

336427

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MEXICO
CAMPUS CHAPULTEPEC



ESCUELA DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
INCORPORADO A LA UNAM

ESTUDIO DE FARMACOS ANTIMICROBIANOS MAS
USADOS A NIVEL NACIONAL E INTERNACIONAL Y
SU ADMINISTRACION EN LOS PADECIMIENTOS
MAS COMUNES

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
PRESENTA

DANIEL FERMAN GONZALEZ

DIRECTORA DE TESIS:
QFB. ESPERANZA HERNANDEZ KOELIG

MEXICO, D.F.

2004



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Daniel Ferman
Gonzalez

FECHA: 19-02-04

FIRMA: Daniel Ferman Gonzalez

A mis Padres

Por su apoyo, confianza y valiosas enseñanzas que me han brindado, para compartir juntos esta meta. Con todo mi cariño y gratitud Daniel Ferman Gonzalez.

A mi Asesora y al Honorable Jurado.

Por compartir sus conocimientos para la realización de esta tesis.

INDICE

Introducción	
Objetivos	
Capítulo I	
Antecedentes Históricos	3
Capítulo II	
Antimicrobianos Más Usados	11
2.1 Sulfonamidas	13
a) Estructura	
b) Farmacocinética y Farmacodinamia	
2.2 Cefalosporinas	18
a) Estructura	
b) Farmacocinética y Farmacodinamia	
2.3 Penicilinas	23
a) Estructura	
b) Farmacocinética y Farmacodinamia	
2.4 Tetraciclinas	29
a) Estructura	
b) Farmacocinética y Farmacodinamia	
Capítulo III	
Selectividad del Antibiótico y su Administración	34
a) Mecanismos	
b) Alteraciones	
c) Resistencia	
d) Factores de selección desde el punto de vista clínico	
e) Clasificación de acuerdo a su acción	
3.1 En Padecimientos Infecciosos por Microorganismos grampositivos	41
a) Cefalosporinas	
b) Sulfonamidas	
3.2 En Padecimientos Infecciosos por Microorganismos gramnegativos	46
a) Aminoglucosidos	
b) Tetraciclinas	
Capítulo IV	
Bases Clínicas y Estadística	55
a) Panorama Actualizado	
b) Penicilinas	
c) Cefalosporinas	
d) Sulfas	
e) Tetraciclinas	
f) Panorama internacional	
g) Nuevos antibióticos	
Conclusiones	81
Bibliografía	82

OBJETIVO GENERAL.

Investigar los fármacos antimicrobianos más usados en México para el tratamiento de infecciones provocadas por diversos agentes patógenos.

OBJETIVOS PARTICULARES.

1) Establecer una relación del uso de los diversos antimicrobianos, con base en la incidencia de los diversos padecimientos que más aquejan a la población mexicana en los últimos años.

2) Determinar la relación con otros países, para establecer un conocimiento **general** del uso de los antimicrobianos a nivel mundial.

INTRODUCCION.

En la actualidad el uso indiscriminado de los antibióticos, ha causado una **resistencia** en los diversos microorganismos productores de infecciones que atacan al **ser humano**: haciendo cada vez más difícil la lucha por combatir una **enfermedad** infecciosa. Por ello, un solo antimicrobiano no es suficiente para combatir una infección y se tiene que recurrir al uso combinado de uno o más.

Con la finalidad de acabar con este uso indiscriminado, en el presente trabajo se establece un estudio de las características químicas, farmacológicas y microbiológicas de los diversos antimicrobianos usados con más frecuencia para combatir dichas infecciones: para establecer un **parámetro** en base a **sus** características y el espectro que estos tengan para combatir a los microorganismos patógenos.

Se establece un criterio de selección en base a las características generales de un antimicrobiano como son:

- Actividad antimicrobiana selectiva y eficaz.
- De preferencia bactericida, más que bacteriostático.
- Las bacterias no deben adquirir resistencia contra el antimicrobiano.
- Su eficacia antimicrobiana no debe reducirse notablemente por la acción de los líquidos orgánicos, exudados, proteínas plasmáticas y enzimas.
- La absorción, distribución, destino y eliminación deben ser tales que **permitan** alcanzar rápidamente y mantener por largo tiempo concentraciones bactericidas en la sangre, tejidos y líquidos orgánicos.

Así como, en base al espectro de cada grupo de antimicrobianos y a su toxicidad, establecer cuales pueden ser los más apropiados a usarse contra las diversas bacterias patógenas y en una infección en general.

En los capitulos posteriores, se desglosan las características generales de aquellos antimicrobianos más usados.

Una vez que se conocen las características, se establecen los usos de los mismos en infecciones por grampositivos y por gramnegativos, para poder concluir de manera eficaz y sencilla cuales pueden ser los más adecuados para tratar cada familia de bacterias patógenas.

CAPITULO I

ANTECEDENTES HISTORICOS.

Pasteur y Joubert fueron algunos de los primeros investigadores en reconocer el potencial clínico de productos microbianos como agentes terapéuticos y dejaron Registro sus especulaciones en 1877; ellos observaron que los bacilos del carbunco se multiplicaban con rapidez, después de inoculados en orina estéril, pero no lo hacían y pronto morían si se introducía simultáneamente en dicho líquido alguna de las bacterias comunes del aire. El mismo experimento en animales produjo resultados similares. Uno y otro investigadores comentaron el hecho de que existen mecanismos antibióticos entre las especies inferiores, incluso en mayor grado que en animales y plantas más evolucionados, y llegaron a la conclusión asombrosa de que el bacilo del carbunco podía ser administrado en gran número a un animal y no causaría en él enfermedad a condición de que al mismo tiempo se le aplicaran bacterias "habituales". Afirmaron que esta observación quizá tendría resultados esperanzadores en la terapéutica del futuro. En los últimos decenios del siglo pasado, y en los primeros años del siglo presente, se demostró que existen sustancias antimicrobianas en cultivos bacterianos, y algunas de ellas fueron sometidas a pruebas en seres humanos pero se les desechó porque resultaron demasiado tóxicas.¹

La época actual de la quimioterapia antimicrobiana, comenzó con el empleo de la sulfonamida en seres humanos en 1936. La "época de oro" de los antibióticos comenzó con la producción de penicilina en 1941, fecha en que se produjo en forma masiva dicho compuesto y se le pudo obtener para estudios limitados en seres humanos. Cuando menos 30% de todos los sujetos hospitalizados en la actualidad recibe uno o más ciclos de antibióticos, y los compuestos de esta categoría han curado millones de enfermedades que pudieron haber sido letales. Sin embargo, al mismo tiempo, dichos compuestos son algunos de los productos utilizados en forma más errónea por el médico en su práctica o incluso han sido objeto de abuso. Un resultado de su amplia utilización ha sido la aparición de microorganismos patógenos resistentes a ellos, y esto a su vez ha sido el punto de partida de la necesidad cada vez mayor de contar con nuevos fármacos. Los medicamentos de esta categoría han contribuido de manera importante a los costos cada vez mayores de la atención médica.

Como una definición podríamos decir que los antibióticos son sustancias producidas por diversas especies de microorganismos como bacterias, hongos, actinomicetos que suprimen la proliferación de otros gérmenes y al final pueden destruirlos.²

Sin embargo, con el uso común se ha ampliado el término de antibiótico de modo que incluya antibacterianos sintéticos como las sulfonamidas y las quinolonas que son sintetizadas por microbios. Se han identificado cientos de antibióticos y muchos han sido llevados a la etapa en que tienen utilidad en la terapéutica de enfermedades infecciosas. Los antibióticos muestran diferencias notables en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, así como en sus espectros antibacterianos y en sus mecanismos de acción. Los conocimientos de los mecanismos moleculares de la réplica bacteriana, de hongos y virus, han facilitado la obtención racional de compuestos que interfieren en los ciclos vitales de microorganismos.

Etimológicamente antibiótico es algo que produce la destrucción de la vida, de manera que cualquier agente mecánico, físico o químico capaz de matar sería un antibiótico, pero dicho concepto no puede ser tomado en cuenta.

Todo microorganismo que crece en un medio natural está sujeto a relaciones favorables o desfavorables debido a la presencia de otros microorganismos. Dos gérmenes asociados pueden ejercer influencia favorable uno sobre el otro – simbiosis- o desfavorable –antibiosis-; así, toda sustancia producida por un microorganismo en estas condiciones se denomina antibiótico.²

De acuerdo con el concepto de Waksman, antibiótico es una sustancia química derivada o producida por microorganismos que tienen la capacidad, en bajas concentraciones, de inhibir el crecimiento o de matar bacterias y otros microorganismos, aunque algunos antibióticos producidos actualmente por síntesis, no invalidan dicha definición.

Algunos antibióticos son bactericidas, matan los microorganismos, destruyen las bacterias haciendo fácil su eliminación con ayuda de las defensas orgánicas. Si se emplean fármacos bacteriostáticos, que detienen el crecimiento de los microorganismos, la curación depende sobre todo de las defensas del organismo, de manera que si dichas defensas son insuficientes o si el fármaco se interrumpe prematuramente, la población bacteriana puede aumentar de nuevo y producirse una recaída.

De acuerdo a lo anterior podemos decir que los antibióticos son sustancias químicas producidas por microorganismos de diversas especies (bacterias, mohos y actinomicetos) los cuales reprimen la proliferación de otros microorganismos y en muchos casos los destruyen.³

La mayoría de los antibióticos actúan sobre sistemas enzimáticos que rigen importantes funciones vitales de las bacterias, las principales acciones antibacterianas de los antibióticos son 5:

- Síntesis de la pared celular.
- Funcionamiento de la membrana citoplasmática.
- Síntesis de proteínas.
- Funcionamiento de los ácidos nucleicos.
- Metabolismo intermediario por antagonismo.

Anteriormente se han dado nociones generales sobre la resistencia microbiana a los agentes quimioterápicos y se han esbozado los mecanismos principales de la misma.

Debe señalarse que la resistencia que se considera es la adquirida o verdadera, no la falta de susceptibilidad, mal llamada "resistencia natural" que muestran ciertos microorganismos a los antibióticos, por ejemplo el *Mycobacterium tuberculosis*, que no es susceptible a la penicilina. En el panorama actual la resistencia bacteriana se debe esencialmente a factores genéticos.

Por métodos estadísticos y genéticos se ha demostrado que la resistencia bacteriana se debe a un cambio genético –mutación- producido por azar y generalmente transmitido por herencia y que aparece espontáneamente en una población heterogénea.³

Así, la resistencia del *Staphylococcus aureus* o estafilococo a la penicilina se debe a la aparición espontánea de microorganismos resistentes, mutantes que entonces son favorecidos por selección, y al destruirse los gérmenes sensibles quedan aquellos, que desarrollan una cepa resistente a la penicilina.⁴

El año 1935 fue importante para la quimioterapia de las enfermedades bacterianas sistemáticas. Puesto que se descubrieron compuestos producidos por microorganismos (antibióticos) que inhiben el crecimiento de otros.

La continua búsqueda de fármacos antimicrobianos menos tóxicos condujo a antibióticos más modernos, de muchas clases, como por ejemplo; las penicilinas sintéticas, las cefalosporinas y las quinolinas.

El uso adecuado de gran número de antimicrobianos eficaces exige que se tomen en cuenta factores primordiales como el espectro del fármaco, su toxicidad, su metabolismo y su excreción.

El espectro antimicrobiano se refiere al espectro de actividad de un compuesto. Un fármaco de amplio espectro antimicrobiano puede afectar a una gran variedad de microorganismos, que suele abarcar a bacterias grampositivas y gramnegativas.

La actividad antimicrobiana o bacteriostática de un agente quimioterapéutico se suele expresar con la concentración más baja a la que el fármaco inhibe la multiplicación de los microorganismos sensibles.⁵

La actividad bactericida se refiere a la capacidad de destruir microorganismos, expresada como concentración bactericida mínima.

Las sustancias antibacterianas, como las penicilinas que se unen a proteínas en la pared microbiana para alterar su síntesis o función, suelen ser bactericidas. En cambio, los fármacos como las tetraciclinas, que inhiben la síntesis proteica al fijarse a los puntos de unión ribosómicos, no matan y son bacteriostáticos.

Los antimicrobianos en medicina se utilizan con tanta libertad y en tan **variadas** situaciones clínicas, no siempre justificadas, que es necesario racionalizar con **cierto** criterio la anarquía existente.

Un hecho fundamental es el abuso que se hace de los antimicrobianos, **sobre todo** para procesos que no tienen una base infecciosa. Lo anterior ha **provocado** alteraciones en el equilibrio de las floras, aparición de cepas resistentes, **selección** de clonas bacterianas que emergen como "nuevos" **gérmenes patógenos, muchos** de los cuales fueron con anterioridad considerados como parte de la flora normal y que en la actualidad representan el mayor problema clínico.⁵

Es una realidad que la limitación del uso indiscriminado de antimicrobianos contribuye a evitar las súper infecciones, reduce el tiempo en que el paciente es portador de algunos gérmenes, sobretodo enterobacterias y es una barrera a las infecciones cruzadas y a los fenómenos colaterales derivados del abuso.

