



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

"GUIA FARMACOTERAPEUTICA PARA UN  
HOSPITAL PRIVADO EN MEXICO"

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

P R E S E N T A :

**MARIA DE JESUS ANSELMA SANCHEZ FLORES**

ASESOR: MFC. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



**DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO**  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
**PRESENTE**

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

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Guía Farmacoterapéutica para un Hospital privado en México".

que presenta la pasante: María de Jesús Anselma Sánchez Flores  
con número de cuenta: 9755060-2 para obtener el título de :  
Química Farmacéutica Bióloga

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

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 10 de Noviembre de 2003

PRESIDENTE	<u>QFI. Leticia Zúñiga Ramírez</u>	
VOCAL	<u>MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	
SECRETARIO	<u>MFC. Cecilia Hernández Barba</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>QFI. Guadalupe Koizumi Castro</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	

## DEDICATORIAS

**A MIS PADRES:** Francisco y Marcelina por su apoyo incondicional en todo momento y por la confianza que depositaron en mí.

**A MIS HERMANAS:** Elena, Anita, Celia, Juana e Ivón por motivarme siempre a ser mejor y apoyarme en todos mis proyectos.

**A MIS SOBRINOS:** Abi, Manolo, Sara, Enriquez, Luey, Caro, Celia, Jesús, Giovis y Juan por los buenos momentos que hemos pasado juntos y que este logro, signifique para ustedes, un ejemplo a seguir.

**A MIS TÍOS:** Guadalupe y Armando, por haberme permitido ser parte de ustedes y por ayudarme a cumplir esta etapa en mi vida.

**A MIS PRIMOS:** Malena, Armando, Yolis, Ricardo, Alex, Lety y Miguel por haberme aguantado tanto tiempo y ayudarme a cumplir este sueño...

## AGRADECIMIENTOS

**A LA FES-CUAUTITLÁN:** Por haberme otorgado mi formación profesional.

**A MIS PROFESORES:** Virginia Benitez, Juan José Mendoza, Juan José Díaz, Enrique Ángeles, José Garduño, Leticia Zúñiga, Jesús Madrigal, Enrique Amador, Maria Eugenia Posada, Cecilia Barba, Beatriz Maya, Ricardo Oropeza y a todos mis profesores quienes me otorgaron su tiempo y dedicación para mi aprendizaje.

**A MIS SINODALES:** Beatriz Maya, Cecilia Barba, Guadalupe Koizumi y Leticia Zúñiga, por haberse tomado el tiempo para la revisión de mi trabajo.

**A MI ASESORA DE TESIS:** Maria Eugenia Posada por todo su apoyo prestado para la elaboración de este trabajo.

## ÍNDICE GENERAL

	PÁGINA
I. ÍNDICE GENERAL	i
II. ÍNDICE DE CUADROS Y TABLAS	iii
III. ÍNDICE DE ESQUEMAS Y FIGURAS	v
IV. LISTA DE ABREVIATURAS	vii
V. INTRODUCCIÓN	ix
VI. OBJETIVO	xi
VII. GENERALIDADES	1
VIII. GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO	13
<b>CAPITULO I. ANTIBACTERIANOS</b>	<b>17</b>
1. Generalidades	19
1.1 Historia	20
1.2 Resistencia a los antibacterianos	21
1.3 Clasificación de antibacterianos	23
1.4 Betalactámicos	23
1.4.1 Penicilinas	24
1.4.2 Cefalosporinas	65
1.4.3 Betalactámicos de nuevas estructuras	105
1.5 Tetraciclinas	133
1.6 Fenicoles	154
1.7 Aminoglucósidos	164
1.8 Macrólidos	194
1.9 Sulfonamidas	215
<b>CAPITULO II. ANALGÉSICOS</b>	<b>229</b>
2. Generalidades	231
2.1 Analgésicos opioides	233
2.2 Analgésicos no narcóticos o agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE)	272
<b>CAPITULO III. ANTIEMÉTICOS</b>	<b>339</b>
3. Generalidades	341
3.2 Clasificación	345
3.2.1 Antieméticos eficaces contra la emesis grave inducida por quimioterapia	346
3.2.2 Antieméticos eficaces contra la emesis leve a moderada inducida por quimioterapia	349
3.2.3 Antieméticos minimamente eficaces	356
IX. DISCUSIÓN	373
X. CONCLUSIONES	377
XI. BIBLIOGRAFÍA	379



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.

