismo fármaco, facilidad no encontrada con otros grupos como las cefalosporinas.(13)

El espectro de uso de las diferentes quinolonas va desde las infecciones de las vías respiratorias altas no complicadas, hasta las neumonías; desde las gastroenteritis bacterianas hasta las fiebres tifoideas y de las infecciones de tejidos blandos superficiales como las celulitis hasta las osteomielitis e infecciones del SNC. Incluso se usan en algunas situaciones especiales en el manejo de las infecciones por micobacterias. (13)

Actualmente se encuentran en fase de investigación nuevas quinolonas (pazufloxacina, clinafloxacina, sitafloxacina, gemifloxacina) y otras en etapas de desarrollo y se espera que superen a las ya disponibles, en cuanto a mayor potencia, selección de resistencia menos frecuente, mejor tolerabilidad y seguridad y mayor actividad contra gram positivos particularmente estafilococos y neumococos así como actividad contra anaerobios.(12)

En junio de 1999, a 16 meses de su introducción, la FDA emitió un comunicado de alerta sobre la asociación de toxicidad hepática con el uso de trovafloxacina vía oral e intravenosa. En el presente la FDA tiene conocimiento de 14 casos de falla hepática aguda y les ha dado seguimiento; 6

de estos pacientes murieron, 5 debido a falla hepática y 1 pertenecía al grupo de los 4 pacientes adicionales que recibieron trasplante. Otros tres se recuperaron sin requerir trasplante y la recuperación de 2 esta pendiente.

Hasta el momento se sabe que sólo esta quinolona produce toxicidad hepática, hecho que no fue detectado en los ensayos clínicos. En el estudio premarketing se administró a 7 000 pacientes y no se reportó falla hepática, trasplante de hígado ó muertes por problemas hepáticos. Aproximadamente 2 500 000 pacientes han recibido Trovafloxacin y la FDA ha recibido reportes de cerca de 100 casos de toxicidad hepática clínicamente sintomática. Las recomendaciones de la FDA son que se limite a los pacientes que cumplan con los siguientes criterios:

Pacientes con una o más infecciones como neumonía nosocomial o infección abdominal que puedan poner en riesgo la vida del paciente; pacientes que inician el tratamiento en el hospital y pacientes en los que los beneficios del medicamento son mayores que los riesgos. Puede utilizarse en infecciones ginecológicas y pélvicas o infecciones complicadas de la piel (en diabéticos).

La FDA recomienda que el tratamiento sea inferior a 14 días y que se descontinúe si aparecen síntomas de toxicidad hepática (fatiga, falta de apetito, ictericia, dolor de estómago, náusea, oscurecimiento de la orina). (96)

4.8 RIFAMPICINA

4.8.1 Reacciones adversas por Rifampicina

Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales, los cuales incluyen náusea, vómito, anorexia, dolor abdominal, flatulencia y diarrea. Solo en raras ocasiones las molestias digestivas pueden ser severas. Puede producir colitis pseudomembranosa durante o después del tratamiento.

Efectos en el sistema nervioso.

Cefalea, somnolencia, fatiga, ataxia, falta de concentración, confusión mental, disturbios visuales, debilidad muscular, miopatía, fiebre y parestesias especialmente en las primeras semanas de la terapia.(85)

Efectos en hígado

La Rifampicina ha causado incrementos en las concentraciones de AST, ALT, bilirrubina y fosfatasa alcalina. Ha ocurrido ictericia asintomática la cual cede a los pocos días sin la suspensión del tratamiento, al parecer se debe a fenómenos de competencia entre la captación de bilirrubina y el antibacteriano en la célula hepática.

También se han reportado casos de hepatitis asociados con ictericia en pacientes con enfermedad hepática preexistente o en quienes recibían otros agentes hepatotóxicos y la rifampicina. La hepatitis y función hepática anormal por la rifampicina se han reportado muy raramente pero las hepatopatías crónicas, el alcoholismo y la senectud aumentan la incidencia de problemas graves.(86,87)

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad presentan episodios de fiebre, escalofríos, algunas veces cefalea y dolor óseo. También puede ocurrir disnea. Ocasionalmente ocurre prurito, urticaria, erupciones, rash, reacciones penfigoides, eosinofilia, inflamación en boca y lengua, anafilaxis, reacciones anafilácticas, dermatitis exfoliativa y conjuntivitis.(85) Se tiene reportado un caso de síndrome de Stevens-Johnson.(8,85)

Se pueden presentar reacciones cutáneas que no son por una reacción de hipersensibilidad; el rash puede aparecer rápidamente en el curso del

tratamiento, comúnmente involucra cara y cuero cabelludo y algunas veces puede ser solo enrojecimiento sin exantema con ojos rojos y lagrimación, sin embargo es probable que se deban más a la pirazinamida que a la rifampicina. El rash frecuentemente se resuelve espontáneamente incluso sin discontinuación de la rifampicina pero puede ser severo y acompañarse de síntomas sistémicos. (87)

Las reacciones de hipersensibilidad están asociadas a regímenes intermitentes con altas dosis (0.9-1.2 g dos veces a la semana) o tratamientos que se reanudan después de pocos días o semanas. Después de algunas horas se puede presentar el Síndrome de Flu, usualmente por niveles altos de rifampicina, consiste en episodios de fiebre asociados con cefalea, artralgia y mialgia y algunas veces rinorrea. Comienza después de 4-8h y se resuelve espontáneamente después de varias horas. Los pacientes con reacciones anafilácticas desarrollan marcada hipotensión y una combinación de fiebre, exantema, disnea, dolor abdominal y vómito con o sin disfunción de órganos.(87)

Efectos hematológicos

Durante el tratamiento se puede presentar trombocitopenia, leucopenia, púrpura, anemia hemolítica, hemoglobinuria, hematuria y disminución en las concentraciones de hemoglobina. La anemia hemolítica ha ocurrido generalmente con terapias intermitentes. La trombocitopenia ocurre principalmente con terapias de altas dosis intermitentes y ocurre raramente con terapias de toma diaria pero también se ha reportado cuando se suspende el tratamiento y después se reanuda. En ambos casos hay producción de anticuerpos antirifampicina. (87) También pueden ocurrir simultáneamente y se acompañan por fiebre artralgia y mialgia, cefalea y malestar.

La trombocitopenia generalmente es reversible si se suspende el tratamiento tan pronto como se observe púrpura; si no se suspende la terapia o se reanuda después de la aparición de púrpura se produce hemorragia cerebral. Puede ocurrir trombocitopenia y hemólisis en forma separada o en combinación. Probablemente la rifampicina actúa como un hápteno.(85,87)

Efectos en riñón

Con poca frecuencia se ha reportado incrementos en el BUN y elevadas concentraciones de ácido úrico. Ocasionalmente, se ha encontrado glomerulonefritis progresiva, nefritis intersticial aguda o suave proteinuria, pero usualmente esto toma la forma de nefritis intersticial aguda con necrosis tubular asociada o no con hemólisis. En la mayoría de los casos de necrosis tubular se han encontrado anticuerpos anti-rifampicina y ha sido en pacientes tratados con regimenes intermitentes.(85,87)

Otras reacciones adversas

- Puede producir disturbios en la menstruación
- Visión nublada.
- La rifampicina y sus metabolitos pueden teñir la orina, heces, saliva, sudor y lágrimas de un color rojo-naranja, los pacientes deben ser informados de esta posibilidad.(8)

4.8.2 Interacciones

- Acelera el metabolismo de numerosos fármacos; cloramfenicol, verapamilo, metadona, tolbutamida, clorpropamida, esteroides corticales, anticonceptivos esteroideos, anticoagulantes orales, β -Bloqueantes, digoxina, digitoxina, fenilbutazona, fenobarbital, propanolol, ketoconazol, quinidina, fenitoína y ciclosporina .
- La probencida incrementa las concentraciones de la rifampicina.
- La rifampicina también incrementa el metabolismo de la teofilina y aminofilina
- Halotano. Aumento de la hepatotoxicidad.
- Isoniazida. Aumento de los niveles sanguíneos de la isoniazida, riesgo de toxicidad hepática (21)

4.8.3 El riesgo-beneficio debe ser considerado cuando exista:

- Alcoholismo o alteración en la función hepática. La rifampicina es metabolizada en el hígado y también puede ser hepatotóxica.
- Hipersensibilidad a la rifampicina. (11)

Tabla 20. Reacciones adversas de la rifampicina

Efecto adverso	Tiempo después de la exposición	Mecanismo	Duración	Anticuerpos antirifampicina	Manejo
Fiebre	variable	Probablemente no inmune	variable	raramente	Antipiréticos, reexposición controlada
Eritema	variable	Probablemente no inmune	variable	raramente	Antihistamínicos, reexposición controlada
Fiebre y eritema (puede ser una reacción anafiláctica)	Pocos minutos, hasta 30	Probablemente tipo I	horas	IgE	Antipiréticos, antihistamínicos, retirar rifampicina o desensibilización
Síndrome Flu	1-4h	Tipo III	horas	IgG/IgM	Paracetamol y/o corticosteroides, si es régimen intermitente, cambiar a régimen diario con admón controlada de la primera dosis; retirar rifampicina
Trombocitopenia y/o hemólisis	0.5-2h	Tipo III (Tipo II)	Días	IgM/IgG	Corticosteroides, retirar rifampicina
Falla renal aguda	1.5 a varias h	Tipo III	Días	IgG/IgM	Rifampicina retirada, raramente diálisis
Anafilaxis	Pocos min a 30 min	Tipo I	minutos	IgE	Antihistamínicos, epinefrina, corticosteroides, reemplazar fluidos, descontinuar rifampicina, si es esencial desensibilizar.