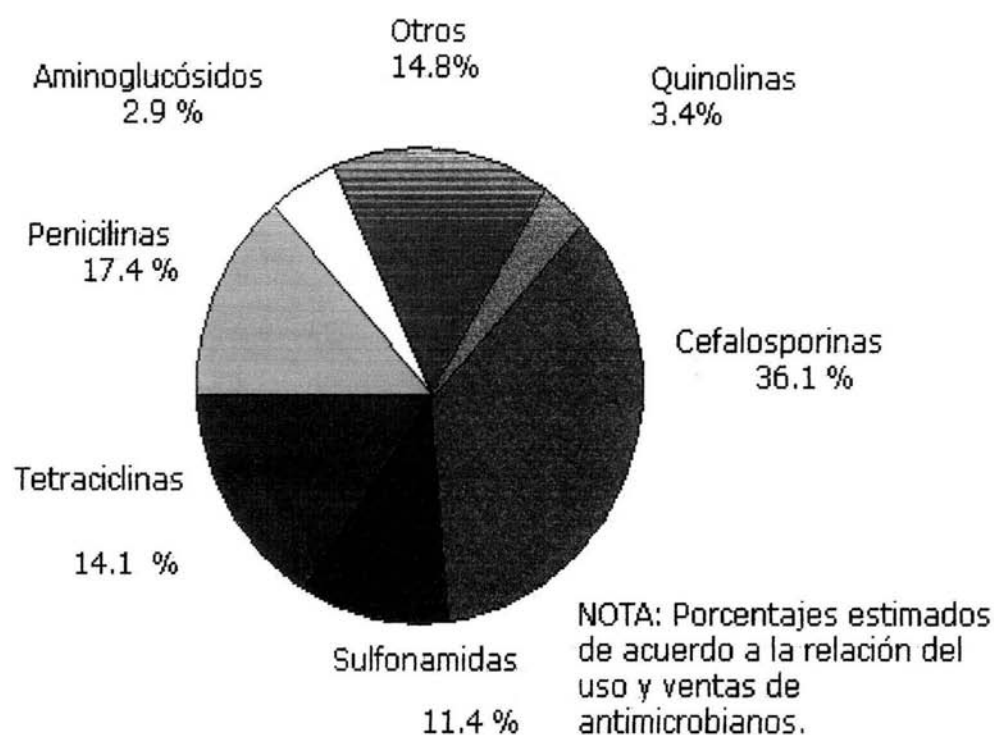
CAPITULO II

ANTIMICROBIANOS MÁS USADOS.

En el mercado internacional de antimicrobianos se estimó que en 1995 a nivel mundial, se tuvo una venta de antimicrobianos que rebasó los 20 billones de dólares. Ciertamente que hay un gran número de diferentes antimicrobianos que se venden en el mercado: sin embargo, hay solo seis clases mayores (figura 1), la mayoría de los demás grupos que se comercializan, son análogos de alguna de las clases químicas mencionadas.⁶

Las cantidades tan enormes de consumo humano, no se han acompañado de la solución de problemas infecciosos en general, sino por el contrario, son responsables de la selección de clonas bacterianas que desarrollan diversos mecanismos de resistencia.⁶

VENTAS DE ANTIMICROBIANOS A NIVEL MUNDIAL (1995)



Gráfica 1

2.1 SULFONAMIDAS.

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

La considerable importancia de su descubrimiento y su posterior uso a gran escala para la medicina y la salud pública se reflejó rápidamente en la declinación de la mortalidad y morbilidad en las enfermedades infecciosas tratables.

Antes del uso generalizado de la penicilina, las sulfonamidas eran la base de la quimioterapia antibacteriana. Aunque el advenimiento de los antibióticos ha disminuido la utilización de las sulfonamidas, las mismas siguen ocupando un lugar importante, aunque relativamente pequeño, en el arsenal terapéutico del médico. Sin embargo, la introducción a mediados de la década de 1970, de la combinación de trimetoprima y sulfametoxazol ha determinado un aumento del uso de las sulfonamidas por el tratamiento de las infecciones microbianas específicas.⁷

El término sulfonamida se emplea como nombre genérico para los derivados de la paraaminobenzenosulfonamida (sulfanilamida). Más de 5400 sustancias congéneres se sintetizaron y se estudiaron en la década que le siguió el descubrimiento de la sulfanilamida, pero menos de 20 han alcanzado alguna importancia terapéutica.

Aunque la sulfonamida fue preparada por primera vez en 1908 por Gelmo durante investigaciones sobre azo colorantes, pasó un cuarto de siglo antes de que se usara en infecciones bacterianas humanas.

En Francia los Tréfouel, Nitti y Bovet, 1935; trabajando en el instituto Pasteur, Paris publicaron poco después su importante comprobación de que en los tejidos el enlace azo se dividía y el PRONTOSIL daba paraaminobenzenosulfonamida, al que consideraron el componente quimioterápico de la molécula.

Posteriormente se sintetizó un gran número de derivados de la sulfanilamida; muchos se han probado para evaluar su utilidad clínica en diferentes enfermedades bacterianas.

Las fórmulas estructurales de las sulfonamidas, en su mayoría son relativamente insolubles en agua, pero sus sales de sodio son hidrosolubles.⁸

a) Estructura.

Las concentraciones de sulfonamidas en líquidos corporales se determinan por técnicas químicas, y no por análisis biológico; este último se utiliza para casi todos los antibióticos.

El número de sulfonamidas es tan grande, y la relación estructura-actividad son tan complejos que sólo se mostrará el principal. Los prerequisites estructurales mínimos de la acción antibacteriana están todos encamados en la misma sulfanilamida. El grupo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ no es esencial como tal, pero el aspecto importante es que el azufre está unido directamente al anillo de benceno.

El grupo en posición para- NH_2 en el anillo aromático es esencial y sólo puede remplazarse con radicales que puedan convertirse en los tejidos en un grupo amino libre.

Las sulfonamidas tienen gran variedad de actividad antimicrobiana contra microorganismos grampositivos y gramnegativos. Con pocas excepciones, hay correlación directa entre su eficacia *in vitro* e *in vivo*.⁹



**ESTRUCTURA BASE DE LAS
SULFONAMIDAS**

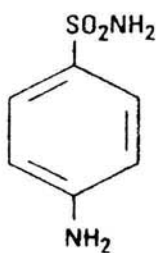
Figura 2.

b) Farmacocinética y Farmacodinamia.

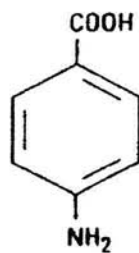
Las sulfonamidas pueden ser divididas en tres grupos: 1) oral, absorbible; 2) oral, no absorbible; 3) tópica. Las sales de sodio de las sulfonamidas en dextrosa en agua a 5% pueden ser administradas por vía intravenosa, pero con excepción de la combinación de sulfametoxazol-trimetoprima, rara vez son utilizados. Las sulfonamidas orales, absorbibles pueden ser clasificadas como de acción corta, media o prolongada, basándose en sus vidas medias. Son absorbidas del estómago y del intestino delgado y distribuidas a todos los tejidos y líquidos orgánicos (incluyendo el SNC y el LCR), placenta y feto. Las sulfonamidas absorbidas se unen a las proteínas del plasma, variando en una extensión que va de 20 a más de 90%; las concentraciones terapéuticas van de un rango de 40 a 100 µg/mL de sangre; las concentraciones sanguíneas máximas generalmente se producen de 2 a 6 horas después de la administración oral.

Una parte del fármaco absorbido es acetilado o glucuronidado en el hígado. Las sulfonamidas y sus metabolitos inactivados son excretados en la orina, principalmente por filtración glomerular. En insuficiencia renal importante, la dosis de la sulfonamida debe disminuirse.¹⁰

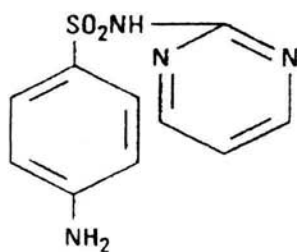
Ejemplos de Sulfonamidas.



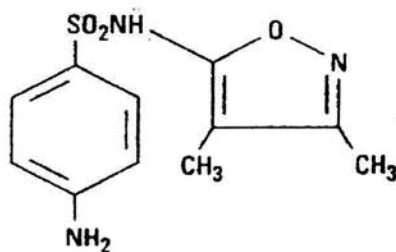
Sulfanilamida



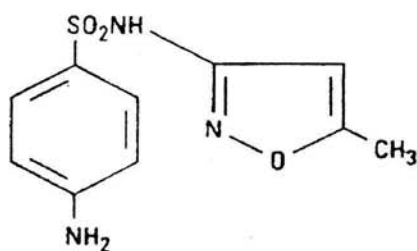
Ácido p-aminobenzoico (PABA)



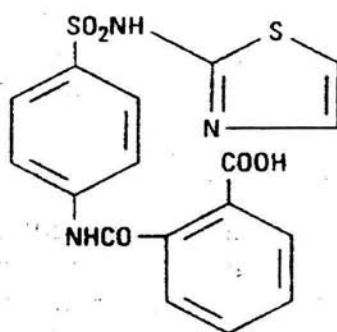
Sulfadiazina



Sulfisoxazol



Sulfametoxazol



**Sulfatalidina
(ftalilsulfatiazol)**

2.2 CEFALOSPORINAS.

Los fármacos que se mencionan pueden dividirse en tres grupos, los que tienen acción como las ampicilinas y fármacos con acción antimicrobiana especial. En los últimos años han aparecido un sin número de variantes del grupo de las cefalosporinas, sin embargo, este aumento de “nuevas” sales no ha conducido a una mayor especificidad terapéutica ni a resolver ningún problema de la patología infecciosa. Por el contrario, es un hecho el cúmulo de confusiones y falsa seguridad en base al desconocimiento de cada una de ellas.

a) Estructura.

Hablar de las cefalosporinas en función de su generación, es justificar el cambio en la molécula para responder a una necesidad clínica. En general, los cambios han aportado: resistencia a la hidrólisis por las beta-lactamasas; mejores concentraciones séncas y en el sitio de infección, mayor vida media; mayor espectro antimicrobiano, así como posición específica para problemas clínicos específicos.

Primera generación: Cefalotina, cefaloridina, cefalexina, cefadroxil, cefradina, cefazolina, cefapirina. Estos fármacos se utilizan contra bacterias grampositivas y son excelentes contra *S. aureus*. Su espectro contra bacterias gramnegativas es estrecho.¹¹

Segunda generación: Cefaclor, cefprozil, cefuroxima, loracarbef, cefmetazol, cefonicid, cefotetan, cefetamet. Esta generación amplía su acción contra bacterias gramnegativas, son menos eficientes en contra de las bacterias grampositivas.

Tercera generación: Parenterales, Cefotaxima, cefoperazona, ceftriaxona, cefdzima, cefpodoxima, cefdzima, cefixima, algunos son orales.

La cuarta generación son para uso en el tratamiento de infecciones graves y potencialmente mortales. Tienen diversas ventajas sobre las cefalosporinas de la tercera generación y estas se relacionan con su modo específico de acción y su amplio espectro, contra bacterias gramnegativas y bacterias grampositivas; así mismo, es activa contra microorganismos multiresistentes del género *Enterobacter*. Como ejemplos de esta generación tenemos: el cefpirome y el sulfato de cefpiroma.¹²

TABLA 58-4 Cefalosporinas seleccionadas y posología

Dosis en adultos
para infección grave

Primera generación

Parenteral

Cefazolina sódica	1-2 g c6-8h
Cefalotina sódica	2 g c4h
Cefapinna sódica	2 g c4h
Cefradina	0,5-1 g c6h

Oral

Cefradoxil	0,5-1 g c12h
Monohidrato de cefalexina	0,5-1 g c6h
Cefradina	0,5-1 g c6h

Segunda generación

Parenteral

Nafato de cefamandol	2 g c4h
Cefonicida sódica	2 g c24h
Cefoxitina sódica	2 g c4h
Cefuroxima sódica	3 g c8h
Cefotetan sódico	2 g c12h

Oral

Cefaclor	0,5-1 g c8h
Cefuroxima axetil	0,25-0,5 g c12h

Tercera generación

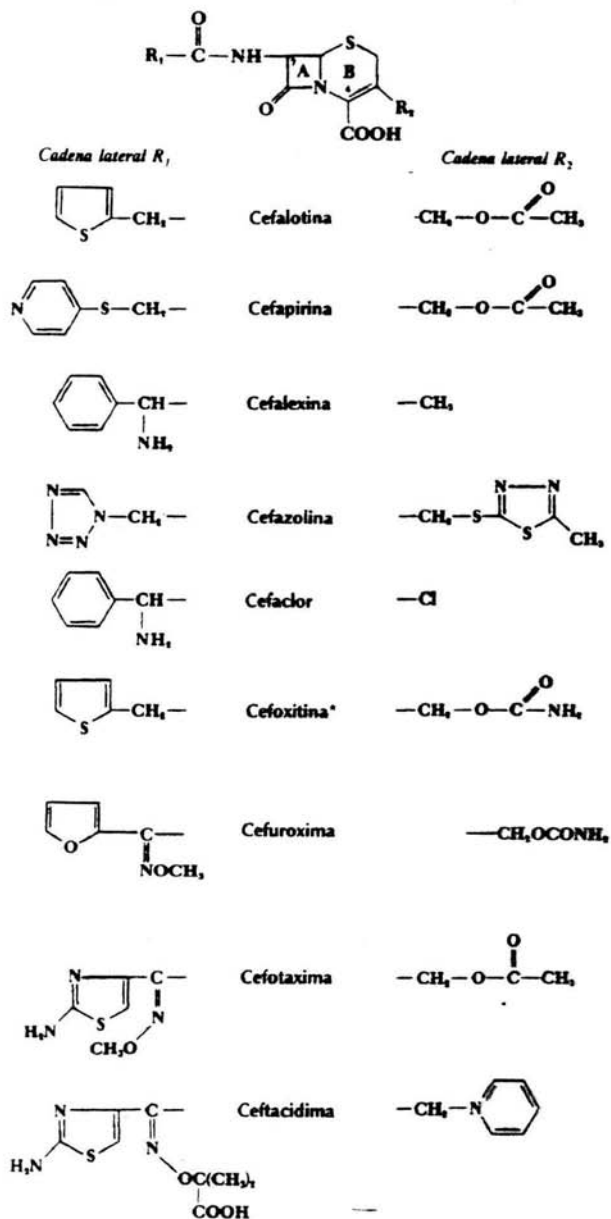
Parenteral

Cefoperazona sódica	3 g c6h
Cefotaxima sódica	2 g c4h
Ceftacidima	2 g c6h
Ceftizoxima sódica	4 g c8h
Ceftriaxona sódica	1 g c12h
Moxalactam sódico	2 g c4h

Oral

Cefixima	0,4 g c24h
----------	------------

Ejemplos de Cefalosporinas



* La cefoxitina tiene un grupo metoxi en posición 7 del anillo β -lactámico.

b) Farmacocinética y Farmacodinamia.