## II. ÍNDICE DE CUADROS Y TABLAS

	PÁGINA
Cuadro 1-1 Criterios de selección de medicamentos	5
Cuadro 1-2 Datos necesarios para evaluar medicamentos	7
Cuadro 1-3 Contenido mínimo de la guía o formulario terapéutico	10
Cuadro 1-4 Criterios para evaluar solicitudes de modificación al formulario	11
Cuadro 1-5 Datos que debe de contener la solicitud de actualización de la guía terapéutica	12
Tabla 1-1 Clasificación de las Penicilinas	32
Tabla 1-2 Espectro de actividad de las penicilinas G y V	37
Tabla 1-3 Dosis y vías de administración de las penicilinas	52
Tabla 1-4 Reacciones adversas a penicilinas	60
Tabla 1-5 Interacciones farmacológicas de las Penicilinas	63
Tabla 1-6 Clasificación de las Cefalosporinas	67
Tabla 1-7 Dosis y vías de administración de las Cefalosporinas	90
Tabla 1-8 Reacciones adversas a Cefalosporinas	99
Tabla 1-9 Interacciones farmacológicas de las Cefalosporinas	104
Tabla 1-10 Dosis y vías de administración de Betalactámicos de nuevas estructuras	124
Tabla 1-11 Reacciones adversas de Betalactámicos de nuevas estructuras	129
Tabla 1-12 Interacciones farmacológicas de Betalactámicos de nuevas estructuras	130
Tabla 1-13 Actividad antibacteriana in vitro de las tetraciclinas	136
Tabla 1-14 Indicaciones de las tetraciclinas	137
Tabla 1-15 Clasificación de las tetraciclinas en base a sus características farmacocinéticas	138
Tabla 1-16 Dosis y vía de administración de las Tetraciclinas	143
Tabla 1-17 Reacciones adversas a Tetraciclinas	148
Tabla 1-18 Interacciones Farmacológicas de las Tetraciclinas	152
Tabla 1-19 Actividad antibacteriana in vitro del Cloramfenicol	156
Tabla 1-20 Vías de administración y dosis del Cloranfenicol	160
Tabla 1-21 Reacciones adversas al Cloranfenicol	161
Tabla 1-22 Interacciones farmacológicas del Cloranfenicol	163
Tabla 1-23 Actividad antibacteriana in vitro de los Aminoglucósidos	167
Tabla 1-24 Clasificación de los Aminoglucósidos	168