4.8.4 Comentarios

En términos generales, la rifampicina es tolerada de manera satisfactoria, sus reacciones adversas son poco frecuentes, generalmente triviales. A las dosis usuales menos del 4% de los tuberculosos tienen reacciones adversas notables, y las más comunes son erupciones (0.8%), fiebre (0.5%) y náusea con vómito (1.5%).(85) Los efectos gastrointestinales pueden ser minimizados si se administra durante o inmediatamente después de comer.(8)

Se ha identificado que dosis mayores de 1200 mg por día en tratamientos intermitentes (menos de 2 veces por semana) se acompañan a menudo de efectos adversos y por lo tanto se recomienda no utilizarla de esa manera.(87)

Los pacientes con VIH desarrollan reacciones adversas más comúnmente que los VIH seronegativos, principalmente se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad con una incidencia del 24%.(87) En un estudio la rifampicina causó eventos adversos en 1 de 75 (1.3%) y en 18 de 75 (24%) pacientes VIH seronegativos y seropositivos respectivamente todos ellos bajo tratamiento antituberculoso. Una posible explicación es que los pacientes infectados con el VIH tienen un desorden inmunológico que resulta en la sobreproducción de IgE y la activación policlonal de linfocitos B característica de la infección con VIH, puede también resultar en la liberación de otras clases de anticuerpos antirifampicina (ARA) implicados en los diversos tipos de reacciones de hipersensibilidad (87)

Teóricamente la rifampicina debe ser suspendida en pacientes con algún evento adverso de origen inmunológico, sin embargo, la rifampicina es esencial para el tratamiento de ciertas micobacteriosis, particularmente tuberculosis resistente a isoniazida y el riesgo de no usar el fármaco puede exceder el de una posible reacción alérgica después de la reexposición. Consecuentemente es importante distinguir primero si la reacción adversa es severa y en segundo si la reexposición lleva un riesgo vital.(87)

Si se juzga como necesario el tratamiento con rifampicina para un paciente que ha sufrido una reacción anafiláctica previa, pueden ser útiles el uso de protocolos de desensibilización, los cuales consisten en la administración de dosis incrementadas progresivamente en intervalos cortos bajo estricto control médico. (87)

El síndrome de Flu, las crisis hemolíticas con trombocitopenia y la falla renal aguda no son mediadas por IgE y los procedimientos de desensibilización no funcionan. En algunos casos el síndrome de flu puede ser controlado por un cambio a dosis más frecuentes y bajas o por la administración de paracetamol sin detener el tratamiento. Algunos autores recomiendan detener definitivamente el tratamiento cuando aparece falla renal o episodios hemolíticos y trombocitopénicos.

Por otra parte la administración concomitante de rifampicina con isoniazida puede causar hepatotoxicidad con mayor incidencia que cuando se administra isoniazida sola, principalmente hay aumento de las enzimas hepáticas, lo cual es reversible con el ajuste de dosis pero la omisión de la rifampicina no causa una reducción significativa de otras reacciones adversas y no afecta la mortalidad durante el tratamiento y sí se ha determinado que la combinación ofrece la mejor respuesta. A un paciente con SIDA y tuberculosis que desarrolló reacciones anafilácticas a la Rifampicina se le sustituyó por rifabutina mostrando tolerancia y ninguna reacción adversa, sin embargo esta recomendación no puede ser generalizada hasta que mayor experiencia determine su seguridad.(86)

4.9 SULFONAMIDAS

4.9.1 Reacciones adversas por Sulfonamidas

Reacciones de hipersensibilidad.

Algunos de los efectos adversos atribuidos a las sulfonamidas son las reacciones de hipersensibilidad y al parecer la incidencia incrementa con las dosis altas. Puede ocurrir sensibilización cruzada entre las sulfonamidas.

Son varias las reacciones dermatológicas, incluyen rash, prurito, erupción morbiliforme, escarlatínica, erisipeloide, penfigoide, eritema nodoso, eritema multiforme del tipo Stevens-Johnson, Síndrome de Behcet (vasculitis sistémica), de Lyell, dermatitis exfoliativa y fotosensibilidad.

El síndrome de Stevens-Johnson ha propiciado la muerte en repetidas ocasiones, especialmente en niños. Es fatal en el 5% a 25% de los pacientes. Algunos signos como fiebre, cefalea, estomatitis, conjuntivitis, rinitis y uretritis preceden las lesiones cutáneas del síndrome de Stevens-Johnson.

Las erupciones de origen medicamentoso aparecen con mayor frecuencia después de la primera semana de tratamiento, pero puede ser antes en individuos con sensibilización previa. A menudo coexisten fiebre, malestar generalizado y prurito. El sulfisoxazol tiene una incidencia del 3% en la fiebre medicamentosa. La fiebre es una reacción común a las sulfonamidas, puede desarrollarse a los 7-10 días de iniciado el tratamiento.

Días después de administrar sulfonamidas puede surgir un síndrome similar a la enfermedad del suero; fiebre, dolor en articulaciones, erupciones, conjuntivitis, broncoespasmo y leucopenia.

En raras ocasiones ocurre anafilaxis. Se ha reportado lupus eritematoso diseminado, vasculitis, lesiones vasculares incluyendo periarteritis nodosa y arteritis, pneumonitis (la cual puede ser asociada con eosinofilia), alveolitis fibrosante, pleuritis, pericarditis, miocarditis alérgica, parapsoriasis varioliforme aguda, alopecia y artralgia. (8)

Efectos Hepáticos

Puede surgir hepatitis, necrosis focal o difusa del hígado con o sin complejos inmunes, ictericia, datos de disfunción hepatocelular en los estudios de laboratorio. Puede evolucionar a atrofia amarilla aguda y muerte.(8)

Efectos Hematológicos

Los efectos adversos hematológicos incluyen granulocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, hipoprotrombinemia. Estos efectos han producido solo en raras ocasiones la muerte. La anemia hemolítica aguda puede ocurrir durante la primera semana de terapia como un resultado de la sensibilización o la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, esta reacción ocurre principalmente en fetos o infantes prematuros en quienes la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa se encuentra deficiente. Su aparición es infrecuente cuando se utiliza la sulfadiazina. (8)

También puede ocurrir anemia hemolítica moderada o crónica cuando la terapia es prolongada.

La agranulocitosis ocurre en raras ocasiones, suele aparecer entre los 10 y 14 días siguientes al inicio de la terapia y se ha reportado con mayor frecuencia tras la administración de la sulfadiazina. En raras ocasiones se ha presentado supresión completa de la actividad de la médula ósea con anemia, granulocitopenia y trombocitopenia profundas durante la terapia con sulfonamidas como resultado de un efecto mielotóxico que puede ser reversible.

Efectos Renales.

El daño renal se manifiesta por cólico, urolitiasis, oliguria, anuria, hematuria, proteinuria, y elevación en las concentraciones del BUN, ocurre como un resultado de la cristaluria causada por la precipitación de las sulfonamidas y/o sus metabolitos acetilados en el tracto urinario. La ocurrencia de la cristaluria está relacionada a la concentración urinaria y a las características de solubilidad de las sulfas y sus metabolitos. El sulfisoxazol que es muy soluble tiene una incidencia baja. Debe recomendarse el ingreso de líquidos que asegure un volumen de orina diario de 1 200 ml para aminorar el riesgo.

Reacciones diversas.

Con las sulfonamidas disponibles en solución oftálmica se puede presentar blefarokonjuntivitis alérgica. Con relativa frecuencia (1-2%) los pacientes que reciben sulfonamidas llegan a presentar anorexia, náusea y vómito. Se han observado efectos neurológicos que aunque son menos frecuentes incluyen cefalea, vértigo, ataxia, depresión mental, alucinaciones, confusión, somnolencia, tinitus, psicosis aguda e insomnio. En raras ocasiones puede aparecer neuropatía periférica.

La administración de sulfonamidas a neonatos y en particular a prematuros, puede hacer que se desplace la bilirrubina desde la albúmina plasmática. En neonatos la bilirrubina libre puede depositarse en los ganglios basales y núcleos subtalámicos del encéfalo y ocasionar una encefalopatía llamada *kernicterus*.(6)

Otros efectos adversos reportados son hipotiroidismo, hipoglucemia, diuresis, dolor abdominal, anorexia, faringitis, glositis, estomatitis, pancreatitis, colitis pseudomembranosa, gastroenteritis, diarrea, artralgia, infiltrados pulmonares, acidosis, pancreatitis, cianosis, púrpura, edema periorbital, inyección conjuntival y de la esclera.

Se ha notado que con dosis mayores de 4 g diarios de sulfasalazina aparecen reacciones adversas y que también la capacidad de acetilación puede influir, en un estudio 86% de los pacientes que mostraron reacciones adversas eran acetiladores deficientes de sulfasalazina. De hecho se ha demostrado que los pacientes con SIDA son acetiladores lentos, y por lo tanto presentan con mayor frecuencia reacciones adversas. La baja acetilación puede hacer que haya mayor cantidad de fármaco disponible para ser metabolizado por vías alternativas que dirigen a la formación de metabolitos tóxicos los cuales causan reacciones de hipersensibilidad y hematológicas. (92)

4.9.2 Interacciones.

- Alcohol. Aumento de la toxicidad del alcohol, potencia los efectos de este.
- Anestésicos locales derivados del PABA. Inhibición de la acción de las sulfas en el lugar de la anestesia.

- Anticoagulantes orales. Riesgo de hemorragia por potenciación del efecto anticoagulante, inhibición del metabolismo de los anticoagulantes y disminución de la síntesis de vitamina K por la flora intestinal.
- Difenilhidantoina. Aumento de las concentraciones séricas de la difenilhidantoina, riesgo de intoxicación.
- Digoxina. En algunos pacientes hay aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de la digoxina cuando se administra con sulfasalazina.
- Hipoglucemiantes sulfonilureicos. Las sulfonamidas pueden ejercer cierto efecto hipoglucemiante debido a su estructura similar a la de los hipoglucemiantes.
- Metotrexato. Desplazamiento del metotrexato de sus sitios de unión a las proteínas y disminución de su excreción, incrementan el riesgo de toxicidad.
- Salicilatos. Desplazan a las sulfas de sus sitios de unión en las proteínas incrementando su toxicidad.
- Tazaroteno. Ejercen un efecto fotosensibilizante sinérgico.
- Verapamilo. Posible incremento en la toxicidad del verapamilo.
- Tiopental. El sulfisoxazol puede potenciar el efecto anestésico del tiopental.
- Bupivacaina. Arritmias cardíacas.
- Acido ascórbico. Acidifica la orina y aumenta el riesgo de cristalización de la sulfasalazina (21)

4.9.3 El riesgo beneficio debe ser considerado cuando existan las siguientes situaciones clínicas:

- Discrasias sanguíneas o anemia megaloblástica debido a deficiencia de folato. Las sulfonamidas pueden causar discrasias sanguíneas.
- Deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Puede ocurrir hemólisis.
- Daño en la función hepática. Las sulfonamidas son metabolizadas en el hígado; pueden causar necrosis hepática fulminante.
- Porfiria. Pueden precipitar un ataque agudo de porfiria.
- Daño en la función renal. Las sulfonamidas son excretadas renalmente; pueden causar necrosis tubular o nefritis intersticial.(11)

4.9.4 Comentarios

Las sulfonamidas son un amplio grupo de antibacterianos quimioterápicos que fueron de enorme importancia para el tratamiento de infecciones por vía sistémica, pero con el advenimiento de la penicilina y de los antibióticos disminuyó su utilización y en la actualidad su importancia es relativamente pequeña. Las sulfonamidas disponibles para uso sistémico; sulfadiazina, sulfaleno y sulfasalazina, no tienen indicación alguna para ser usadas como primera elección. Sólo la combinación de Trimetoprim-Sulfametoxazol del cual se hablará después tiene más indicaciones específicas. La otra razón por la cual ya no son útiles las sulfonamidas es que en años recientes han surgido cada vez más cepas resistentes.