Las cefalosporinas de primera generación son usadas principalmente en infecciones por *S. aureus*. Aun cuando esos fármacos son resistentes a la betalactamasa, existe diferente resistencia entre cada uno de ellos.

Las cefalosponnas de la segunda generación, son producto de la modificación en el núcleo "cefem"; cefamicinas. Se diferencian de la primera generación en su mayor espectro, sobre todo de gramnegativos, los cuales mostraban resistencia a los de la primera; esto último debido a su mejor estabilidad y resistencia a algunas enzimas hidrolíticas en el espacio periplásmico.¹³ Son las cefalosporinas de la tercera generación, producto de ampliar la acción antimicrobiana y responder a la emergencia de cepas multirresistentes aisladas de pacientes hospitalizados.

Estas nuevas cefalosporinas difieren de la primera y segunda generación en lo siguiente: a) una marcada resistencia a la hidrólisis por beta-lactamasas, lo cual les confiere un acción importante en contra de bacterias gramnegativas, fundamentalmente las enterobacterias, b) concentraciones mínimas inhibitorias para cepas sensibles extraordinariamente bajas; c) aumento en la vida media sérica producto de las características farmacocinéticas, lo cual le permite sostener niveles útiles terapéuticos por más tiempo; d) habilidad para difundir a diferentes órganos, sistemas, tejidos y fundamentalmente LCR.¹³

2.3 PENICILINAS.

La penicilina es uno de los antibióticos más importantes. Su descubrimiento inicial fue en gran parte fortuito, pero su desarrollo y aplicación terapéutica representan el resultado de un programa bien planeado y ejecutado que produjo uno de los principales progresos de la terapéutica médica. Aunque muchos otros agentes antimicrobianos se han producido desde que se conoció la penicilina, todavía es un antibiótico de primer orden muy usado, y cada año se producen nuevos derivados del núcleo básico de la penicilina. Muchos de ellos poseen ventajas únicas, de modo que los miembros de este grupo de antibióticos son actualmente los fármacos de elección para gran número de enfermedades infecciosas.

La historia del descubrimiento y desarrollo de la penicilina se ha hecho del dominio público. En 1896, Ernest Duchesne, un estudiante de medicina francés, demostró la actividad antimicrobiana del *Penicillium glaucum*.

En 1928, Alexander Fleming, un bacteriólogo que ya había descubierto la lisosima, observó que un hongo que contaminaba uno de sus cultivos provocaba la lisis de las bacterias de la cercanía. El caldo donde cultivó este hongo resultó marcadamente inhibidor e incluso bactericida in Vitro para muchos microorganismos. Como el hongo pertenecía al género *Penicillium*, Fleming llamó a la sustancia bactericida penicilina.¹⁴

Una década más tarde la penicilina se desarrolló como agente terapéutico sistémico gracias a los esfuerzos de investigación brillantes y concertados de un grupo de investigadores de la Universidad de Oxford, encabezados por Florey. A partir de 1939 los trabajos de biosíntesis y extracción de penicilina de cultivos de caldo de su hongo productor, prosiguieron enérgicamente, estableciendo muchas de las propiedades químicas, físicas y farmacológicas del antibiótico. En Mayo de 1940 el material crudo entonces disponible produjo muy notable efecto terapéutico administrado por vía parenteral.

En esta etapa la penicilina cruda tenía sólo el 10% de pureza y se necesitaban casi 100 litros de caldo para obtener suficiente antibiótico para tratar a un paciente durante 24 horas.

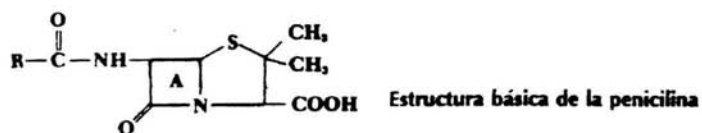
En los primeros años de su producción, toda la penicilina procedía de subcultivos de la cepa original de Fleming. La urgente necesidad de producir grandes cantidades del antibiótico durante la Segunda Guerra Mundial provocó una intensa búsqueda mundial de otras cepas. La producción del antibiótico aumentó muchas veces cultivando el moho en licor de maíz. Varias penicilinas naturales pueden producirse, según la composición química de los medios de fermentación, incluyendo las penicilinas F, X, K y G.¹⁵

a) Estructura.

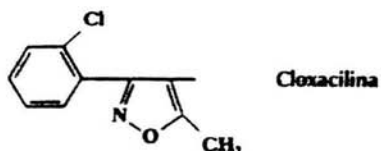
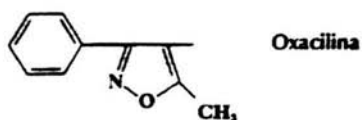
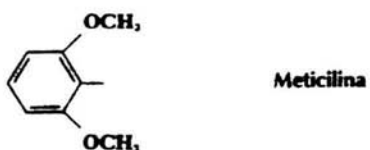
La estructura básica de las penicilinas, consiste en un anillo de tiazolidina unido a un anillo beta-lactámico al que está unida una cadena lateral. El núcleo de penicilina en si es el principal requerimiento estructural para la actividad biológica

Las penicilinas semisintéticas pueden obtenerse por la incorporación de precursores específicos a cultivos de mohos, por modificación química de las penicilinas totalmente naturales, y por síntesis a partir del ácido 6-aminopenicilánico; este último método es el más eficiente.(10)

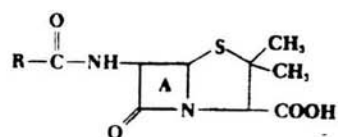
Penicilinas y derivados¹⁶



Cadena lateral R

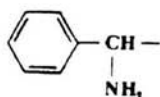


Penicilinas y algunos derivados¹⁶

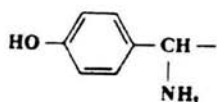


Estructura básica de la penicilina

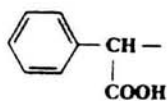
Cadena lateral R



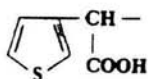
Ampicilina



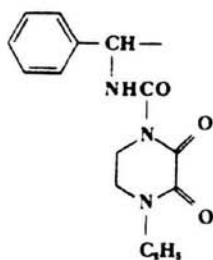
Amoxicilina



Carbenicilina



Ticarcilina



Piperacilina

TABLA 58-3 Espectro antimicrobiano y posología de penicilinas y compuestos relacionados

Penicilina	Microorganismos susceptibles	Via: posología
G	<i>Streptococcus</i> (aerobios y anaerobios)	IV: 4-10 millones U/día
	<i>Gonococcus</i>	IM: 4-8 millones U (dosis única)
V	<i>Streptococcus</i> (aerobios solamente)	PO: 250-500 mg 4 veces al día
Ampicilina	<i>Streptococcus</i> especies de <i>Haemophilus</i>	IV: 1-2 g 6 veces al día
	<i>Listeria</i> , algunos <i>Escherichia coli</i>	PO: 500 mg 4 veces al día
Amoxicilina	Igual que arriba	PO: 250-500 mg 3-4 veces al día
Nafcilina, cloxacilina, dicloxacilina	<i>Staphylococcus aureus</i>	IV: 1-2 g 4-6 veces al día PO: 1-2 g diariamente
Carbenicilina	<i>Streptococcus</i> , bacilos anaerobios (facultativos y obligados), <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Pseudomonas</i>	IV: 5 g 6 veces al día
Ticarcilina	Igual que arriba	IV: 3 g 6 veces al día
Piperacilina, mezlocilina	Igual que arriba	IV: 3-4 g 4 veces al día
Ticarcilina-clavulanato	Igual que arriba	IV: 3,1 g 4 veces al día
Ampicilina-sulbactam	Igual que arriba (excepto <i>Pseudomonas</i>)	IV: 1 g 4 veces al día
Imipenem-cilastatina	Igual que arriba	PO: 1 g 4 veces al día
Aztreonam	Gram-negativos solamente	PO: 2 g 4 veces al día

M, vía intramuscular; IV, vía intravenosa; PO, por vía oral; U, unidades.

b) Farmacocinética y farmacodinamia.

Las penicilinas se distribuyen ampliamente en los líquidos corporales después de su absorción. Las concentraciones terapéuticas se logran fácilmente en muchos tejidos y en la bilis. Solamente se han detectado pequeñas cantidades en las secreciones prostáticas, el líquido cefalorraquídeo; y es excretada por la orina.

2.4 TETRACICLINAS.

El desarrollo de las tetraciclinas antibióticas fue el resultado de una selección sistemática de muestras de suelos recogidas en muchas partes del mundo en busca de organismos productores de antibióticos. El primero de estos compuestos, la clortetraciclina, se introdujo en 1948; dos años después se conoció la oxitetraciclina. La elucidación de la estructura química de estos agentes confirmó su semejanza y sirvió de base para la aparición de un tercer miembro de este grupo, la tetraciclina, en 1952.

En 1957 se desarrolló una nueva familia de tetraciclinas, caracterizadas químicamente por la ausencia del grupo CH_3 unido al anillo, presente en las otras. Una de ellas, la demetilclortetraciclina, que luego recibió el nombre oficial de demeclociclina, se incorporó al uso general en 1959. La metaciclina, un derivado de la oxitetraciclina, se introdujo en 1961, la doxiciclina en 1966 y la minociclina en 1972.

Poco después de su desarrollo inicial, se comprobó que las tetraciclinas eran muy efectivas contra las *rickettsias*, muchas bacterias grampositivas y gramnegativas y los agentes responsables del linfogranuloma venéreo, la conjuntivitis por inclusión, por lo que se les consideró como antibiótico de amplio espectro.¹⁷

Al confirmarse su actividad antimicrobiana in Vitro, su efectividad en las infecciones experimentales y sus propiedades farmacológicas, las tetraciclinas comenzaron a usarse ampliamente en la terapéutica.

Aunque existen diferencias específicas y útiles entre las tetraciclinas usadas actualmente, en general son muy semejantes, lo cual permite describirlas como un solo y gran grupo.

La clortetraciclina y la oxitetraciclina son elaboradas por *Streptomyces aureofaciens* y *Streptomyces rimosus*, respectivamente. Los antibióticos se producen en caldo por fermentación en tanque profundo. La tetraciclina se produce semisintéticamente con clortetraciclina; también se ha producido por una cepa de *Streptomyces*.

Las tetraciclinas son derivados estrechamente análogos de la naftacenocarboxamida poli cíclica. Las bases cristalinas son compuestos ligeramente amarillos y un poco amargos; poco solubles al agua a pH 7 pero forman sales de sodio y clorhidratos solubles.

a) Estructura.

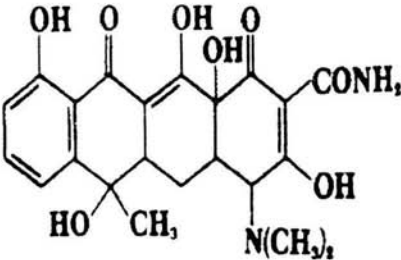
Todas las tetraciclinas tienen la estructura básica que se muestra en la figura 4.

Las tetraciclinas libres son sustancias anfotéricas cristalinas de baja solubilidad.

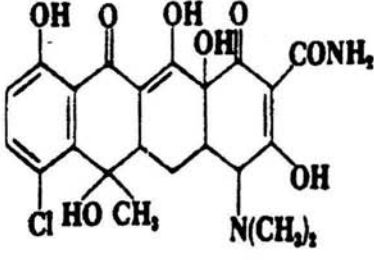
Están disponibles como clorhidratos, los cuales son más solubles; tales soluciones son ácidas con la excepción de la clortetraciclina, que es completamente estable. Las tetraciclinas quelan los iones de metales divalentes, los cuales pueden interferir con su absorción y con su actividad.

Las tetraciclinas son usadas en infecciones para grampositivas y para gramnegativas; las diferencias en eficacia clínica son menores y atribuibles principalmente a las características de la farmacocinética de absorción, distribución y eliminación de los antibióticos individuales.¹⁸

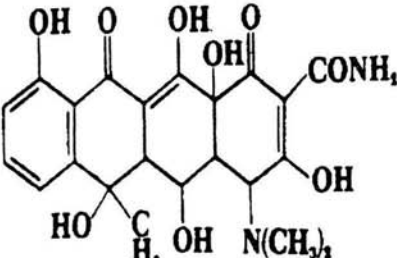
Ejemplos de Tetraciclinas¹⁹



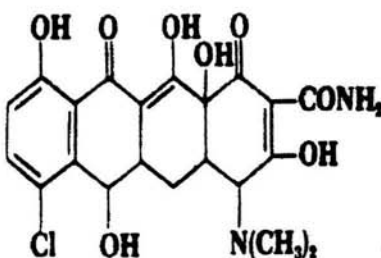
Tetraciclina



Clortetraciclina



Oxitetraciclina



Demeclociclina

Figura 4.

b) Farmacocinética y Farmacodinamia.

Las tetraciclinas difieren principalmente en su absorción después de la administración oral y de su eliminación. La absorción después de la administración oral es aproximadamente de 30% para la clortetraciclina; de 60 a 70% para la tetraciclina, la oxitetraciclina, la demeclociclina y la metaciclina, y de 95 a 100% para la doxiciclina y la minociclina. Una parte de la dosis de tetraciclina administrada por vía oral, permanece en la luz del tubo digestivo, modifica la flora intestinal y es excretada en las heces. La absorción se produce principalmente en el intestino delgado y es disminuída por los alimentos. En especial las soluciones de tetraciclina amortiguadas son formuladas para administración intravenosa.

Las tetraciclinas se excretan principalmente en bilis y orina. De 10 a 50% de varias tetraciclinas son excretadas en la orina, principalmente por filtración glomerular. De 10 a 40% del fármaco en el cuerpo es excretado en las heces. Las tetraciclinas son clasificadas como de acción corta.²⁰

CAPITULO III

SELECTIVIDAD DEL ANTIMICROBIANO Y SU ADMINISTRACION.

Un factor determinante para el criterio de selección del antibiótico más adecuado para un padecimiento de tipo infeccioso o no, es el de la resistencia de los microorganismos a los antibióticos, ya que esto es fundamental, para hacer una selección adecuada.

a) Mecanismos.

La resistencia a un antibiótico entraña un cambio genético, estable y heredable de generación en generación. Puede actuar cualquiera de los microorganismos que resulten de la modificación en la composición genética bacteriana y de esta manera las bacterias pueden tomar resistencia a los antibióticos por transducción, transformación o conjugación.

Los primeros dos mecanismos participan, particularmente en la adquisición de la resistencia a cocos grampositivos y los tres pueden intervenir en la resistencia de bacilos gramnegativos.²¹

b) Alteraciones.

Sea cual sea el mecanismo genético que intervienen en la adquisición de resistencia, las alteraciones básicas de susceptibilidad guardan relación con los siguientes aspectos:

- Elaboración de enzimas metabólicas modificadas que actúan sobre los fármacos, como por ejemplo, penicilinasas, cefalosporinasas y enzimas adenilantes, fosforilantes y acetilantes.
- Modificación de la permeabilidad de la célula bacteriana respecto al fármaco. Mayor concentración de un antagonista endógeno de acción farmacológica. Modificación de la cantidad y/o características del receptor de unión del fármaco del compuesto a su blanco crítico.

c) Resistencia.

Otro aspecto de igual magnitud para la selectividad del antibiótico es la resistencia que este presente al tratamiento empleado por el médico. No todos los casos de la frustración de la terapéutica antimicrobianos son atribuibles a microorganismos resistentes al antibiótico; otros factores que conducen a serios problemas de respuesta negativa en tratamientos con quimioterápeuticos son:

- Demora en la implementación del tratamiento.
- Administración de dosis sub óptimas del antibiótico.
- Alteraciones en el estado metabólico de los microorganismos que alberga el paciente.
- La mediación y los procesos patológicos y fisiológicos que resultan de la infección, antagonizar la acción de algunos fármacos.
- La ruptura del tratamiento por parte de el paciente.²²

d) Factores de selección desde el punto de vista clínico.

Desde el punto de vista clínico, la selección de los antibióticos depende de lo siguiente:

- A. Diagnóstico:** se debe formular un diagnóstico causal específico; frecuentemente este puede hacerse sobre la base de una impresión clínica. Así, en la típica neumonía local o en la infección aguda del aparato urinario las relaciones entre el cuadro clínico y el agente causal son lo suficientemente constantes como para permitir la elección del antibiótico adecuado únicamente por el cuadro clínico. Sin embargo, aun en estos enfermos, como una precaución frente al diagnóstico erróneo, es preferible obtener una muestra representativa para el estudio bacteriológico antes de la administración de medicamentos antimicrobianos.

En la mayoría de las infecciones, la relación entre el agente causal y el cuadro clínico es muy inconstante, por lo tanto, es de enorme importancia obtener muestras adecuadas para la investigación bacteriológica del microorganismo. Tan pronto como se obtienen dichas muestras, puede iniciarse el tratamiento quimioterápico sobre la base de la mejor conjetura. Una vez que se ha identificado el agente causal por los procedimientos de laboratorio, la quimioterapia puede modificarse cuanto sea necesario.

La mejor decisión con respecto a algún microorganismo productor está basada entre otras en las consideraciones siguientes: (1) el sitio de infección, por ejemplo, neumonía, infección del aparato urinario; (2) la edad del paciente; (3) donde se adquiere la enfermedad, por ejemplo, hospital, comunidad; (4) factores mecánicos pre disponentes, por ejemplo, venoclisis; (5) factores pre disponentes del huésped, por ejemplo, trasplantes.

Cuando se conoce el agente causal de una infección clínica, a menudo se puede seleccionar el medicamento de elección basándose en la experiencia clínica corriente. En otras ocasiones se hace necesaria la determinación de la sensibilidad de los antibióticos en el laboratorio para determinar el medicamento de elección.

B. Pruebas de sensibilidad: Las pruebas de laboratorio para determinar la sensibilidad a los antibióticos se encuentran indicadas en las siguientes circunstancias: (1) —cuando el microorganismo aislado es frecuentemente resistente a los medicamentos antimicrobianos. (2) Cuando un proceso infeccioso es grave y parece ser mortal a menos que sea tratado específicamente. (3) En ciertas infecciones en las que la erradicación de los organismos infecciosos requiere el uso de medicamentos que sean rápidamente bactericidas y no solamente bacteriostáticos. (5)

C. Titulación de la actividad de las bacterias en el suero: Esta prueba determina directamente si se están administrando al paciente, del cual se ha aislado el microorganismo infectante. cantidades adecuadas del medicamento. Durante el tratamiento se obtiene suero, se diluye, se inocula con el microorganismo previamente aislado del paciente y se incuba. Los subcultivos a distintos intervalos deben indicar actividad bactericida en diluciones significativas del suero que sugieren tratamiento adecuado.

e) Automedicación: actualmente se tiene un consumo inadecuado de antimicrobianos a nivel mundial. lo cual nos indica que el paciente se prescribe por si mismo cualquier antibiótico, sin tomar en cuenta los aspectos necesarios para una buena selección, de la misma manera, se desconocen los peligros del uso indiscriminado de los antibióticos. a continuación se enumeran los más importantes:

1. Sensibilización diseminada de la población con aparición de hipersensibilidad, erupciones, fiebre, etc.
2. Cambios en la flora normal del cuerpo con enfermedad resultante por súper infección debido al crecimiento excesivo de organismos resistentes al medicamento.
- 3 Enmascaramiento de infecciones graves sin erradicarlas.
- 4 Toxicidad farmacológica directa.
- 5 Desarrollo de resistencia medicamentosa en poblaciones microbianas, primordialmente a través de la eliminación de microorganismos sensibles a los medicamentos por medios saturados de antibióticos.²³

f) Clasificación de acuerdo a su acción.

Los antimicrobianos se pueden clasificar como bacteriostáticos o bactericidas (cuadro 1).

Bacteriostáticos.

Para los antimicrobianos que son primeramente bacteriostáticos, las concentraciones inhibitorias son mucho más bajas que las bactericidas. En **contraste** los antimicrobianos, primariamente bactericidas, demuestran poca **diferencia entre** las concentraciones inhibitorias y bactericidas.

Bactericidas.

En general los antimicrobianos que afectan la pared de los patógenos **son** bactericidas y los antimicrobianos que inhiben la síntesis de la proteínas **son** bacteriostáticos.

Cuadro 1 Antimicrobianos bactericidas y bacteriostáticos.³⁻⁵⁻⁸

Bactericidas	Bacteriostáticos.
Aminoglucósidos	Clindamicina
Antibióticos beta-lactámicos	Cloranfenicol
Bacitracina	Etambutol
Isoniacida	Macrólidos
Metronidazol	Nitrofurantoína
Pirazinamida	Novobiocina
Polimixinas	Sulfonamidas
Quinolinas	Tetraciclinas
Rifampicina	Trimetoprima
Vancomicina	

3.1 EN PADECIMIENTOS INFECCIOSOS POR MICROORGANISMOS GRAMPOSITIVOS.

Las penicilinas son el tratamiento estándar ambulatorio u hospitalaria de las infecciones. Para muchos agentes infecciosos siguen siendo la medicación de elección. En las infecciones graves se deben combinar con otros antimicrobianos, ya que su actividad no es universal y puede aparecer resistencia. Como se refiere en el tabla 1, 2 y 3.

Tabla 1 fármacos de elección para infecciones por bacterias grampositivas, de acuerdo al agente causal.

Relación del agente causal con el antimicrobiano a usar.³⁻⁵⁻⁸

Agente causal	Fármaco
<i>Actinomyces</i>	Penicilina o ampicilina
<i>Clostridium</i>	Penicilina, clindamicina
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Penicilina, eritromicina
<i>Enterococcus</i>	Penicilina
<i>Listeria</i>	Ampicilina
<i>Pneumococcus</i>	Penicilina, eritromicina
<i>Staphylococcus aureus</i> (productor de penicilinasa)	Oxacilina, nafcilina
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Penicilina, eritromicina Cefalosporina
<i>Streptococcus viridians</i>	Penicilina, cefalosporina
<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol
Grampositivo	Penicilina

Tabla 2 cocos grampositivos ³⁻⁵⁻⁸

Agente causal	Fármaco	Fármaco alternativo
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Penicilina aminoglucósidos	+ Vancomicina
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina	Cefotoxima
<i>Streptococo viridians</i>	Penicilina	Cefalosporina (primera o tercera generación)
Beta lactamasa positivo	Penicilina resistente a penicilinasas	Cefalosporina primera Generación
Resistente a meticilina	Vancomicina	Minociclina
Especies de <i>Enterococcus</i>	Penicilina aminoglucósidos	+ Ninguno

Tabla 3 bacilos grampositivos ³⁻⁵⁻⁸

Agente causal	Fármaco	Fármaco alternativo
Especies de <i>Listeria</i>	Ampicilina aminoglucósidos	+ Ninguno
Especies de <i>Nocardia</i>	Sulfadiacina	Minociclina

a) Cefalosporinas.

Las cefalosporinas suelen utilizarse en muchas situaciones clínicas debido a que la frecuencia de aparición de toxicidad es menor en muchas situaciones clínicas que con otros antibióticos, como los aminoglucósidos. Los que se administran por vía oral están indicados para infecciones del aparato respiratorio, piel o huesos, cuando es necesaria la cobertura de gramnegativos o para personas alérgicas a la cloxacilina. Las cefalosporinas parenterales son útiles en los cuadros clínicos siguientes:

1. Como tratamiento en personas alérgicas a la penicilina. Sin embargo, en esta situación es necesario proceder con precaución.
2. En el tratamiento de pacientes con infecciones gramnegativas, como los ancianos con neumonía, o en bacterias adquiridas en hospitales y causadas por especies de *Klebsiella* o infecciones por *Pseudomonas*.
3. En el tratamiento de infecciones mixtas o en el tratamiento inicial de algunas infecciones de causas desconocidas.
4. Como profilaxis antes de la cirugía, especialmente la gastrointestinal, pélvica u ortopédica. Aquí, el fármaco menos caro, como la cefazolina, administrado preoperatoriamente es tan eficaz como los más caros.²⁴

5. En caso de meningitis potencialmente causadas por grampositivos o gramnegativos.
6. En el tratamiento de infecciones por *N. gonorrhoeae* debido a que los microorganismos producen frecuentemente penicilinasa.

El uso de estos antibióticos debe calibrarse con pruebas de sensibilidad del microorganismo aislado del paciente. Actualmente, las pruebas demuestran que las cefalosporinas de segunda y tercera generación son eficaces para una mayoría de bacilos gramnegativos. Aunque la cefotaxina, el moxalactam y el cefotetan son satisfactorios para anaerobios obligados, otros fármacos, como el metronidazol, son más eficaces y menos caros.

La entromicina, un antibiótico macrólido, es una base orgánica bacteriostática. Se usa para tratar infecciones pulmonares causados por microplasma. El fármaco difunde rápidamente a los tejidos y se distribuye por toda el agua corporal, aunque su penetración en líquido cefalorraquídeo es mala. Su excreción es sobre todo gastrointestinal, con sólo un 5% a un 15% de eliminación de orina.

b) Sulfonamidas.

Las sulfonamidas son poco utilizadas como fármacos únicos. En otro tiempo, los fármacos de elección para infecciones como neumonía por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis, nocardiosis y en ocasiones para otras infecciones bacterianas, han sido sustituidas por la combinación fija de trimetoprima-sulfametoxazol.