Los efectos adversos después de administrar sulfonamidas son innumerables y variados y su incidencia global es de 5% aproximadamente y algunas de las más frecuentes involucran el tracto gastrointestinal. (3,6,88) La fiebre, hepatotoxicidad, rash, discrasias sanguíneas y nefritis se reconocieron rápidamente después de que estos fármacos fueron introducidos. Algunas formas de toxicidad dependen de diferencias de cada persona en el metabolismo de estos compuestos, en otras palabras se trata de reacciones idiosincráticas; la baja acetilación puede hacer que haya más fármaco disponible y sea metabolizado por otras vías originando metabolitos potencialmente tóxicos. (92)

Sin duda, las sulfonamidas se caracterizan por su capacidad para producir reacciones alérgicas y de hipersensibilidad. En un estudio las sulfonamidas causaron el 25% de todos los rash inducidos por fármacos y el 75% de las más severas reacciones, de ellas sobresale el Síndrome de Stevens-Johnson que ha precipitado la muerte en repetidas ocasiones. (88)

Las pruebas de predicción de reacciones adversas en pacientes que tienen una historia de previas reacciones tiene un valor limitado, no se ha visto que las pruebas cutáneas sean útiles para asegurar que no hay riesgo pero parece ser que el desafío oral puede ser más útil en la predicción de reacciones serias (88), desde luego este tendría que realizarse bajo estricto control médico y con la disponibilidad de materiales de emergencia.

4.10 TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

4.10.1 Reacciones Adversas por Trimetoprim-Sulfametoxazol.

Las reacciones más frecuentes al Trimetoprim- sulfametoxazol son efectos gastrointestinales; náusea, vómito y anorexia. Las reacciones de sensibilidad ocurren en el 3.5% de los pacientes aproximadamente. La incidencia y severidad de esas reacciones adversas generalmente están relacionadas con la dosis. (8,90)

Las reacciones de hipersensibilidad y hematológicas, son las más serias que produce el trimetoprim-sulfametoxazol, ocurren en menos del 0.5% de los pacientes. En niños se ha presentado el Síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme. Se han asociado muertes por reacciones de hipersensibilidad, necrosis hepatocelular fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias que han ocurrido durante la administración de las sulfonamidas (90)

Algunos efectos adversos inducidos por el trimetoprim-sulfametoxazol son de mayor incidencia en pacientes con SIDA, entre ellos se incluyen rash (usualmente difuso, eritematoso y maculopapular), fiebre, leucopenia (neutropenia), trombocitopenia, e incrementadas concentraciones de aminotransferasa sérica. El 80% de los pacientes con SIDA bajo terapia con trimetoprim-sulfametoxazol los presentan en la segunda semana de tratamiento, sin embargo son reversibles tras la suspensión. (8) Se ha observado que los niños toleran mejor el fármaco que los adultos. (88,91)

Reacciones de Hipersensibilidad.

Las más severas son: Necrólisis epidérmica, dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson, enfermedad del suero y miocarditis alérgica. Otras reacciones son anafilaxis, artralgia, eritema multiforme, purpura Schonlein-Henoch, prurito, urticaria, edema periorbital, infiltrados en el anillo corneal, inyección escleral y conjuntival y fotosensibilidad. Cuando ocurren erupciones cutáneas, generalmente aparecen entre los 7 y 14 días después de iniciada la terapia con trimetoprim-sulfametoxazol y son eritematosas, maculapulares, morbiliformes y/o pruriginosas. (3, 90,91)

Efectos hematológicos.

La toxicidad hematológica inducida por el trimetoprim-sulfametoxazol puede generar en raras ocasiones anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia, anemia megaloblástica y/o anemia hemolítica, metahemoglobinemia, hipoprotrombinemia y/o púrpura. La toxicidad hematológica puede ocurrir con incrementada frecuencia en pacientes con depleción de folato (3,90) incluyendo geriátricos, alcohólicos, mujeres embarazadas o pacientes débiles, en pacientes que reciben fenitoína o diuréticos; pacientes con hemólisis o función renal dañada, y pacientes que reciben trimetoprim-sulfametoxazol en altas dosis y/o periodos prolongados (más de 6 meses). En los pacientes geriátricos que reciben tiazidas y trimetoprim-sulfametoxazol se ha notado que se presenta trombocitopenia con púrpura(3). En los pacientes con SIDA es mayor el riesgo de leucopenia, trombocitopenia y neutropenia.(91)

Efectos Gastrointestinales.

Los más frecuentes son náuseas, vómito y anorexia, pero también se llegan a presentar glositis, estomatitis, dolor abdominal, pancreatitis, enterocolitis pseudomembranosa y diarrea. (3,90)

Efectos locales.

Dolor, irritación local, inflamación y en raras ocasiones puede ocurrir tromboflebitis, especialmente si ocurre infiltración extravascular.

Efectos en el sistema nervioso.

Incluyen cefalea, insomnio, fatiga, apatía, nerviosismo, debilidad muscular, ataxia, vértigo, tinitus, neuritis periférica, depresión mental, meningitis aséptica, malestar y alucinaciones. En los pacientes con SIDA se desarrolla temblor, ataxia, apatía, pero tales manifestaciones se resuelven en 2-3 días después de la suspensión del tratamiento.(3)

Otros efectos adversos

Otros efectos reportados son; fiebre, escalofríos, mialgia, hepatitis (que incluye ictericia colestásica y necrosis hepática), aumento en las concentraciones de bilirrubina y aminotransferasa sérica, falla renal, nefritis

intersticial, aumento en las concentraciones de BUN y creatinina sérica, cristaluria y nefrosis tóxica con oliguria y anuria principalmente en pacientes con enfermedad renal preexistente (90), infiltrados pulmonares, periarteritis nodosa y un fenómeno de lupus eritematoso.

También hay reportes de diuresis e hipoglucemia por sulfonamidas.

4.10.2 Interacciones

- Alopurinol. Trombocitopenia.
- Anticoagulantes orales. Aumento del efecto anticoagulante.
- Azatiopiridina. Potenciación de la medulototoxicidad de ambos fármacos: Neutropenia, trombocitopenia.
- Cloramfenicol. Antagonismo
- Difenilhidantoína. Aumento en las concentraciones séricas de la difenilhidantoína por inhibición de su depuración.
- Metotrexato. Anemia megaloblástica. Potenciación de la toxicidad del metotrexato.
- Ácido nalidixico. Sinérgismo antibacteriano para *Proteus* indol-positivos, *Serratia sp*, *Providencia sp*.
- Rifampicina. Potenciación del efecto antimicrobiano.(21)

4.10.3 El riesgo-beneficio debe ser considerado cuando existan las siguientes situaciones clínicas:

- Hipersensibilidad al trimetoprim o sulfonamidas.
- Anemia megaloblástica debido a deficiencia de ácido fólico.
- Daño en la función renal.
- Daño en la función hepática.

(11)

Tabla 20. Principales reacciones adversas de las Sulfas y Trimetoprim.

RAM	SIGNOS/SÍNTOMAS	COMENTARIOS
Hipersensibilidad	Erupciones, macupapulosas, pruriginosas y fiebre, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica, eritema nodoso y multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson	Son características de las sulfonamidas. El TMP-SMZ las produce con menor incidencia y son menos graves.
Gastrointestinales	Náusea, vómito y diarrea	Del 1-3% de quienes reciben Sulfonamidas. En un 3% de quienes reciben TMP-SMZ.
Hematológicas	Anemias, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia.	Ocurre principalmente en pacientes con deficiencia de folato.

4.10.4 Comentarios

El TMP-SMZ aún es activo contra varios organismos pero no es tan ampliamente indicado, la combinación es usada principalmente en el tratamiento de infecciones del tracto urinario y del aparato respiratorio.