Otros numerosos antibióticos, que a menudo son más eficaces y menos tóxicos, se introdujeron en la práctica clínica durante 60 años desde que las sulfonamidas se desarrollaron. Muchas cepas de especies susceptibles antiguamente, incluyendo *meningococo*, *neumococo*, *estreptococo*, *estafilococo* y *gonococo*, hoy en día son resistentes; pero a pesar de todo, las sulfonamidas pueden ser útiles para el tratamiento de infecciones del tracto urinario debido a gérmenes susceptibles.²⁵

3.2 EN PADECIMIENTOS INFECCIOSOS POR MICROORGANISMOS GRAMNEGATIVOS.

Algunos antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas se usan para tratar infecciones graves causadas por muchos bacilos gramnegativos y algunos grampositivos. Sin embargo los *estreptococos*, los *neumococos*, los *clostridios*, los anaerobios y los hongos son resistentes. Los aminoglucósidos y las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas al interferir con la unión de ácidos ribonucleicos bacterianos de transferencia aminoácidos.

a) Aminoglucósidos.

Los aminoglucósidos son cationes polares, que se absorben mal tras la administración por vía oral, por lo que se inyectan por vía intramuscular. Los aminoglucósidos no se ligan a las proteínas plasmáticas. Tienen un pequeño volumen de distribución, pero llegan bien a los tejidos, excepto al sistema nervioso central. Se excretan por filtración glomerular. La eliminación es rápida y las semividas plasmáticas son de 2 o 3 horas en pacientes con una función renal normal.

Los aminoglucósidos son ototóxicos, nefrotóxicos y pueden producir bloqueo neuromuscular. La ototoxicidad, relacionada con la dosis, se manifiesta por alteraciones vestibulares o auditivas causadas por lesiones en las células pilosas de la cóclea. Mientras la estreptomina afecta principalmente a la función vestibular.

La resistencia que aparece con rapidez a la acción antibacteriana de la estreptomina y más latentemente de los otros aminoglucósidos, se puede adquirir por inducción de enzimas que inactivan al fármaco. Esta forma de resistencia se debe a factores plásmidos que también pueden conferir resistencia a otros antibióticos no aminoglucósidos. Los plásmidos inducen la producción de enzimas que acetilan al aminoglucósido.

Estos fármacos se usan para tratar infecciones sistémicas causadas por bacterias gramnegativas susceptibles, especialmente *Pseudomonas*, *Klebsiella* y especies de *Serratia*. Las concentraciones séricas de estos aminoglucósidos se deben controlar al principio del tratamiento, y más adelante si cambia la situación clínica del paciente.

b) Tetraciclinas.

Los antibióticos de tetraciclina se producen por microorganismos del suelo. Tienen un espectro amplio y, los aminoglucósidos, inhiben la síntesis de proteínas en las bacterias al bloquear la unión de ARNt. Sin embargo, las tetraciclinas bacteriostáticas tienden a suprimir una infección y necesitan que los fagocitos erradiquen las bacterias completamente. Son muy eficaces para tratar *Mycoplasma pneumoniae*, cólera, enfermedades por *Rickettsias*, brucelosis y uretritis no gonocócica causada por clamidas. Las tetraciclinas se usan por vía oral en dosis bajas para tratar el acné.

El tratamiento en combinación con otros agentes tiene una aplicación limitada, ya que las tetraciclinas interfieren ocasionalmente con el efecto destructivo del antibiótico bactericida, como la penicilina para la meningitis neumocócica. Además de las más antiguas, tetraciclina, clortetraciclina y oxitetraciclina, se han introducido derivados más modernos. Entre éstos, la demeclociclina se usa poco o nada como antibiótico debido a que puede producir fotosensibilización. La doxiciclina requiere una administración menos frecuente que otras tetraciclinas debido a su eliminación más lenta y a que es segura en la insuficiencia renal. Otro miembro de la familia se excreta lentamente es la minociclina, que se ha patrocinado para administración infrecuente. Sin embargo, puede causar vértigo y náuseas, especialmente a las mujeres.

Las tetraciclinas se absorben rápida, pero incompletamente, a partir del tracto gastrointestinal. Las sales del calcio y los antiácidos inhiben su absorción; el fármaco se debe tomar 30 minutos antes de las comidas y se han de evitar los antiácidos hasta, al menos 1 hora después.

La tetraciclina se distribuye ampliamente en la mayoría de los tejidos. Sin embargo, su concentración en LCR es baja y no está indicada en la meningitis. Como consecuencia de sus propiedades quelantes, las tetraciclinas tienden a localizarse en huesos y dientes, donde pueden detectarse por fluorescencia.

Los efectos adversos de las tetraciclinas comprenden náuseas, vómitos, enterocolitis, estomatitis y súper infecciones. El depósito en los dientes en desarrollo puede producir decoloración permanentemente; por ello, se deben evitar en las mujeres embarazadas y en niños menores de 8 años. La fototoxicidad se puede producir tras la administración de demeclociclina y doxiciclina. Las dosis elevadas de tetraciclinas han producido lesiones hepáticas con infiltración grasa, por lo que ya no se usan como tratamiento parenteral en infecciones graves.

La eritromicina perteneciente al grupo de los macrólidos es el fármaco de elección en infección por corinebacterias; en infecciones por *Clamidias* neonatales, respiratorias, oculares o genitales y en el tratamiento de neumonía adquirida, debido a su espectro de actividad que incluye los *Neumococos*. La eritromicina también es útil como sustituto de la penicilina en pacientes alérgicos a esta que tengan infecciones.

En la tabla 4, 5, 6, 7 y 8 se muestran los antibióticos y antimicrobianos específicos para infecciones por gramnegativos y la relación agente causal-antibiótico a usar.²⁶

Tabla 4 fármacos de elección para infecciones por gramnegativos.²⁵⁻³⁰

Agente causal	Fármaco
Bacteroides	Clindamicina, metronidazol Cefoxitina
<i>Bordetella pertussis</i>	Eritromicina, Trimetoprima Sulfametoxazol
<i>Brucella</i>	Tetraciclina + Rifampicina
<i>Enterobacter</i>	Cefalosporina de tercera generación Aminoglucósidos
<i>Eschenchia coli</i>	Cefalosporina, ampicilina Aminoglucósidos
<i>Hemophilus ducreyi</i>	Eritromicina
<i>Hemophilus influenzae</i>	Cefalosporina de segunda generación Ampicilina
<i>Klebsiella</i>	Cefalosporina Aminoglucósido
<i>Legionella</i>	Eritromicina, ceftriaxona
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Penicilina, tetraciclina Espectinomicina
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina
<i>Proteus</i>	Cefalosporina de tercera generación Aminoglucósidos
<i>Pseudomonas</i>	Cefalosporina de tercera generación Aminoglucósidos
<i>Salmonella</i>	Ampicilina
<i>Shigella</i>	Trimetoprima + sulfametoxazol Ampicilina

Tabla 5 ²⁵⁻³⁰

Agente causal	Fármaco	Fármaco alternativo
<i>Citobacter</i>	Quinolona	Penicilina Aminoglucósidos
<i>Campylobacter jejuni</i>	Quinolona	Tetraciclina Furazolidona
<i>Helicobacter pylori</i>	Tetraciclina + Metronidazol + Bismuto	Amoxicilina
Especies de <i>Vibrio</i>	Tetraciclina	Quinolona
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Penicilinas aminoglucósidos	+ Aminoglucósidos
<i>Burkholderia cepaciae</i>	Trimetoprima + sulfametoxazol	Cloranfenicol
<i>Stenotrophomonas</i>	Trimetoprima+ sulfametoxazol	Quinolona

Tabla 6 fármacos de elección para diversos agentes causales.²⁵⁻³⁰

Agente causal	Fármaco	Fármaco alternativo
<i>Bacteroides Fragilis</i>	Metronidazol	Cloranfenicol
<i>Fusobacterium</i>	Metronidazol	Cloranfenicol
Micobacterias		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniacida + rifampicina	Estreptomicina Quinolonas
<i>Mycobacterium leprae</i>	Dapsona + rifampicina	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Tetraciclina	Clindamicina
<i>Chlamydia</i>		
<i>trachomatis</i>	Tetraciclina	Eritromicina
<i>pneumoniae</i>	Tetraciclina	Eritromicina
<i>psittaci</i>	Tetraciclina	Cloranfenicol
Espiroquetas		
<i>Bollena recurrentis</i>	Doxiciclina, penicilina	Eritromicina
<i>Bollena burgdorferi</i>		Azitromicina
Especies de <i>Leptospira</i>	Penicilina	Tetraciclina
Especies de <i>Treponema</i>	Penicilina	Tetraciclina
Hongos		
Especies de <i>Aspergillus</i>	Anfotericina B	Itraconazol
Especies de <i>Blastomyces</i>	Anfotericina B	Itraconazol
Especies de <i>Candida</i>	Anfotericina B	Fluconazol
<i>Cryptococcus</i>	Anfotericina B	Fluconazol
<i>Coccidioides immitis</i>	Anfotericina B	Fluconazol
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Anfotericina B	Fluconazol
<i>Mucoraceae</i>	Anfotericina B	Itraconazol

Tabla 7 fármacos de elección de acuerdo a la enfermedad.⁷

Patología	Fármaco
Neumonía	Antibióticos antimicrobianos
Meningitis	Sulfonamidas
Salmonelosis	Tetraciclina
Shigellosis	Tetraciclina
Brucelosis	Tetraciclina
Chancro	Tetraciclina
Gonorrea	Penicilina
Peste	Estreptomina
Tricomoniasis	Metronidazol
Balantidiasis	Oxotetraciclina
Babesiosis	Bactrim
Coccidiosis	Bactrim
Toxoplasmosis	Sulfadiazina
Lepra	Metronidazol
Endocarditis	Penicilina
Artritis séptica	Ampicilina
Otitis media aguda Sinusitis	Amoxicilina
Celulitis bacteriana	Penicilina
Septicemia	Cefalosporina tercera generación Aminoglucósidos.

Tabla 8⁷

Patología	Fármaco
Infecciones diversas leves	Penicilina G o V
Infecciones diversas graves	Penicilina G o V, Cefalosporinas
Gangrena gaseosa	Penicilina G
Tétanos	Penicilina G
Difteria	Eritromicina
Infecciones gastrointestinales	Clindamicina
Infecciones bucofaringeas	Penicilina G
Granuloma	Tetraciclinas
Infecciones urinarias	Amoxicilina o ampicilina
Infecciones respiratorias	Cefalosporinas
Infecciones urinarias graves	Cefalosporinas
Fiebre tifoidea	Cloranfenicol
Fiebre paratifoidea	Amoxicilina
Disenteria Bacilar	Ampicilina
Cólera	Tetraciclinas
Tuberculosis	Estreptomina
Fiebre recurrente	Tetraciclinas
Infección de Vincent	Penicilina G
Sífilis	Tetraciclinas, penicilina G
Tifus exantemático	Tetraciclinas
Fiebre de las montañas rocosas	Tetraciclinas
Tracoma; Uretritis	Tetraciclinas
Actinomicosis	Tetraciclinas, penicilina G
Pian	Tetraciclinas, penicilina G

CAPITULO IV

BASES CLÍNICAS Y ESTADÍSTICA.

A continuación se muestran una serie de estadísticas, las cuales nos dan una **idea** del índice de las principales infecciones que se presentan en México y a **nivel** internacional.

a) Panorama actualizado.

Algunos antimicrobianos, que se creía que no tenían ninguna actividad **para las** nuevas enfermedades, nuevamente han tomado fuerza con el **brote de** enfermedades infecciosas que se creían erradicadas **que han surgido nuevamente**, como es el caso de los antibióticos usados en el tratamiento de la tuberculosis.

El resurgimiento de la tuberculosis se torna más complicado con la **aparición de la** fármaco-resistencia y su asociación con la infección HIV-SIDA. La **resistencia a más** de un medicamento se ha convertido en el signo más relevante de **las cepas de** *Mycobacterium tuberculosis (M.t.)* de reciente circulación.

En 1993 la OMS declaró esta enfermedad una **emergencia sanitaria mundial**. Actualmente se estima que una tercera parte de la población mundial **esta infectada** con *M.t.*, la cifra anual para el año 2010 crecerá hasta más de **10.2 millones**, produciéndose 90 millones de casos nuevos durante esa década y **30 millones de** muertes.

Con la resistencia actual a los diversos antibióticos antituberculosos, el empleo de las pruebas de sensibilidad a estos medicamentos ha recobrado actualidad y vigencia.