Esta combinación no esta comúnmente asociada con toxicidad seria, generalmente es bien tolerado pero comparte las reacciones adversas de las sulfonamidas. En un estudio realizado en 1,121 pacientes hospitalizados se presentaron reacciones en el 8%, estos efectos incluyeron principalmente reacciones gastrointestinales (3.2%) y en la piel (3.3%). Todas las reacciones se resolvieron después de suspender el tratamiento y no se presentaron los síndromes de Stevens-Johnson o Lyell los cuales ocurren en rara ocasión después del uso de alguna sulfonamida. (90)

Otras reacciones poco comunes fueron: incremento en los niveles de creatinina, fiebre, vértigo, sobreinfección, acidosis renal y trombocitopenia. La mitad de las reacciones ocurrieron dentro de los primeros tres días de tratamiento y el resto en el transcurso de los siguientes 14 días. Las reacciones reportadas fueron significativamente más frecuentes en mujeres (11%) que en hombres (5%) lo cual puede significar un factor de riesgo, este dato no ha sido reportado en otros trabajos. (90)

Los desórdenes hematológicos que son ocasionalmente atribuidos a TMP-SMZ se han relacionado con la acción antifolato del trimetoprim sin embargo esta acción es rápidamente reversible y solo hay problema cuando se administra a individuos con un estatus de folato comprometido.(3) Como evidencia de esta rápida reversibilidad varios autores han reportado la ausencia de efectos hematológicos en pacientes bajo tratamiento largo para infecciones del tracto respiratorio y urinario y en un trabajo publicado solo un paciente desarrollo trombocitopenia (0.1%).(90) Sin embargo es recomendable que durante la terapia con TMP-SMZ se administre ácido fólico para prevenir o revertir la anemia megaloblástica y ocasionalmente la neutropenia y trombocitopenia. El ácido fólico no altera el efecto antibacteriano. (3)

El TMP-SMZ se mantiene actualmente como el fármaco más efectivo para la profilaxis y tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carini* que es la infección oportunista más común en pacientes con SIDA y se ha observado que precisamente estos pacientes son quienes presentan reacciones adversas con mayor frecuencia que los VIH negativos, se ha reportado que un 40-80% de pacientes con SIDA pueden verse afectados, por el contrario solo un 15% de los pacientes sin SIDA las presentan, afortunadamente las reacciones cesan tras la suspensión del medicamento. Parece ser que los niños infectados con VIH toleran un poco más el TMP-SMZ. (91,93)

La incidencia de rash por TMP-SMZ puede ser diez veces más que la reportada en pacientes con neumonía sin este síndrome. La fiebre y las anomalías hematológicas son comunes en pacientes con SIDA pero han sido inusuales en pacientes tratados con altas dosis de TMP-SMZ que no tienen el síndrome. La toxicidad hepática, reportada en raras ocasiones, puede ocurrir en el 20% de los pacientes con SIDA. (91)

La razón del incremento de reacciones en pacientes con SIDA no se conoce pero se cree que la baja acetilación en estos pacientes hace que quede más fármaco disponible para otras vías metabólicas oxidativas y que esto dirija a la formación del metabolitos nitrosos y el metabolito tóxico hidroxilamina (originado del sulfametoxazol) el cual se ha visto tiene la capacidad para causar reacciones hematológicas y de hipersensibilidad. (92,93) Además se puede sumar que los procesos defectuosos de detoxificación en pacientes con SIDA pueden crear un ambiente metabólico que conduce a la ocurrencia de reacciones adversas. Más específicamente la baja eliminación de la hidroxilamina puede ser resultado de las reducidas concentraciones de glutatión encontradas en pacientes con SIDA.(92)

5. ANALISIS GENERAL

En la revisión biblio-hemerográfica de las RAM producidas por los antibacterianos inhibidores de síntesis de proteínas y de ácidos nucleicos se pudo apreciar que generalmente son bien tolerados. También se obtuvieron datos importantes acerca de reacciones adversas no reportadas en libros y en materiales de información para su comercialización.

Especialmente en el caso de los grupos aminoglucósidos y tetraciclinas se describieron algunas medidas que permiten minimizar, prevenir o alertar sobre sus RAM características.

También se estableció el riesgo potencial de cada grupo revisado, se reportó la incidencia de las reacciones que pueden producir y además se logró obtener un comparativo entre los mismos integrantes de los grupos tetraciclinas, aminoglucósidos y macrólidos lo que originó alternativas al uso de algunos de ellos tomando como criterio la seguridad que se proporciona al paciente y la eficacia.

Los efectos adversos más usuales producidos por la mayoría de los antibacterianos incluidos en esta revisión fueron los gastrointestinales y las reacciones en la piel; alergias, fotosensibilidad. Pero las de mayor interés son las de hipersensibilidad. El tipo de antibacteriano, el grado de exposición, la ruta de administración y los factores genéticos afectan la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad. Los mecanismos de la mayoría de ellas no están claros y los mecanismos inmunológicos solo explican una minoría de reacciones. Estas reacciones pueden resolverse en horas o días como el rash, urticaria, prurito, hipotensión, broncoespasmo, edema laríngeo y anafilaxis sistémica (todas mediadas por IgE) ó pueden resolverse en 2-3 semanas después de la discontinuación del fármaco, en este grupo quedarían el rash no urticarial, inflamación de articulaciones, hepatitis, angioedema y adenopatía (no mediadas por IgE).

Afortunadamente, las reacciones severas como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis tóxica epidérmica, dermatitis exfoliativa y la vasculitis (reacciones tardías de hipersensibilidad) son menos frecuentes. Como se sabe, las sulfonamidas son los principales antibacterianos causantes de reacciones graves como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis tóxica epidérmica.

Sin embargo, se encontró que otros antibacterianos como las tetraciclinas, clindamicina, eritromicina, nitrofurantoina y rifampicina han sido señalados como causantes del síndrome de Stevens-Johnson.

Por lo tanto considerando las reacciones de hipersensibilidad la selección de un antibacteriano puede depender de las experiencias previas de un paciente particular y es necesario enfatizar la importancia del conocimiento de la historia clínica personal y si es posible la familiar porque como se mencionó los factores genéticos influyen, por ejemplo en la anemia aplásica producida por el cloramfenicol. Los pacientes adultos quienes han estado expuestos a múltiples fármacos tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos.

La administración intramuscular es la ruta con mayores probabilidades de producir sensibilización, mientras la ruta intravascular es la menos probable. En pacientes con una historia de reacciones mediadas por IgE, pueden ocurrir reacciones adversas por cualquier ruta de administración pero la ruta oral generalmente es más segura.(94)

Según la naturaleza de la reacción adversa, la rápida acción puede ser muy importante. Un tratamiento de emergencia y la discontinuación del fármaco ocasionalmente es esencial. En algunos casos la reintroducción de algunos fármacos esenciales puede ser considerada tomando precauciones a la posible respuesta, pero en el caso de los antibacterianos por lo general se cuenta con una alternativa más segura.

Cabe señalar que la selección del antibacteriano depende de los medicamentos disponibles, su vía de administración, su eficacia frente al agente etiológico, su costo y su seguridad. En base a todos estos puntos se han podido establecer antibacterianos de primera, segunda y tercera elección como terapias específicas, sin embargo la evolución de los antibacterianos, es decir, el surgimiento de nuevos derivados, y el aumento de resistencia bacteriana son informaciones indispensables para la selección de una terapia adecuada. De igual manera el conocimiento de nuevas reacciones adversas por ciertos fármacos o la aparición de fármacos más seguros con igual eficacia puede modificar estos esquemas terapéuticos. También la oportunidad de elegir el antibacteriano más seguro para el paciente se presenta cuando en dichos esquemas de selección se hace la indicación de más de un fármaco como primera elección. (2)

El empleo de varios fármacos simultáneamente suele ser necesario para obtener un efecto terapéutico deseado o para tratar enfermedades diferentes que coexisten, pero la frecuencia de aparición de reacciones adversas se incrementa con la polifarmacia, así en pacientes hospitalizados, tratados con menos de 6 principios activos se han observado en un 5%, mientras que la frecuencia se eleva hasta un 40% en pacientes tratados con 15 principios activos. (2,4)

Además, la administración conjunta de varios fármacos puede dar lugar a reacciones adversas por interacciones farmacológicas entre ellos. La frecuencia de las interacciones es desconocida, se han comunicado un gran número de estas, pero se considera que, en la práctica clínica, la frecuencia de las mismas es inferior a la teóricamente posible. Se estima que la incidencia de interacciones oscila entre 3 y 5% en pacientes que toman pocos fármacos, frente a un 20% en pacientes que reciben entre 10 y 20 medicamentos.(2) Así pues, las interacciones resultan importantes dada la tendencia a la polifarmacia existente en la práctica diaria y a la automedicación por parte de los pacientes.

La función renal es una variable crítica en el metabolismo y eliminación de algunos agentes antibacterianos, por lo tanto, algún cambio en la función renal por factores intrínsecos o extrínsecos, puede tener muy variados efectos farmacológicos que pueden dirigir a eventos adversos. Además las infecciones en pacientes con falla renal crónica son comunes y están frecuentemente expuestos a varios antibacterianos, algunos de los cuales pueden dirigir a reacciones adversas.

Algunos de los efectos adversos causados por antibacterianos en pacientes con disfunción renal están relacionados con dosis inapropiadas, otros están relacionados a los cambios patológicos que ocurren en la insuficiencia renal o uremia. Esto hace imperativo la correcta selección de la terapia antibacteriana con estos factores en mente.

Los aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol, claritromicina, algunas quinolonas como el ciprofloxacino, ofloxacino, y levofloxacino requieren ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal; además las tetraciclinas no se deben administrar a pacientes con falla renal. Por el contrario, no se requieren ajustes en las dosis de clindamicina, azitromicina, eritromicina, doxiciclina, trovafloxacina y grepafloxacina.

Las reacciones adversas vistas en pacientes con insuficiencia renal no están limitadas a eventos precipitados por la disfunción, los efectos adversos comunes a los antibacterianos también ocurren en pacientes con falla renal; la ototoxicidad de la eritromicina puede verse en pacientes con disfunción renal, el trimetoprim-sulfametoxazol puede causar hipoglucemia en pacientes con insuficiencia, adicionalmente un elevado nivel sérico de sulfametoxazol puede estimular la secreción de insulina o desplazar los agentes hipoglucémicos orales de las proteínas séricas.(94)

De igual manera los problemas en la función hepática generan reacciones adversas. Las características de la enfermedad hepática dificultan la predicción de la respuesta de un fármaco administrado. El grado de afectación varía con el tipo de patología y puede afectar además de las funciones biosintéticas y biotransformadoras, al flujo sanguíneo y a la excreción biliar. Por ello la utilización del cloramfenicol, tetraciclinas, macrólidos, clindamicina, rifampicina y sulfonamidas será basada necesariamente en una cuidadosa evaluación de la acción farmacodinámica y de las propiedades farmacocinéticas, pudiendo requerir el ajuste de dosis mediante la determinación de los niveles plasmáticos. También se requiere una cuidadosa evaluación de la respuesta del paciente y una observación estrecha para vigilar la aparición de las posibles reacciones adversas. Antes de administrar un tratamiento a un paciente con enfermedad hepática debe considerarse, en primer lugar si el beneficio supera el riesgo que conlleva su uso y elegir de ser posible fármacos sin potencial hepatotóxico y con eliminación renal sin biotransformación hepática y comenzar el tratamiento a dosis bajas.(2)

Se han descrito muchas reacciones adversas por antibacterianos desde las más comunes hasta las más raras. Precisamente los investigadores pretenden establecer según su frecuencia de reacciones adversas y sus orígenes, los fenómenos intrínsecos y algunas consideraciones en torno a la detección oportuna de las mismas.