En Cuba, desde hace varios años se realizan estudios de resistencia a esta enfermedad: estudiando 141 cepas de *M.t.*, expuestas a 4 antibióticos diversos usados para el tratamiento de esta enfermedad. Del total de las cepas estudiadas, 111 (78.8%) resultaron sensibles a los cuatro medicamentos investigados y 30 (21.2%) fueron resistentes al menos uno de ellos.²⁷

En otros terrenos, la FDA de Estados Unidos aprobó tres nuevos antibióticos al final de 1996. dos de estos la levofloxacina y la esparfloxocina son fluoroquinolonas y están indicadas principalmente para las infecciones del tracto respiratorio. El tercer antibiótico: la fosfomicintrometamina, pertenece al tipo de tratamiento de dosis únicas y está indicado para las infecciones del tracto urinario.²⁴

NUMERO DE CASOS DE LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES TRANSMISIBLES

Concepto	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Lepra	2	4	3	0	4	0	0	0	1	0	2
Brucelosis	21	98	132	425	36	10	129	144	122	60	49
Sida	58	140	65	73	340	21	137	122	381	274	256
Cólera	0	0	298	797	1,317	735	1,803	43	107	6	0
Infecciones respiratorias agudas menores de 5 años	156,012	203,083	169,829	148,590	158,621	174,904	118,357	212,978	364,545	224,622	245,581
Diarreas en menores de 5 años	63,685	87,362	80,633	59,968	55,738	48,220	29,735	54,728	52,250	36,389	50,759
Población Total	6,798,097	6,363,080	6,481,703	6,599,701	6,716,513	6,832,049	6,794,617	6,865,754	6,933,182	6,995,981	7,054,167
Población - 5 años	810,990	815,265	815,918	815,438	813,340	813,340	827,699	814,545	797,923	778,239	756,815

FUENTE: 1989 ANUARIO ESTADISTICO DE LA SECRETARIA DE SALUD
 1990 - 1998 SISTEMA UNICO DE INFORMACION DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA SUIVE. - DIRECCION GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA
 1999 HASTA LA SEMANA No. 38 EPI - 1 - 95 DE LOS SERVICIOS DE SALUD DE VERACRUZ (DE ENERO A SEPTIEMBRE DE 1999)

NOTA : EDAS E IRAS HASTA LA SEMANA NO. 26 (DE ENERO A JUNIO DE 1999)

**TASA DE MORBILIDAD DE LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES
TRANSMISIBLES**

Concepto	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Tuberculosis pulmonar	19.6	33.74	28.57	33.12	20.25	16.5	33.2	31.8	35.6	29.98	21.2
Lepre	0.03	0.06	0.05	0.00	0.06	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.03
Brucelosis	0.3	1.54	2.04	6.44	0.54	0.2	1.9	2.1	1.8	0.86	0.7
Sida	0.86	2.20	1.00	1.11	5.06	0.31	2.02	1.78	5.50	3.92	3.63
Cólera	0.0	0.00	4.60	12.06	19.61	10.8	26.5	0.6	1.6	0.08	0.0
Infecciones respiratorias agudas menores de 5 años	19,237.1	24,879.6	20,814.5	18,222.1	19,502.4	21,504.4	14,474.4	26,146.9	45,686.7	28,862.9	32,449.3
Diarreas en menores de 5 años	7,852.7	10,702.7	9,882.5	7,354.1	6,853.0	5,928.6	3,636.4	6,718.9	6,548.3	4,675.8	6,706.9

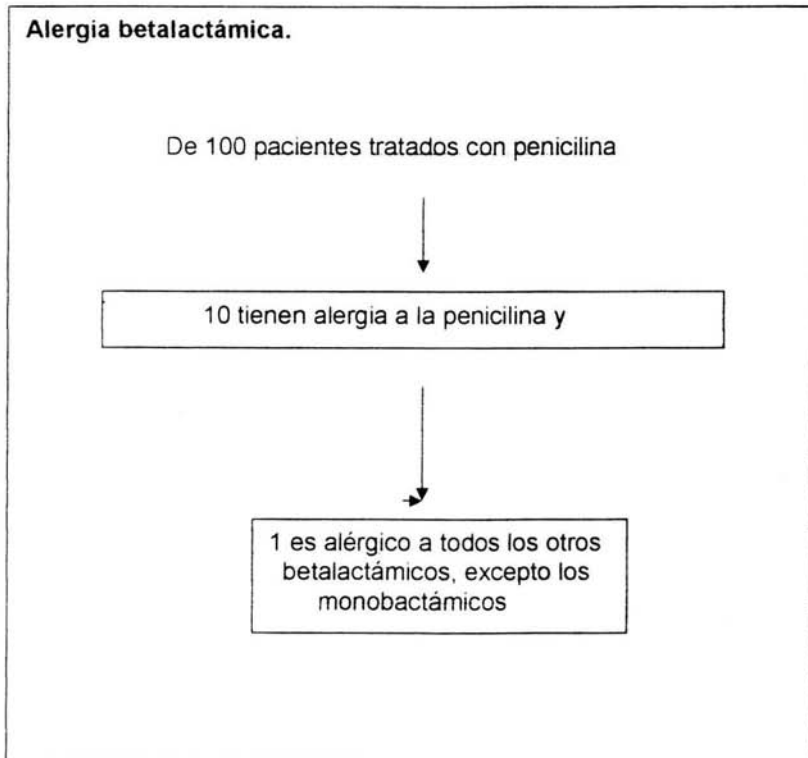
FUENTE: 1989 ANUARIO ESTADISTICO DE LA SECRETARIA DE SALUD
1990 - 1998 SISTEMA UNICO DE INFORMACION DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA SUIVE .- DIRECCION GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA
1999 HASTA LA SEMANA No. 38 EPI - 1 - 95 DE LOS SERVICIOS DE SALUD DE VERACRUZ (DE ENERO A SEPTIEMBRE DE 1999)

Uno de los aspectos más importantes a tomar en cuenta para poder seleccionar un antimicrobiano, es sin duda alguna el aspecto clínico, ya que este tipo de estudios realizados directamente en un antimicrobiano, nos revela la eficacia del mismo, así como su toxicidad, su espectro, su farmacodinamia y que tanto es usado por los médicos para las diferentes infecciones existentes, y por ultimo conocer el aspecto de las ventas. A continuación se describe brevemente algunas de los resultados que arrojan diversas pruebas clínicas sobre los antimicrobianos que son de nuestro interés; y poder comprender un poco mejor porque ciertos antimicrobianos son más usados que otros. Con ello podremos obtener una visión más amplia de las tablas antes mostradas.

b) Penicilinas.

En un estudio reciente se reveló que las penicilinas causan reacciones alérgicas en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados en ellas. El agente más frecuente implicado es la ampicilina. Las reacciones incluyen eritema y prurito, urticaria macolopapular, broncoespasmo y angiodema (una reacción similar a la urticaria caracterizada por la edematización de la piel, laringe y otras zonas del cuerpo). En raras ocasiones ocurre fiebre, hipotensión, granulocitopenia, trombocitopenia o choque anafiláctico (un súbito y potencialmente mortal descenso de la presión arterial). Son mortales las reacciones alérgicas a las penicilinas en el 0.002% de los pacientes; por lo tanto, están contraindicadas en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a ellas.

Un 10% de los pacientes alérgicos a la penicilina, o el 1% de aquéllos tratados con penicilinas tienen reacciones alérgicas cruzadas a otros tipos de **antibióticos** betalactámicos, excepto a los monobactámicos.



Un 90% de la resistencia de las bacterias a los betalactámicos es por **una sola** causa, la producción de Betalactamasas.

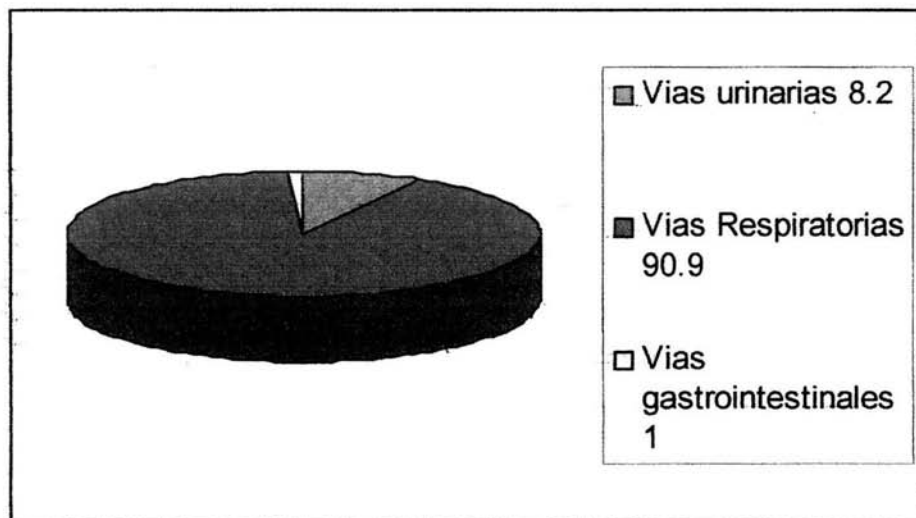
La gran mayoría de las penicilinas están indicadas en casos de infecciones estreptocócicas y neumocócicas de las vías respiratorias y sus anexos. Las penicilinas también se pueden usar en combinación con otros antibióticos para aumentar su espectro, aunque en algunos pacientes la combinación con otros antibióticos puede causar reacciones alérgicas.

c) Cefalosporinas.

En el caso de las cefalosporinas, estas han revelado ser principalmente **activas** contra bacterias grampositivas; los de segunda y tercera generación son **activas** contra grampositivas y gramnegativas.

Las cefalosporinas tienen esencialmente el mismo modo de acción que las penicilinas (como se esperaría de una clase de agentes betalactámicos): son bactericidas e inhiben la síntesis de la pared celular. Las cefalosporinas **son los** antibióticos más recetados en los hospitales. Son atractivas por la **seguridad y** cobertura antimicrobiana tan amplia que ofrecen.

Las cefalosporinas provocan menos reacciones alérgicas que las penicilinas.



Perfil de prescripción (consulta privada) de cefalosporinas en México en 2000 (Fuente: INTE12-2000).

Las cefalosporinas parenterales de tercera y cuarta generación tienen una vida media de 1 a 8 horas. La vida media de las cefalosporinas es corta y el intervalo de la dosis es de cuatro horas. Niveles adecuados de antibióticos se alcanzan en tejidos blandos, orina y líquidos pleurales, pericárdicos, cenobiales y peritoneales; pero las cefalosporinas parenterales penetran en pequeñas dosis al LCR. Son excretadas, en general, por el riñón y en caso de insuficiencia renal requiere una modificación de la dosis.

A diferencia de las penicilinas, las cefalosporinas son generalmente estables en medios ácidos. Sin embargo, no existen muchas preparaciones orales disponibles en el mercado la razón es que la mayoría de las cefalosporinas no se absorben bien en el intestino.

d) Sulfonamidas.

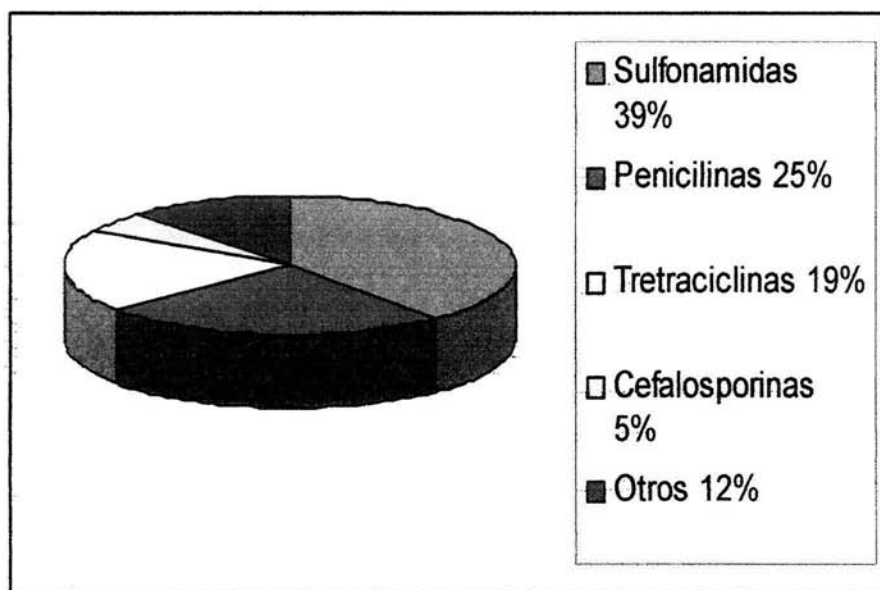
En cuanto a las sulfonamidas se refiere, estas se absorben rápidamente del tracto gastrointestinal y se distribuyen en todos los tejidos y líquidos corporales, incluyendo el líquido cefalorraquídeo(LCR). La mayor fracción es eliminada por los riñones.

Debido a que las sulfonamidas se enlazan a la bilirubina, no pueden ser utilizados en mujeres embarazadas lactando o en neonatos.

Su uso puede asociarse con anemia, leucopenia, trombocitopenia y reacciones alérgicas como urticaria, eritema multiforme (síndrome Stevens-Johnson) y fiebre medicamentosa. También interactúan con muchos fármacos (anticoagulantes, metotrexate, hipoglucemiantes orales y metenamina). Las sulfonamidas se utilizan principalmente en combinación con una benzilpirimidina.

La combinación hace posible administrar menos cantidad de sulfonamida y, por lo tanto, cantidades menos tóxicas. Juntos, muestran sinergismo y espectro más amplio que las sulfonamidas, por sí solas. La combinación más exitosa es trimetoprima y sulfametoxazol.

Los resultados del uso de antibióticos combinados por prescripción médica en México en el período de 1995 a 2001 se muestra en la siguiente gráfica.



Porcentajes de combinación de antimicrobianos prescritos en consulta privada en hospitales de México. 1995-2001

e) Tetraciclinas.

Las tetraciclinas son altamente eficaces contra un amplio rango de organismos, incluyendo a un gran número de bacterias grampositivas, gramnegativas aerobias y anaerobias, micoplasmas, *clamidia* y algunos protozoarios. Aunque dentro de este espectro caen muchos organismos aerobios y anaerobios facultativos, otros antibióticos pueden ser más eficaces contra ellos.