La aparición de reacciones adversas raras o nuevas tiene importancia debido a que al irse reportando, se han podido establecer patrones de frecuencia que con el tiempo permiten definir que dichas reacciones dejan de ser raras o nuevas. Aunque todos los fármacos causan reacciones adversas, éstas varían en frecuencia y severidad y pese a que están sujetos a una evaluación riesgo-beneficio para la aprobación de su uso, puede tomar algunos años de uso general entre la población para darse un veredicto final acerca de la seguridad del fármaco.

Contrariamente a lo que pudiera pensarse, la autorización para la comercialización de un nuevo medicamento no implica que su relación riesgo-beneficio esté definitivamente establecida en un sentido favorable. Significa solamente, que su eficacia está bien documentada y que los efectos adversos detectados hasta ese momento resultan aceptables. Aunque los ensayos clínicos (en los que se basa la decisión de autorizar o no la comercialización de un nuevo medicamento) han permitido la detección de RAM graves e importantes presentan una serie de limitaciones que es preciso conocer: 1) suelen realizarse con relativamente pocos pacientes, excepcionalmente superan los 3 000; 2) se llevan a cabo en poblaciones seleccionadas, a veces con criterios de inclusión y exclusión muy estrictos; en general, los grupos de población que se excluyen, utilizarán el medicamento en la práctica real, de tal forma que se ignoran sistemáticamente las consecuencias de la exposición a pacientes especialmente vulnerables a los efectos adversos de los medicamentos, como son: niños, embarazadas, ancianos, pacientes con enfermedades que pueden alterar la farmacocinética y/o farmacodinamia del producto; 3) se realizan bajo condiciones de control óptimas, que posteriormente, en la práctica habitual son irrealizables; 4) el tiempo de exposición al medicamento suele ser corto, lo que imposibilita detectar las reacciones que aparecen tardíamente o tras periodos prolongados de exposición. Son estas limitaciones de los ensayos clínicos las que justifican la necesidad de continuar el estudio del medicamento tras la comercialización del mismo.(2)

En relación con esto se pudo observar que mientras en otros países se le ha dado mayor énfasis a la notificación de todo tipo de RAM, en México es pobre la colaboración para detectar y reportar RAM.

Como Químicos Farmacéuticos Biólogos en el área hospitalaria, estamos comprometidos a conocer las RAM producidas y dado que los antibacterianos son ampliamente usados resulta importante tener conocimiento de las reacciones adversas que pueden producir, ya que ello, nos va a permitir una intervención oportuna porque la protección a los pacientes debe ser una función primaria de los farmacéuticos y por lo tanto tenemos la obligación de alertar e informar acerca de posibles reacciones adversas. Además nos va a proporcionar herramientas para una eficaz educación sanitaria. El dar a conocer todas las reacciones adversas que producen los antibacterianos no es con la finalidad de que se cree temor a usarlos, sino que se considere el posible riesgo y contribuya a fomentar un uso racional de ellos, ya que como son de venta libre, son ampliamente usados, incluso sin prescripción médica.

Finalmente, es posible que la difusión de las reacciones adversas por antibacterianos pudiera contribuir al intento por frenar el abuso de los antibacterianos y por lo tanto a la generación de bacterias resistentes que van en aumento y es preocupante ya que en los últimos años no se han podido obtener nuevos antibacterianos que superen a los ya disponibles y los que no tienen mucho de haberse introducido ya presentan resistencia un ejemplo son las quinolonas, la ciprofloxacina para ser precisos, fue introducida apenas en 1986 y hoy en día ya no es de elección en diferentes lugares por la aparición de resistencia.

6. CONCLUSIONES

- Todos los antibacterianos inhibidores de síntesis de proteínas y ácidos nucleicos revisados en este trabajo generan reacciones adversas que pueden ser de leves a graves, pero generalmente son bien tolerados.
- Mediante las diferentes reacciones adversas que producen, se logró identificar aquellos antibacterianos inhibidores de síntesis de proteínas y de ácidos nucleicos que tienen un mayor potencial para causar reacciones adversas. Ellos son: los Aminoglucósidos, el Cloramfenicol, la Tetraciclina y Minociclina y las Sulfonamidas.
- Los fármacos que aparentemente son más seguros son la Clindamicina, los Macrólidos y las Quinolonas. Sin embargo, será necesario seguir sus efectos en la población expuesta ellos, para evaluar su seguridad en función de la información que se va obteniendo al tiempo.
- Se encontraron reportes de reacciones adversas no conocidas o no reportadas en la mayoría de material bibliográfico creándose un material de consulta más amplio en cuanto a reacciones adversas. Se obtuvo información útil para prevenir identificar y evitar algunas reacciones adversas.
- Al ser una profesión clínica, la farmacia debe ser dirigida profesionalmente por el Químico Farmacéutico Biólogo y tener la función primaria de proteger al paciente de reacciones adversas.

CAPÍTULO 7.

ANEXO

ANTIBACTERIANOS RECOMENDADOS

La selección del antibacteriano por los médicos responsables del manejo de infecciones comunitarias depende básicamente de los medicamentos disponibles, su vía de administración y su costo. Al inicio de la época de la antibioticoterapia, los medicamentos más utilizados como monoterapia incluían las sulfas y la penicilina G administrada por vía parenteral. En los años siguientes fue posible utilizar antibacterianos como las tetraciclinas y cloramfenicol, también aparecieron algunos antibióticos betalactámicos orales y la eritromicina. Posteriormente apareció resistencia bacteriana a las sulfas y a la penicilina G. El uso excesivo de tetraciclinas y cloramfenicol aunado a su espectro y mecanismos de acción pronto limitó su utilidad. Actualmente, en este primer grupo continúa vigente el uso de tetraciclinas en el manejo específico de infecciones como las causadas por clamidias y el empleo de la eritromicina como medicamento con actividad contra los agentes que provocan neumonías atípicas. (95)

La investigación en el área de antimicrobianos promovida por el deseo de encontrar un antibiótico de amplio espectro, no tóxico y de bajo costo, proporcionó en la década siguiente cefalosporinas de 1ª generación, vancomicina, y aminoglucósidos. La administración parenteral exclusiva de estos 3 medicamentos limitó su uso en la comunidad; con la excepción de los aminoglucósidos, como antibióticos de amplio espectro. Durante esta década al aparecer antibióticos orales como la combinación de sulfametoxazol-trimetoprim; las lincosamidas, cefalosporinas de 2ª generación y la rifampicina, aunado a las molestias causadas por la aplicación parenteral, la toxicidad asociada a su uso y el reconocer su espectro limitado a algunos bacilos gramnegativos, disminuyó el uso comunitario de los aminoglucósidos. La década de los años ochenta proporcionó al clínico una gran variedad de nuevos antimicrobianos. Estos incluían nitroimidazoles como el metronidazol, medicamento con actividad anaeróbica; cefalosporinas de 3ª generación, algunas con actividad contra *P. aeruginosa*; quinolonas y monobactámicos.

De estos 4 tipos de antibióticos, el más utilizado por el médico en la comunidad fueron las fluoroquinolonas para el manejo de diversas infecciones en el adulto, como las infecciones del tracto respiratorio, diarreas infecciosas, ocasionando la sustitución a la combinación del trimetoprim-sulfametoxazol a

la cual existía ya mucha resistencia en distintas bacterias enteropatógenas, infecciones de la piel y sus estructuras y en especial para el manejo de infecciones urinarias. El uso excesivo de estos medicamentos en la comunidad (contrarrestando con el uso disminuido dentro de los hospitales) provocó pronto la aparición de resistencia en especial en *E. coli* y *S. aureus*. Durante estos años se introdujeron medicamentos orales denominados inhibidores de betalactamasas, que en asociación con un betaláctamico como la ampicilina o la amoxicilina restablecieron la actividad de estos 2 betaláctamicos contra bacterias resistentes a ellos a través de la producción de betalactamasas, enzimas bacterianas que destruyen a ciertos betaláctamicos. Impulsados por la emergencia de microorganismos responsables de infecciones respiratorias como clamidias y micoplasmas, Se desarrollaron nuevos macrólidos y azálidos que junto con la eritromicina continúan vigentes en su uso comunitario para el tratamiento de esos cuadros infecciosos. En los últimos años aparecieron los carbapenems y cefalosporinas de 4ª generación que tienen resistencia a algunas betalactamasas y un nuevo glucopéptido (teicoplanina). Estos antibióticos de uso parenteral son predominantemente nosocomiales.

Finalmente en 1998 aparecen las llamadas nuevas quinolonas que además de las ventajas de las anteriores tienen actividad contra bacterias gram positivas y anaerobios.

Para usar adecuadamente los antibacterianos en el manejo de infecciones comunitarias, se requiere conocer los conceptos que cambian continuamente.

Los microorganismos bacterianos responsables de infecciones comunitarias comunes pueden desarrollar resistencia de la misma forma como ocurre en infecciones nosocomiales; asimismo esta resistencia se encuentra estrechamente relacionada con el uso de antimicrobianos.

La evolución de los antibacterianos en la comunidad y de la resistencia bacteriana, son por tanto, informaciones indispensables para la selección de una terapia adecuada en el manejo de las infecciones comunitarias.

La terapia seleccionada en la gran mayoría de las ocasiones es en forma empírica, guiada por los que pueden ser los patógenos bacterianos más probablemente involucrados en el cuadro infeccioso diagnosticado.

Para esta selección son indispensables los listados actualizados de terapias específicas según los agentes patógenos, que se encuentran en este anexo.(95)

AGENTES ANTIBACTERIANOS RECOMENDADOS CONTRA ORGANISMOS SELECCIONADOS. (95)

AGENTE ANTIMICROBIANO			
ESPECIES BACTERIANAS	RECOMENDADO	ALTERNATIVA	TAMBIEN EFICACES
Alcaligenes xylosoxidans	IMP, Pen AP, MER	TMP/SMX, algunas cepas sensibles a ceflaz	(Resistente a AGAP, Cef P 1,2,3,4 aztreonam, FQ)
Acinetobacter calcoaceticus-complejo baumannii	IMP o (FQ + (amikacina o cefataz)	Hasta 5% de los cultivos resistentes a IMP; la resistencia a FQs está aumentando.	
Actinomyces israeli	Ampicilina=AMP o penicilina G	Doxiciclina, ceftriaxona	Clindamicina, eritromicina,
Aeromonas hydrophila	FQ	TMP/SMX o (Cef P2,3,4)	AGAP,IMP, Cef P 2,3,4; tetraciclinas (algunas cepas resistentes a carbapenems)
Arcanobacterium haemolyticum	Eritromicina o penicilina V	Pen G benzatina	Sensible a la mayoría de los fármacos, resistente a TMP/SMX
Bacillus antracis (ántrax)	Pen G o doxiciclina	Cloramfenicol Eritromicina	Raras cepas productoras de βlactamasas (pen-resistentes)
Bacteroides fragilis (ssp. fragilis)	Metronidazol CIP	Clindamicina Trovafloraxina	IMP, cefoxitina, MER, TC/CL, PIP/TZ AM/SB, AM/CL cefotetán
Gupo "DOT" de bacteroides			Cefotetán no
Bartonella henselae, quintana	Eritromicina	Doxiciclina	Claritromicina, azitromicina
Bordetella pertusis	Eritromicina	TMP/SMX	Una cepa resistente a eritromicina en arizona
Borrelia burgdorferi, B. azfelli, B. garini	Ceftriaxona, cefuroxima, doxiciclina amoxicilina	Penicilina G Cefotaxima	Claritromicina La elección depende de la etapa de la enfermedad!
Borrelia recurrentis	Doxiciclina	Eritromicina	Penicilina G
Brucella sp.	Doxiciclina+gentamicina o estreptomycin	(Doxiciclina+RIF) o(TMP/SMX+gentamicina)	FQ+RIF

ESPECIES BACTERIANAS	RECOMENDADO	ALTERNATIVA	TAMBIEN EFICACES
<i>Pseudomonas cepacia</i>	TMP/SMX o IMP o CIP	Minocilina o cloramfenicol	(Generalmente resistente a AGAP)
<i>Pseudomonas pseudomallei</i>	Ceftazidima (IV continua) o AM/CL	TMP/SMX, IMP,	(En Tailandia, 12-80% de las cepas son resistentes a TMP/SMX)
<i>Campylobacter jejuni</i>	FQ (↑resistencia)	Eritromicina	Clindamicina, claritromicina, azitromicina, Doxiciclina,
<i>Campylobacter fetus</i>	IMP	Gentamicina	Ampicilina, Eritromicina, cloramfenicol
<i>Capnocytophaga ochracea canimorsus</i>	Clindamicina	AM/CL, ciprofloxacina	Cef P 3, IMP, cefoxitina, FQ, (resistente a AGAP, TMP/SMX)
	AM/CL		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Doxiciclina	Eritromicina, FQ	Azitromicina, claritromicina
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Doxiciclina o azitromicina	Eritromicina u ofloxacina	Levofloxacina, trovafloxacina
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	vancomicina ± RIF	CIP, levofloxacina, esparfloxacina	La susceptibilidad in vitro puede no correlacionar con la eficacia clinica
<i>Citrobacter diversus</i> , <i>C. braakii</i>	IMP o MER	FQ	AGAP (C braaki resistente a AGAP, TMP-SMX)
<i>Clostridium perfringens</i>	Clindamicina + Pen G	Doxiciclina	Eritromicina, cloramfenicol, cefazolina, cefoxitina, Pen AP, IMP
<i>Clostridium tetani</i>	Metronidazol o Pen G	Doxiciclina	IMP
<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol (vo)	Vancomicina	Bacitracina (vo)
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	vancomicina	PenG+AGAP	
<i>C. diphtheriae</i>	Eritromicina	Clindamicina	RIP, Penicilina

ESPECIES BACTERIANAS	RECOMENDADO	ALTERNATIVA	TEMIEN EFICACES
<i>Coxiella burnetti</i> (fiebre Q) enfermedad aguda	doxiciclina	Eritromicina	En meningitis considerar FQ
Enfermedad crónica	Ciprofloxacina o doxiciclina o rifampicina	FQ + doxiciclina (se recomiendan 3 años de tratamiento)	Cloroquina+ doxiciclina
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Doxiciclina	Rifampicina, tetraciclina	CIP, oflox, cloramfenicol también actividad in vitro, Resistente a clindam, TMP/SMX, IMP, AMP, Eritro y azitro.
<i>Enterobacter ssp.</i> (aerogenes, cloacae)	IMP o MER o (Pen AP + AGAP)	TC/CL o CIP	Cef P 4. Hasta 40% de cepas en las UCI pueden ser resistentes a ceftazidima
<i>Enterococcus faecalis</i>	Penicilina G (Ampicilina+gentamicina)	Vancomicina+gentamicina	En UCI, nitrofurantoína eficaz. Alto nivel de resistencia creciente a gentamicina, vancomicina
	Agregar gentamicina para endocarditis o meningitis		
<i>Enterococcus faecium</i> , β -lactamasa+, alto nivel de resistencia a aminoglucósidos, resistente a vancomicina	No hay régimen de eficacia probada. Se recomienda consulta si el paciente tiene endocarditis, u otra infección que ponga en peligro la vida ²		
<i>Eikenella corrodens</i>	Penicilina G o AMP o AM/CL	Eritromicina, TMP/SMX, FQ	Doxiciclina, cefalexima, cefoxitina, eritromicina, cefotaxima, IMP (Resist a clindamicina y metronidazol)
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Penicilina G o AMP	Cef P 3, FQ	IMP, P en AP (vancomicina, AGAP, resistente a TMP-SMX)

ESPECIES BACTERIANAS	RECOMENDADO	ALTERNATIVA	TEMBIEN EFICACES
Escherichia coli	Sensible a, cefalosporinas, FQ, TMP-SMX, AGAP, nitrofurantoina, IMP. La selección del fármaco depende del sitio de infección, p. ej IVU múltiples agentes por vo, meningitis Cef 3 o MER		
Francisella tularencis (tularemia)	Estreptomicina o gentamicina	Doxiciclina	Cloramfenicol, ciprofloxacina, rifampicina
Gardnerella vaginalis	Metronidazol	Clindamicina	
Hafnia alvei	Igual que Enterobacter spp		
Helicobacter pylori	Úlcera duodenal/gástrica, gastritis antral crónica tipo B. Omeprazol+ claritromicina		
Haemophilus aphrophilus	(Penicilina o AMP)+gentamicina o (AM/SB±gentamicina)	Cef P 2,3 ± gentamicina	(Resistente a vancomicina, clindamicina, meticilina)
Haemophilus ducreyi (chancroide)	Azitromicina o Ceftriaxona	Eritromicina, CIP	(La mayoría de las cepas son resistentes a tetraciclina, amoxicilina, TMP-SMX)
Haemophilus influenzae. Meningitis, epiglotitis y otras enfermedades que ponen en peligro la vida	Cefotaxima, Ceftriaxona	TMP-SMX, IMP, MER, CIP (ampicilina si β-lactamasa negativa)(En EUA 25-30% resistentes a ampicilina, en Japón 35%), FQ	Cloramfenicol (Bajo de primera elección por hematotoxicidad) 9% de las cepas en EUA son resistentes a TMP/SMX
Enfermedades que no ponen en peligro la vida	AM/CL, Cef O 2/3, TMP-SMX, AM/SB		
Klebsiella pneumoniae	Cef P3, FQ	AGAP, TC/CL, AM/SB, PIP/TZ	Pen AP, IMP, aztreonam. Se han reportado brotes de resistencia a ceftaz
K ozaenae	FQ	RIF+TMP-SMX	
Legionella sp (36 especies reconocidas)	(Eritromicina ± rifampicina), FQ ó azitromicina	claritromicina	TMP-SMX, doxi, FQ mas activas <i>in vitro</i> , trova, espar, levo.
Lactobacillus sp.	(Pen G o AMP)±gentamicina	Claritromicina, eritromicina	Puede ser resistente a vancomicina
Leptospira interrogans	Penicilina G	Doxiciclina	

ESPECIES BACTERIANAS	RECOMENDADO	ALTERNATIVA	TEMBIEN EFICACES
Leuconostoc sp., Lactobacillus sp.	Clindamicina, eritromicina	Gentamicina, tobramicina, IMP	(Vancomicina, resistente a Cef P 3)
Listeria monocytogenes	Ampicilina	TMP-SMX	Eritromicina, penicilina G (altas dosis) AGAP puede ser sinérgico con β lactámicos (resistente a cefalosporinas)
Moraxella catarrhalis	AM/CL, Cef O	TMP-SMX, FQ, Azitro, claritro 2/3	Eritromicina, doxiciclina, FQ
Morganella sp.	IMP o MER o Cef P 3,4, FQ	Aztreonam, BL/BLI	AGAP
Mycoplasma pneumoniae	Eritromicina, azitromicina, claritromicina o FQ	Aztreonam	Amikacina
Neisseria meningitidis	Penicilina G	Ceftriaxona, cefuroxima, cefotaxima	sulfas, cloramfenicol.
Nocardia asteroides	Sulfas (dosis altas) TMP-SMX	Minociclina	Amikacina + (IMP o ceftriaxona o cefuroxima)
Nocardia brasiliensis	TMP-SMX, sulfas	AM/CL	Amikacina+Ceftriazo na
Pasteurella multocida	Penicilina G, AMP, amoxiciclina	Doxiciclina, AM/CL Cef P 2, TMP/SMX	Ceftriaxona, cefpodoxima, FQ
Plesiomonas shigelloides	Ciprofloxacina	TMP/SMX	AM/CL, Cef P 1,2,3,4 IMP, aztreonam, MER, tetraciclina
Proteus mirabilis (indol -)	Ampicilina	TMP/SMX	La mayoría excepto PSRP
Proteus vulgaris (indol +)	Cef P 3 o FQ	AGAP	IMP, aztreonam, BL/BLI
Providencia sp.	Amikacina o FQ o Cef P 3	TMP/SMX	Pen AP + amikacina, IMP
Pseudomonas aeruginosa	Pen AP, Cef P 3 AP, IMP, tobramicina, MER, CIP, aztreonam. En infecciones serias AP β -lactam+AGAP o CIP	Para IVU fármacos únicos generalmente eficaces Pen Ap, Cef 3 AP, cefepima, IMP, Mer, AGAP, CIP, aztreonam	Puede surgir resistencia a β - lactámicos (IMP, ceftaz) durante el tratamiento.