Se utilizan en el tratamiento de la sinusitis y exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica. Las tetraciclinas son bien toleradas. Su uso puede ser acompañado por reacciones adversas gastrointestinales (náusea, vómito y diarrea), reacciones alérgicas ocasionales y toxicidad hepática y renal.

No se recomienda usar las tetraciclinas en mujeres embarazadas y niños pequeños, debido a su toxicidad hepática. Las tetraciclinas se depositan en los dientes y huesos en los niños durante su crecimiento. Esto produce manchas irreversibles en los dientes y causa una disminución en el crecimiento óseo.

Una de las tetraciclinas más usadas es la doxiciclina, debido a su larga duración; ya que ofrece la ventaja de administrarse cada 12 horas, a diferencia de las otras tetraciclinas por ello es ampliamente prescrita por los médicos.

Panorama internacional.

De acuerdo a los resultados mostrados en las tablas anteriores (Pág. 55-56) **una de** las principales preocupaciones de la SSA, es el incremento de las **enfermedades** infecciosas en México y en todo el mundo; estas estadísticas pueden **ser** comparadas por las cifras arrojadas por las OMS.

Actualmente, una de las mayores dificultades a las que se enfrenta la **población** latinoamericana (incluyendo México), son las infecciones de vías respiratorias, padecimiento que anualmente causa la muerte de más de 10 millones de **personas** en todo el mundo. En México, la enfermedad se ha convertido en un **verdadero** problema de salud pública, ya que al año se reportan cerca de 20 millones de **casos**.

De acuerdo con la Secretaría de Salud (SSA), las infecciones respiratorias **son el** principal motivo de consulta al médico, y tienen **mayor** prevalencia en **niños y** personas de la tercera edad, ocasionando que 10 por ciento de la población **infantil** afectada requiera hospitalización, y 80 por ciento de los adultos presenten al **menos** dos cuadros infecciosos al año.

La enfermedad ha alcanzado proporciones alarmantes, debido a que las **bacterias** continuamente desarrollan mecanismos que las hacen enfrentar con mayor **éxito a** los antimicrobianos utilizados para su tratamiento. Y esta forma de resistir el **efecto** de los fármacos es lo que comúnmente se conoce como resistencia bacteriana (RB).

Esta situación se toma crítica porque produce más pérdidas económicas que beneficios: la resistencia aumenta las complicaciones clínicas, prolonga la estancia hospitalaria y añade costos.

Por consiguiente, expuso, uno de los estándares citados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es seleccionar antimicrobianos con diferente mecanismo de acción y fácil disponibilidad, por ejemplo las fluorquinolonas. "Hoy en día uno de los pilares fundamentales de la investigación clínico-farmacéutica es crear moléculas que exhiban parámetros de eficacia y seguridad, acordes a las necesidades terapéuticas existentes y al manejo de diversas infecciones tanto hospitalarias como comunitarias

Al margen del X Congreso Panamericano de Infectología, la industria de los medicamentos deberá tener una participación fundamental ante el desarrollo de RB a nivel mundial, y en especial en América Latina. En ese sentido, el rol más importante será la investigación y desarrollo de nuevos y mejores fármacos que ganen la batalla a las bacterias, estudiar los mecanismos y factores que desencadenan la RB, y suministrar guías informativas que mantengan el valor de los antibióticos.

No obstante, el proceso de elaboración de nuevos productos no es nada fácil, considerando que de cada 500 mil moléculas, 130 entran en proceso de observación, 10 son candidatas y una sola da origen al medicamento final. Al menos para Bayer, el desarrollo de un fármaco lleva siete años, su búsqueda implica un costo aproximado de 600 mil dólares y no siempre esta inversión puede garantizar resultados favorables. De ahí que es indispensable enfatizar en que con más resistencia y menos antimicrobianos disponibles, la medicina moderna sufrirá contratiempos significativos.

Uno de los parámetros a los que debe sujetarse la industria farmacéutica, es entonces poder escoger el compuesto correcto y su uso apropiado. Un antibiótico adecuado sería desde luego, aquel que maximice el resultado terapéutico, minimice el desarrollo de resistencia y disminuya tanto los costos de la asistencia sanitaria como de la población.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó una alerta a nivel mundial ante la creciente resistencia de las infecciones a los antibióticos. Se dice que los problemas de garganta o afecciones a los oídos pronto serán inmunes a las medicinas, lo que provocará dificultades a la humanidad.

Este problema es mucho más frecuente en los llamados países pobres, ya que los pacientes no continúan con los tratamientos por falta de recursos para comprar las medicinas. Al suspender y reiniciar el tratamiento en otra ocasión, el cuerpo ya no responde como debe ser a los antibióticos y requieren de mayores dosis, informó el organismo.

En cambio, en los países desarrollados el problema se da por el uso excesivo de este tipo de medicinas, tanto en animales como en humanos. Aquí ocurre que si no es con antibióticos, la enfermedad no baja de intensidad.

La OMS señaló que algo similar pasa con los casos de malaria, Sida e incluso, la tuberculosis. Hace unos cuantos años se consideraba que el fin de la tuberculosis estaba cerca, hoy está más lejana que nunca por las nuevas cepas del mal, inmunes a las actuales medicinas.

Desde hace años, España es uno de los países que presenta una mayor prevalencia de microorganismos resistentes a numerosos antibióticos de uso común. Este hecho, sobradamente conocido, se une a otro no menos importante, ya que en un estudio recientemente publicado España aparece, tras Francia, como la segunda nación de la Unión Europea con mayor consumo de antibióticos ²⁶.

Según estos datos, tomados de las ventas del año 1997, el consumo de antibióticos en España es particularmente elevado en lo que respecta a penicilinas de **amplio** espectro y macrólidos, destacando un mínimo consumo de penicilinas de **reducido** espectro.

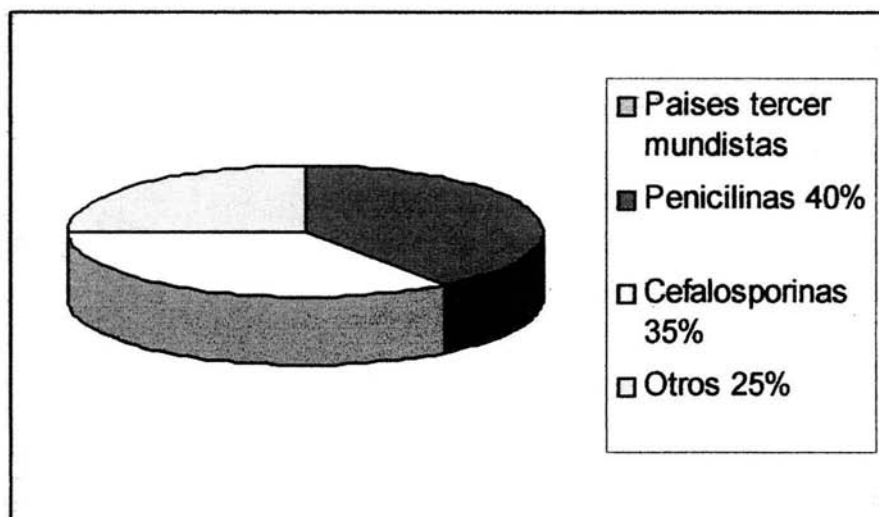
Desde el punto de vista epidemiológico no parece existir una justificación para **esta** situación. La incidencia de enfermedades infecciosas en nuestro país no tiene **una** magnitud tal que haga comprensible este consumo, y debemos buscar la **explicación** a este hecho en otro lugar. A su vez, dos consecuencias fundamentales se **derivan** de este aparentemente excesivo consumo: el aumento del gasto sanitario **y** el impacto que puede causar en la aparición de resistencias, hecho demostrado **con** razonable solidez en el ambiente hospitalario, pero no tan certeramente **en la** comunidad, aunque se acumulan los indicios de la relación entre **consumo y** resistencia.²⁸⁻²⁹

Llegados a este punto cabe preguntarse qué explica este elevado consumo **de** antibióticos. Para ello habría que fijarse en la peculiar idiosincrasia del **mercado** farmacéutico y en las particularidades del español en concreto, para dilucidar **qué** sucede en España que pueda dar una explicación, al menos en parte, a **este** consumo.

Las penicilinas ocuparon en los años 92-94 el segundo lugar en valores en el mercado de antibióticos con un 17-20 % del valor de las ventas. Se estima que este grupo mantendrá hasta el año 2000 una tasa de crecimiento anual del 5 % solo en 1994 las ventas alcanzaron los 4 000 millones de dólares. Para fines de siglo las demandas mundiales de las penicilinas semisintéticas (ampicilina, amoxicilina y penicilinas isoxasólicas) sobrepasaran los 10,000 toneladas anuales.

Las penicilinas presentan en este momento una tendencia a la disminución en su prescripción en los países del primer mundo, pues poseen el poder adquisitivo necesario para comprar otros antibióticos mas potentes como las cefalosporinas, quinolonas, etc., no obstante se mantienen como antibióticos de elección en los países del tercer mundo.²⁹

Por ello podemos decir que el consumo de antibióticos es muy variado de los países pobres a los países de primer mundo; aun cuando las enfermedades infecciosas tengan un incremento tanto en unos como en otros. En la siguiente gráfica se muestra de manera un poco más clara el consumo de antibióticos en países de primer mundo y en los tercer mundistas.



Graficas comparativas según la OMS. ³⁰

Las gráficas mostradas anteriormente demuestran el reflejo del poder económico de los países de primer mundo, para consumir antibióticos de mayor costo y efectividad como son las cefalosporinas; en cambio en los países de tercer mundo las penicilinas debido a su bajo costo siguen siendo los más consumidos por la población.

Estudios recientes realizados en América latina incluido nuestro país, revelan que en una población tomada aleatoriamente el 65% de la población reacciona más favorablemente al tratamiento de infecciones respiratorias con cefalosporinas, en cambio el 35% restante tardó un poco más en sanar en su tratamiento con penicilinas, lo cual fundamenta de manera más clara lo que se muestra en las gráficas.

En la actualidad realmente se ha descubierto un antibiótico nuevo; ya que los más recientes solo son pequeños cambios estructurales en las moléculas centrales, el caso más destacado tal vez es el de las cefalosporinas que se encuentran casi desarrolladas la quinta generación las cual promete ser mucho más efectiva que sus predecesoras, pero igualmente con un costo mayor.

Con el fin de desarrollar nuevos antibióticos actualmente se realizan estudios a partir del veneno del caracol marino; y de igual forma del veneno de algunas serpientes el cual muestra un posible desarrollo de nuevas formas de antibióticos.

Este es un estudio de bioequivalencia (Fig.-2) realizado en la republica mexicana entre cuatro tipos de cefalosporinas, con la finalidad de conocer la variación entre las concentraciones plasmáticas en un tiempo determinado. Con esto se puede determinar cuales son las concentraciones plasmáticas idóneas para tratar un padecimiento de un diverso microorganismos.

Se tomó al azar una muestra de una población de diferentes estados del país, con un promedio de edades entre los 18 y 26 años; al 25 % se le suministró cefuroxima, al otro 25% cefaclor al otro 25% cefalotina, y al 25% restante cefalexina. Después cada hora se tomaban muestras para conocer sus concentraciones plasmáticas del medicamento en sangre en un periodo máximo de 12 horas logrando obtenerse los siguientes resultados .

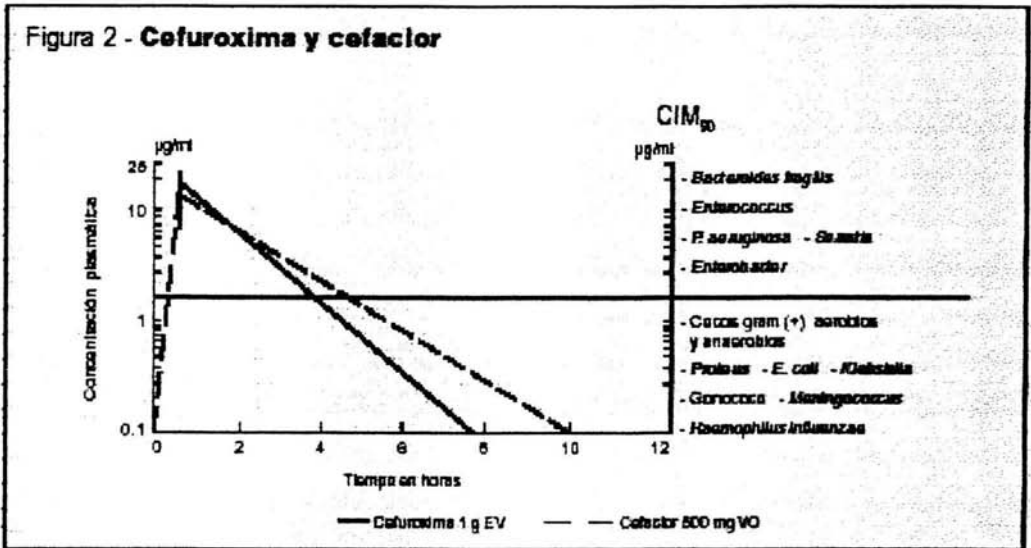
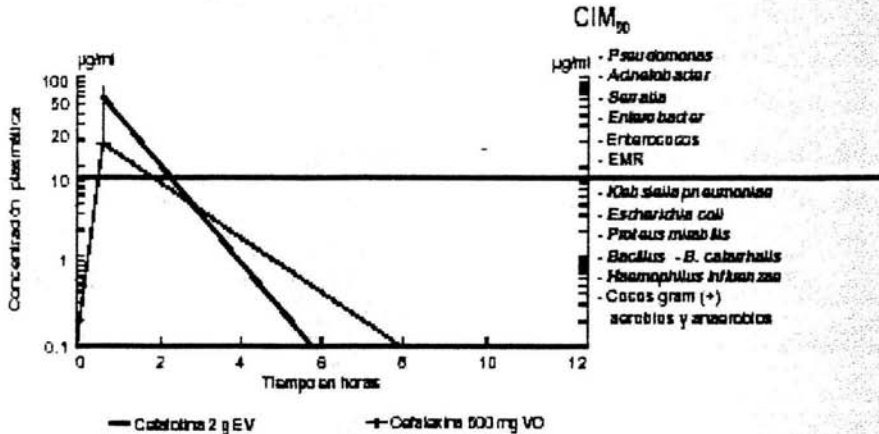


Figura 1 - Cefalotina y cefalexina



EMR: Estafilococo metilciclino-resistente

Además de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia en pacientes, también se realizó en laboratorio un estudio de bioequivalencia entre las cefalosporinas y las penicilinas con el fin de obtener un resultado que nos muestre cual de los dos es más potente.