ESPECIES BACTERIANAS	RECOMENDADO	ALTERNATIVA	TEMBIEN EFICACES
Rhodococcus (R. equi)	(Eritromicina o IMP)+RIF	CIP variable, cepas resistentes en Sur este de Asia	Vancomicina activa in vitro pero localización intracelular de R. equi puede alterar la eficacia
Rickettsiae species	Doxiciclina	Cloramfenicol	FQ
Salmonella typhi	FQ ceftriaxona,	Cloramfenicol, amoxicilina, TMP/SMX, azitromicina (para enfermedad no complicada)	Cepas resistentes a múltiples drogas (cloramfenicol, ampicilina, TMP/SMX) son comunes en muchos países en desarrollo, se ve en inmigrantes
Serratia marcescens	Cef P 3, IMP, FQ, MER	Aztreonam, gentamicina	TC/CL, PIP/TZ
Shigella sp.	FQ o azitromicina	TMP/SMX y ampicilina (resistencia frecuente en el Medio Oriente, América latina)	
Staphylococcus aureus, sensible a meticilina	PSRP	Cef P 1, vancomicina, clindamicina	IMP, BL/BLI, FQ, Eritro, claritro, azitromicina
Staphylococcus aureus, resistente a meticilina	Vancomicina (se han aislado cepas resistentes)	Teicoplanina ^{NDE} TMP/SMX (algunas cepas resistentes)	Acido fusídico, En EUA 60% resistentes a ciprofloxacina. (Fosfomicina+rifampicina), novobiocina
Staphylococcus epidermidis	(Vancomicina+RIF) por 6 semanas, + gentamicina por 14 días	Vancomicina+RIF	Cefalotina o PSRP si es sensible a PSRP, pero 75% son resistentes FQ
Stenotrophomonas (Xanthomonas, Pseudomonas) maltophilia	TMP/SMX	TC/CL, (aztreonam+ TC/CL)	Minociclina, doxiciclina, ceftazidima (in vitro sinergia de TC/CL+ TMP/SMX y TC/CL+CIP)
Streptobacillus moniliformis	Penicilina G o doxi	Eritro, clindamicina	
Streptococcus, anaeróbico (Peptostreptococcus)	Penicilina G	Clindamicina	Eritromicina, Doxi, vancomicina

ESPECIES BACTERIANAS	RECOMENDADO	ALTERNATIVA	TEMBIEN EFICACES
Streptococcus pneumoniae sensible a penicilina	Penicilina G	Múltiples agentes eficaces, p Ej, amoxicilina	Para infecciones no meningéas Cef P3/S IMP, MER, ⁴
Resistente a penicilina	(Vancomicina±RIF) o (levo, spar, o trova)		Para infecciones no meningéas Cef P ¼, IMP, MER
Streptococcus pyogenes, Grupos A, B, C, G, F, Strep milleri (constellatus, intermedius, anginosus)	Penicilina G o V (algunos agregan genamicina en infecciones severas con Strep Grupo B)	Todos los β-láctamicos, eritromicina, azitromicina, diritromicina, claritromicina	En francia, Finlandia y Japón, resistencia a los macrólidos >50% pero ↓ en Japón a <1%.
Vibrio cholerae	Doxiciclina, FQ	TMP/SMX	Cepa 0139 resistente a TMP/SMX
Vibrio parahemolyticus	Tx antibiótico no ↓ el curso		Sensible in vitro a FQ, doxiciclina
Vibrio vulnificus, Alginolyticus, damsela	Doxiciclina ± ceflaz	Cefotaxima, FQ	AGAP en combinación con ceflaz eficaz
Yersinia enterocolitica	TMP/SMX o FQ	Cef P 3 o AGAP	
Yersinia pestis (peste)	Gentamicina	Cloramfenicol o doxiciclina	Sensible a FQ <i>in vitro</i>

¹ Temprana: doxiciclina, amoxicilina, cefuroxima, claritromicina, azitromicina. Carditis, ceftriaxona. Parálisis facial, doxiciclina, amoxicilina. Meningitis, ceftriaxona. Artritis; doxiciclina, aminofilina ² Resistentes a penicilina, AM/SB + gentamicina, Resistentes a PenG/ampicilina, vancomicina+gentamicina. Resistentes a vancomicina; intentar con quinupristina+dalfopristina o linezolina ³. Omeprazol+claritromicina

⁴ Resistencia cruzada a Eritromicina, tetraciclina, cloramfenicol y TMP/SMX. Hasta ahora no hay resistencia a vancomicina, la resistencia a RIF es rara. También activos in vitro; levofloxacino, trovafloxacino, esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino. Informes de incremento de resistencia a FQ. El 60-80% de las cepas son sensibles a clindamicina. Penetración baja y errática de vancomicina en ICR

AM/CL: Amoxicilina clavulanato, Amox amoxicilina, AMP ampicilina; AM/SB: ampicilina sulbactam, AGAP: aminoglucósidos antipseudomonas, Pen AP: penicilinas antipseudomonas, Azitro: azitromicina, BL/BLI: β-lactámico/inhibidor de β-lactamasa (AM/CL, TC/CL, AM/SB, PIP/TZ), Cefla ceflazidima; CIP: ciprofloxacina; Claritro: claritromicina, gupo DOT: *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaotaomicron*; Doxi: doxiciclina, FQ: fluoroquinolonas IMP: imipenem+cilastatina; MER: meropenem; Cef P: cefalosporinas parenterales, PIP/TZ: piperacilina-tazobactam, PSRP: penicilinas sintéticas resistentes a penicilinas, TC/CL: ticarciclina clavulanato; TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol, NDE No disponible en E U

8. REFERENCIAS

1. Navarrete S. Avila G. Médina F. et al. Vigilancia y costos relacionados con la prescripción de antimicrobianos en un hospital pediátrico. *Gac Med Mex.* 1999;135(4).
2. Intercon. Manual de prescripción racional de fármacos. Universidad Autónoma de Madrid. Ed. Edimusa. España. 2000. pp. 36-38
3. Flores Jesús. Farmacología Humana. Ed. Masson-Salvat. España. 1996.
4. Pelta R, Vivas E. Reacciones adversas Medicamentosas. Valoración Clínica. Ed. Díaz Santos. España. 1992
5. Velasco A. Velásquez Farmacología. Ed. Interamericana McGraw Hill. España. 1996.
6. Goodman & Guilman. Bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. McGraw-Hill. 1996. Vol II. pp 1095-1188.
7. Ian Phillips. Aminoglicosides. *The lancet.* 1982. pp. 311-315
8. AHFS DRUG INFORMATION. American hospital formulary Service. Ed. Mcevoy G. U.S.A. 1992. 2361 pp.
9. Swan SK, Aminoglycoside nephrotoxicity. *Seminars in Nephrology.* 1997; 17 (1);27-33
10. Holt DE. The role of nitro-reduction and nitric oxide in the toxicity of chloramphenicol. *Human & Experimental Toxicology.* 1999;18: 111-118
11. USP-DI. Drug information for the health care professional. Vol I, 15th ed. U.S.A. 1995
12. Andride V. The future of the quinolones. *Drugs.* 1999;58:Supp. 2;1-4
13. Arreola M.A. et al. ¿Son las quinolonas antibióticos de primera elección?. *Medicina Interna de México.* 1999;15(1);25-33
14. Hooper D. Mode of action of fluoroquinolones. *Drugs.* 1999;supp. 2;11-18
15. Piddock L. Mechanisms of fluoroquinolones resistance: An update 1994-1998. *Drugs.* 1999;58:Supp. 2;11-18
16. Waterson JA. Halmagyi GM. Unilateral vestibulotoxicity due to systemic gentamicin therapy. *Acta Oto-Laryngologica.* 1998. 118(4): 474-8
17. De la Rosa-Galv3ez A, Jauregui K, Hern3andez M. Aminogluc3osidos, su efecto otot3xico. *Gaceta M3dica Mexicana,* 1998;134 (6);705-711
18. McCracken GH. Aminoglycoside toxicity in infants and children. *The American Journal of Medicine.* 1986; 80 (suppl 6B);172-177

19. Peterson DL, Robson JM, Wagener MM. Risk factors for toxicity in alderly patiens given aminoglycosides oncedaily. *Journal of general Internal Medicine*. 1998. 13 (11): 735-9
20. Riggs LC, Shofner WP, Shah AR, et al.. Ototoxicity resulting from combinated administratión of metronidazole and gentamicin. *American Journal of Otolgy*. 1999. 20(4): 430-4.
21. López Juárez Lucia. *Vademecum de medicamentos antiinfecciosos*. PLM. México. 1999. 320 Pp.
22. Hammet CA, Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. *Clinical Chemistry*. 1998;44(5);1129-1140
23. Ryback MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen in rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 1999. 43(7): 1549-55
24. Holt DE, Ryder TA. The mielotoxicity of chloramphenicol: in vitro and in vivo studies. *Human & Experimental Toxicology*. 1997;6:570-576.
25. Fraunfelder FT, Morgan R. Blood dyscrasias and topical ophtalmic chloramphenicol. *American Journal of ophthalmology*. 1998; 115: 812-3
26. Fraunfelder FT, Grovfer G. Fatal aplastic anemia following topical administration of ophtalmic chloramphenicol. *American Journal of ophthalmology*. 1982;93: 356-360
27. LeCoz CJ, Santinelli F. Facial contact dermatitis from chloramphenicol with cross-sensitivity to thianphenicol. 1998;38(2);108-109
28. Donna M. Walsh, JB. Use of chloramphenicol as topical eye medication: time to cry halt? *British Medical Journal*. 1995;310(6989);1217-8
29. Smith AG. Drug-induced disorders of hair and nails. *Adverse Drug Reaction Bulletin*. 1995. Núm. 173; 658
30. McGhee CN. Windespread ocular use of topical chloramphenicol: is there justifiable concern regardin idiosyncratic aplastic anaemia?. *The British Journal of ophthalmology*. 1996;80(2);182-184
31. Ullah R et al. Oesophageal ulceratión caused by doxycycline. An unusual complication. *The journal of Laryngology & Otolgy*. 2000;114;467-468
32. McKenna BE, Lamey PJ, Kennedy JG, Bateson J. Minocycline-induced staining of the adult permanent dentition. *Dental Update*. 1999;26(4):160-2

33. Bjorson E, Lindeberg J, Olsson R. Liver reactions to oral low-dose tetracyclines. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1997; 32(4):390-5.
34. Shapiro LE, Knowles SR, Shear NH. Comparative safety of tetracycline, minocycline, and doxycycline. *Archives of Dermatology*. 1997;133(10):1224-30
35. Yong CK, Prenville J, Peacock DL. An unusual presentation of doxycycline-induced photosensitivity. *Paediatrics*. 2000;106(1):E13
36. Yap LM, Foley PA, Crouch RB. Drug Induced solar urticaria due to tetracycline. *Australasian Journal of Dermatology*. 2000;41(3):181-4
37. Bihorac A, Ozener C, Akoglu E. Tetracycline-induced pseudomotor cerebri. *Journal of AAPOS. American Association of Paediatric Ophthalmology & Strabismus*. 1999;3(1):53-7
38. Naranjan L, Lam GC. Tetracycline-induced benign intracranial hypertension. *Journal of Paediatrics & Child Health*. 2000;36(1):82-3
39. Chiu AM, Chuenkongkaew WL, Cornblath WT, et al. Minocycline treatment and pseudotumor cerebri syndrome. *American Journal of Ophthalmology*. 1998;126(1):116-21
40. Thorsten Menzel J, Domschke W. Minocycline and fulminant hepatic failure necessitating liver transplantation. *American Journal of Gastroenterology*. 2000;5(2):560-561
41. Colmegna I, Perandones CE, Chaves JG. Minocycline induced lupus and autoimmune hepatitis. *Journal of Rheumatology*. 2000; 27(6):1567-8
42. Sant'Ambrogio S, Connelly J, DiMaio D. Minocycline pigmentation of heart valves. *Cardiovascular Pathology*. 1999;8(6):329-32.
43. Eisen D. Minocycline-induced oral hyperpigmentation. *Lancet*. 1997;349(9049):400
44. Riley TV, Golledge CL. Clindamycin and pseudomembranous colitis. *Lancet*. 1995;346(8975):639
45. Garcia R, Galindo PA, Feo F, Gomez E, Fernandez F. Delayed allergic reactions to amoxicillin and clindamycin. *Contact Dermatitis*. 1996;35(2):116-7
46. Mazur, Nili MD; Greenberger, Paul A MD; Regalado. Clindamycin hypersensitivity appears to be rare. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. 1999; 82(5); 443-445
47. Best JA, Marashi AH. Neuromuscular blockade after clindamycin administration: a case report. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 1999;57(5):600-33

48. Gabel A, Schymik G, Mehmel HC. Ventricular fibrillation due to long QT syndrome probably caused by clindamycin. *American Journal of Cardiology*. 1999; 83(5):813-5, A11
49. DeGirolami P, Baltch AL, Rafferty ME, Pear SM, Gerding DN. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(22):1645-51
50. Lazarczyk DA, Duffy MC. Erythromycin-Induced Primary Biliary Cirrosis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2000. 45(6):1115-1118
51. Kruppa A, Scharffetter-Kochanek K, Krieg T, Hunzelmann N. Immediate reaction to roxithromycin and prick test cross-sensitization to erythromycin and clarithromycin. *Dermatology*. 1998;196(3):335-6
52. Tanaka M, et al. Agranulocytosis induced by macrolide antibiotics. *American Journal of Hematology*. 1995; 48(2):133
53. Williams DA. Stevens-Johnson syndrome after erythromycin therapy while deployed at sea. *Military Medicine*. 2000;165(8): 636-7
54. Goldberg EI. Henoch-Schölein purpura induced by clarithromycin. *International Journal of Dermatology*. 1999;38:700-711
55. Igea JM. Hypersensitivity reaction to clarithromycin. *Allergy*. 1998;53:107-108
56. Ding SL, Bailey RR. Acute interstitial nephritis and acute renal failure following erythromycin treatment: case report. *New Zealand Medical Journal*. 1996;109(1028):322
57. Drici MD. Cardiac actions of erythromycin: influence of female sex. *JAMA*. 1998;280(20):1774-6,
58. Karam B. Ergotism precipitated by erythromycin: a rare case of vasospasm. *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery*. 2000;19(1):96-8
59. Tange RA. Adverse effects of drugs on the function of the inner ear. *Adverse Drug Reaction Bulletin*. 1997;186:708
60. Brown GR. Erythromycin-induced hypotension. *Annals of Pharmacotherapy*. 1995;29(9):934-5
61. Fang CC, et al. Erythromycin-induced acute pancreatitis. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology*. 1996; 34(1):93-5
62. Dawn G, et al. Nail pigmentation due to roxithromycin. *Dermatology*. 1995;191:342-343
63. Principi N. Comparative Tolerability of Erythromycin and newer macrolide antibacterials in paediatric patients. *Drug Safety*. 1999;20(1):25

64. Honein MA: Paulozzi LJ, Infantile hypertrophic pyloric stenosis after pertussis prophylaxis with erythromycin: *The Lancet* 1999;354:2101-05
65. Tonikata N. et al. Hallucinations after a therapeutic dose of benzodiazepine hypnotics with co-administration of erythromycin. *Psychiatry & Clinical Neurosciences*. 1996;50(6):337-9
66. Cohen LG. et al. Erythromycin-induced clozapine toxic reaction. *Archives of Internal Medicine*. 1996;156(6):675-677
67. Howard KB: Azithromycin versus erythromycin for CAP. A cost minimization analysis. *American Journal Health System Pharmacy*. 1999;56;1521-1523.
68. Periti P. Mazzei T. Mini E. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Effects of age and various pathophysiological states. *Clin Pharmacokin*. 1989;16;193-214
69. Cohn DL. et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients: Excess mortality associated with high-dose; Clarithromycin. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29;125-133
70. Uhari Matti. et al. Adverse reactions in children during long term antimicrobial therapy. *The Pediatric Infectious disease Journal*. 1996;15(5);404-8
71. Holmberg L. et al. Adverse reactions to nitrofurantoin. *The American Journal of Medicine*. 1980;69;733-738
72. Reinhart Harald. Combined nitrofurantoin toxicity to liver and lung. *Gastroenterology*. 1992;102;1396-1399
73. Sharp J. et al. Chronic active hepatitis and severe hepatic necrosis associated with nitrofurantoin. *Annals of Internal Medicine*. 1980;92;14-19
74. Kahn Susan, Acute interstitial nephritis associated with nitrofurantoin. *The Lancet*. 1996;348;1177-1178
75. Ibañez H. et al. Crystalline retinopathy associated with long-term nitrofurantoin therapy. *Archives of Ophthalmology* 1994;112;304-306
76. Wasserman B. et al. Ocular myasthenia and nitrofurantoin. *American Journal of Ophthalmology*. 2000;130(4);531-32
77. Christophe J. Pancreatitis induced by nitrofurantoin *Gut*. 1994;35;712-13
78. Lipsky B. et al. Fluoroquinolone toxicity profiles; a review focusing on newer agents. *Clin. Infect. Dis*. 1999;28;352-64
79. Stahlman Ralf. et al. Toxicity of quinolones. *Drugs* 1999;supp. 2;37-42

80. Domagala J.M. Structure-activity and structure-side-effect relationship for microbial chemotherapy. 1994;33:685-706
81. Stahlman. et al. Safety profile of grepafloxacin as compared with other fluoroquinolones. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1997; 40 supp. A; 83-92
82. Pierfitte C. et al. Tendon disorders with fluoroquinolones. Therapy. 1996;51;419-20
83. Davies B.I. Drug interactions with quinolones. Reviews of Infectious Diseases. 1989;4(5);1083-1090
84. Lomaestro BM. Therapeutic interchange of fluoroquinolones at a Medical Center. American Journal of Health System Pharmacy. 2001; 58:904-907
85. Grosset J. et al. Adverse effects of rifampin. Reviews of Infectious Diseases. 1983;5(supp 3):S440-46
86. Chan C. Adverse Drug Reactions and outcome of elderly patients on antituberculosis chemotherapy with and without rifampicin. Journal of Medicine. 1995;26(1);43-50
87. Martinez Eduardo. et al. Hypersensitivity Reactions to Rifampin. Medicine. 1999;78(6);361-69
88. Matsui Doreen. et al. Predictive value of oral sulfonamide challenge for adverse reactions. The Pediatric Infectious Disease Journal. 1997;16(11);1084-1085
89. Shear N.H. et al. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. Annals of Internal Medicine. 1994;105:179-184
90. Jick Hershel. Adverse reactions to Trimethoprim-Sulfamethoxazole in hospitalized patients. Reviews of Infectious diseases; 1992;4(2):426-428
91. Gordin Fred. et al. Adverse reactions to Trimethoprim-Sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Annals of Internal Medicine. 1984;100:495-499
92. Lee Belle. The hydroxylamine of sulfamethoxazole and adverse reactions in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1994;56(2);184-189
93. Hughes WT. Monodrug efficacies of Sulfonamides in prophylaxis for *P. carinii* pneumonia. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1996; 40(4);962-965
94. Czachor JS. Antibiotic troubleshooting in Primary Care. Hospital Practice. 1999;May; 95-101

95. Sande M, Moellering R. Guía de tratamiento antibacteriano. Sanford guide. México. 2000. pp 61-64
96. Nightingale S. Trovafloxacin public health advisory. JAMA. 1999;282(1):19 Letter.