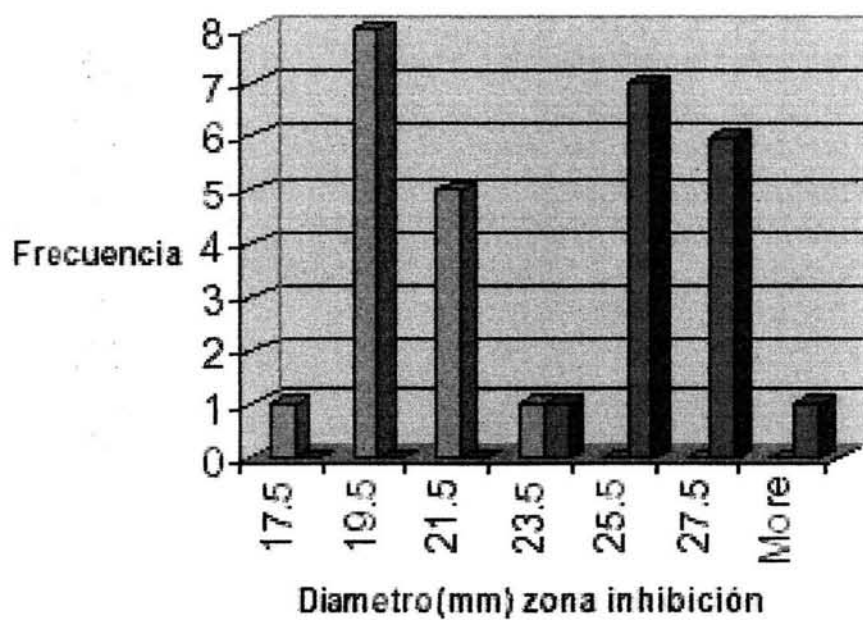
Algunos de los problemas que merecen mayor énfasis en futuras investigaciones lo son la pequeña cantidad de datos obtenidos y la manera en que se midió la zona de inhibición. En futuros estudios se debería de recoger un mayor número de datos, además de buscar un instrumento más preciso (que la regla métrica) para medir la zona de inhibición del antibiótico con el fin de obtener más observaciones y que estas sean mas precisas.

También se propone el diseño de estudios para probar nuevas mutaciones; así como el investigar el comportamiento de la bacteria al pasar más de 24 horas. Esto último con el fin de observar la durabilidad de la sensibilidad de la bacteria al antibiótico.

Muchos de estos antibióticos producen efectos secundarios en personas con condiciones de salud, es por esto que el estudio de estos efectos es de peculiar interés para el tratamiento eficaz de estos pacientes y para el desarrollo de otros tratamientos. Como se ve en el histograma (Pág. 77) de ambos antibióticos sus medias están bastante separadas.

Al nivel de significancia del 5% hay suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula de que la bacteria *S. aureus* es igual de sensitiva a penicilina y a cefalosporina a favor de la hipótesis alterna de que la bacteria es más sensitiva a cefalosporina. En un 5 a 10% de los casos hay reacción alérgica cruzada con la penicilina.

Distribución de Frecuencias de GM 10 y ME 5



Nuevos antimicrobianos.

La búsqueda de nuevos antimicrobianos capaces de acabar con las infecciones resistentes se ha hecho prioritaria para los investigadores de todo el mundo. Una de las líneas de trabajo desarrollada pretende obtener el genoma de los microorganismos. De esta forma se encontraría un arma definitiva sin tener que preocuparse en un primer momento por las resistencias que haya adquirido el germen. Además, conocer el genoma de los gérmenes puede ayudar a encontrar nuevas vacunas.

Por su parte en las universidades de Stanford y Wisconsin se está investigando en una nueva clase de antibióticos compuestos de productos naturales y sintéticos. Varios científicos trabajan en la modificación de las poliquetidas, unas sustancias naturales, con ciertos productos sintéticos, creando así un nuevo cóctel de antibióticos. Para desarrollar este nuevo medicamento se bloqueó el proceso natural de biosíntesis en el que se generan las poliquetidas, insertando varias moléculas sintéticas en ciertos momentos claves de su producción. Esta nueva clase de antibióticos es capaz de actuar con la misma eficacia que la eritromicina, al menos *in vitro*. En la misma línea, un grupo de investigadores estadounidenses ha creado una molécula modelada sobre la base de los péptidos, proteínas naturales usadas por diversos organismos, desde plantas a animales, para matar bacterias. Hasta ahora, los intentos por controlar los péptidos habían fracasado.

Estos se descomponen dentro de los tejidos vivos y muchas veces dañan las células humanas al mismo tiempo que a los gérmenes. Sin embargo, esta nueva versión sintética, calificada como un betapéptido, parece no dañar las células sanguíneas ni descomponerse dentro del cuerpo, y es capaz de acabar con varias bacterias resistentes, entre ellas el *Enterococco* y el *estafilococo* resistentes.

Durante el noveno congreso mundial de enfermedades infecciosas en el año 2000.

Los expertos concluyeron que la resistencia a los antibióticos de las bacterias comunes en el tracto respiratorio, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, tiene igual o mayor prevalencia en los países de Latinoamérica –especialmente en México, Argentina y Brasil– que en los Estados Unidos. Para atender esta creciente preocupación médica, los profesionales recomiendan que se deben usar los nuevos antibióticos, de una clasificación llamada fluoroquinolonas, como tratamiento de primera línea para algunas infecciones del tracto respiratorio.

Particularmente las más serias como la neumonía bacteriana; las nuevas quinolonas constituyen un tratamiento de elección dentro del arsenal terapéutico disponible para las infecciones tales como sinusitis aguda, exacerbaciones bacterianas de la bronquitis crónica y neumonías bacterianas.

Según el Sistema Regional de Vacunas (SIREVA), un programa de vigilancia *Streptococcus pneumoniae* dirigido por la Organización Panamericana de la Salud, las tasas de resistencia más altas surgieron en México con un 48,2 por ciento de resistencia intermedia y de alto grado, mientras que en la Argentina se registraron tasas de 24,2 % de resistencia intermedia y de alto grado, y en Brasil de 21,2 % de resistencia intermedia y de alto grado, aún muy preocupantes.

Agente causal			Fármaco
Microorganismos grampositivos y gramnegativos.	grampositivos	y	Linezolid
Microorganismos grampositivos y gramnegativos.	grampositivos	y	Piperacilina
Microorganismos grampositivos.			Quinopristina-dalfopistina
Microorganismos grampositivos y gramnegativos.	grampositivos	y	Cefaclor
Microorganismos grampositivos y gramnegativos.	grampositivos	y	Cefpirona
Microorganismos grampositivos y gramnegativos.	grampositivos	y	Cefpirona
Microorganismos grampositivos y gramnegativos.	grampositivos	y	Levofloxacino
Microorganismos grampositivos.			Teicoplanina

CONCLUSIONES.

El uso de los antimicrobianos por el área médica, está relacionado con las enfermedades infecciosas y parasitarias. Su administración en la población afectada presenta diferencias significativas en las zonas que conforman la misma.

En la actualidad existe una gran variedad de antimicrobianos usados para uno o más padecimientos, siendo su frecuencia variable; observándose gráficamente los niveles de consumo de los principales antimicrobianos (clases mayores grafica1).

Se establece una relación de acuerdo a los agentes causales de los padecimientos, con base en la reacción que estos producen, determinándose así cual es el antimicrobiano más recomendable.

Lo anterior muestra un panorama a nivel nacional, que puede ser comparativo con lo que ocurre a nivel mundial, en un período comprendido de 1995 a 2001 y las más recientes publicaciones de la Secretaría de Salud y de la Organización Mundial de la Salud.

La investigación realizada proporciona los elementos para establecer una trayectoria a considerar a futuro en la administración de los antimicrobianos, permitiendo utilizarse como herramienta en protocolos de investigación para nuevos medicamentos.

BIBLIOGRAFIA.

1. GOODMAN GILMAN, Alfred. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª. Ed., México. Edit. Médica Panamericana (1997).
2. LITTER, Manuel. Compendio de farmacología. 7ª ED., México. Edit. El Ateneo (1992).
3. CALDERON JAIMES, Ernesto. Aplicación clínica de antibióticos y quimioterapéuticos. 7ª Ed., México. Edit. Roche (1997)
4. MARTINEZ AZPEITIA, Leticia. Tesis "Estudio bibliográficos para antibióticos beta-lactámicos de la cuarta generación. México (1996).
5. JAWETZ, MELNICK y ADELBERG. Microbiología Médica. 14ª Ed., México, D.F. Edit. Manual Moderno.1992
6. CLARK, BRATER, JOHNSON. Farmacología Médica. 13ª Ed., España. Edit. Mosby (1993).
7. BERGOGLIO REMO, G. Antibióticos. 5ª Ed., Argentina. Edit. Medica Panamericana (1993).
8. GARROD, L. P. Antibióticos y Quimioterapia. 5ª Ed., España. Edit. Salvat(1985).
9. KATZUNG, BERTRAM, G. Farmacología básica y clínica. 7ª Ed., México. Edit. El Manual Moderno(1999).
10. WILLIAM, F. Ganon. Fisiología Médica. 14ª Ed., México. Edit. El Manual Moderno(1992).

11. Yoshimura F. and J. Nikaido. Antimicrob Agents Chemoter, 1982; 11:97-107

12. Richmon M.H. and Sykes R.B., Adv. Microb. Physiol., 1973;9:3138

13. Eles J. Appendix I. Structural formulae and nomenclatura of the cephalosporin antibiotics. Drugs (Suppl. 2) : 240-246, 1987

14. New H.C Third-generation cephalosporin: safety profaile after 10 years of clinical use. J. Clin Pharmacol 1990; 30: 396-403.

15. Carmen Rodríguez Acosta, Roberto Suárez Méndez. Estudio de la resistencia a fármacos en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de pacientes del Hospital Neumológico Benéfico jurídico de la habana. Enfermedades –infecciosas y Microbiologicas 1998;18(6)227-31.

16. Philpott Howard L. and J.D. Williams, Brit. Med. J., 1982;284: 1597-1599

17. Scheifele D. W., Can. Med. Assoc. J., 197;121: 198-202

18. Jokipii L. and Jokipii A.M.M., J. Antimicrob Chemother, 1980;6: 623-631

19. Beal S., Plowman D., Lancet, 1980;1: 279-280

20. Shaberg T. Gloger. Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Berlin 1987-93. Tubercle Lung Dis 1994;75(1):40.

21. León Cl, Guerrero MI, Giraldo de BE, Naranjo N. Tendencia de la resistencia y la multirresistencia inicial de la tuberculosis en Colombia. Libro Resumen XIII Congreso Latinoamericano de Microbiología. Caracas, Venezuela, 1996.

22. Sanders CC. Beta-lactamases of gram-negative bacteria: New challenges for new drugs. Clin Infect Dis 1992; 14: 1089-1099.

23. Jacoby GA, Carreras Y. Activities of beta-lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 858-862.

24. Klicalsan Z, Savimurat N, Outakoghi G. Multidrug-resistance. *Tubercle Lung Dis* 1994; 75(1): 15.

25. *Enf Infec y Microbiol* 1998; 18(6): 227-31.

26. Cars, O., Mölsted, S., Melander, A. *Variation in antibiotic use in the European Union*. *Lancet* 2001; 357: 1851-1853.

27. Granizo, J.J., Aguilar, L., Casal, J., Dal-Re, R., Baquero, F. *Streptococcus pyogenes* resistance to erythromycin in relation to macrolide consumption in Spain (1986-1997). *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 959-964.

29. Granizo, J.J., Aguilar, L., Casal, J., García-Rey, C., Dal-Re, R., Baquero, F. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain (1979-1997). *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 767-773.

30. Grupo para el Estudio del uso Racional de los Antibióticos Orales. Informe acerca del uso racional de los antimicrobianos. Documento de consenso. Proyecto Urano. Doyma, Madrid 1999.

3adigan, Martinko, Parker. *Biology of Microorganisms*. 8th ed., pg. 407.

Antibiotic Sensitivity Testing for Infections in Developing Countries:
<http://www.ama-assn.org/sci-pubs/journals/archieve/jama/vol 276/no-12/letter-5.htm>

DM Lab09- <http://www.lsumc.edu/campus/micr/dmex09.htm>