## II. ÍNDICE DE CUADROS Y TABLAS

	PÁGINA
Tabla 1-25 Vías de administración y dosis de los Aminoglucósidos	184
Tabla 1-26 Reacciones adversas a Aminoglucósidos	188
Tabla 1-27 Interacciones Farmacológicas de los Aminoglucósidos	193
Tabla 1-28 Clasificación de los Macrólidos	196
Tabla 1-29 Vías de administración y dosis de los Macrólidos	207
Tabla 1-30 Reacciones adversas a Macrólidos	211
Tabla 1-31 Interacciones farmacológicas de los Macrólidos	214
Tabla 1-32 Actividad antibacteriana in vitro de las Sulfonamidas	216
Tabla 1-33 Clasificación de las Sulfonamidas	218
Tabla 1-34 Vías de administración y dosis de las Sulfonamidas	224
Tabla 1-35 Reacciones adversas a Sulfonamidas	225
Tabla 1-36 Interacciones farmacológicas de las Sulfonamidas	227
Tabla 2-1 Estructura química de la morfina y de los opioides y de sus antagonistas químicamente relacionados con la morfina	236
Tabla 2-2 Clasificación de los Analgésicos opioides	241
Tabla 2-3 Vías de administración y dosis de los opioides	261
Tabla 2-4 Reacciones adversas a opioides	265
Tabla 2-5 Interacciones farmacológicas de los opioides	269
Tabla 2-6 Clasificación de los AINE	280
Tabla 2-8 Características farmacocinéticas de los AINE	314
Tabla 2-9 Vías de administración y dosis de los AINE	316
Tabla 2-10 Reacciones adversas a los AINE	328
Tabla 2-11 Interacciones farmacológicas de los AINE	333
Tabla 3-1 Clasificación de los antieméticos	345
Tabla 3-2 Vías de administración y dosis de los Antieméticos	359
Tabla 3-3 Reacciones adversas a los Antieméticos	365
Tabla 3-4 Interacciones farmacológicas de los Antieméticos	369

### III. ÍNDICE DE ESQUEMAS Y FIGURAS

	PÁGINA
Figura 1-1 El Triángulo de Davis	23
Figura 1-2 Estructura básica de las Penicilinas	25
Figura 1-3 Composición de la pared de microorganismos Gramnegativos	27
Figura 1-4 Composición de la pared de microorganismos Grampositivos	28
Figura 2-1 Localización de los receptores opioides	238
Figura 2-2 Representación esquemática del mecanismo de acción de los AINE	278
Figura 3-1 Representación esquemática de los mecanismos inductores del vómito y del proceso emetizante.	344

## IV. LISTA DE ABREVIATURAS

<b>CFT</b>	<b>Comité de Farmacia y Terapéutica</b>
<b>CIM</b>	<b>Centro de Información de Medicamentos</b>
<b>CMB</b>	<b>Concentración mínima bactericida</b>
<b>CMI</b>	<b>Concentración mínima inhibitoria</b>
<b>c/</b>	<b>Cada</b>
<b>FDA</b>	<b>Fud and Drug Administration</b>
<b>GFT</b>	<b>Guía Farmacoterapéutica</b>
<b>G.I.</b>	<b>Gastrointestinales</b>
<b>G.U.</b>	<b>Genitourinarias</b>
<b>h.</b>	<b>Hora</b>
<b>hrs.</b>	<b>Horas</b>
<b>IM</b>	<b>Vía Intramuscular</b>
<b>IV</b>	<b>Vía Intravenosa</b>
<b>LCR</b>	<b>Líquido Cefalorraquídeo</b>
<b>O.M.S.</b>	<b>Organización Mundial de la Salud</b>
<b>PBP</b>	<b>Proteínas Ligadoras de Penicilinas</b>
<b>P.O.</b>	<b>Vía oral</b>
<b>SC</b>	<b>Vía Subcutánea</b>
<b>S.N.C</b>	<b>Sistema Nervioso Central</b>
<b>&lt;</b>	<b>Menor</b>
<b>&gt;</b>	<b>Mayor</b>

## V. INTRODUCCIÓN

Uno de los pilares fundamentales para proporcionar al paciente una atención adecuada es el uso racional y efectivo de los medicamentos.

Esta tarea de vital importancia es particularmente difícil de realizar en los países en desarrollo, ya que existe una serie de factores que contribuyen en mayor o menor grado a impedir que se lleve a cabo un uso adecuado de los medicamentos. Entre estos factores se pueden citar los siguientes: 1) el explosivo aumento del número de fármacos disponibles durante los últimos años, 2) el registro de productos farmacéuticos que generalmente no constituyen innovaciones terapéuticas y, muy por el contrario, son asociaciones medicamentosas que de alguna manera dificultan la evaluación de su riesgo/beneficio, 3) la práctica bastante extendida, del autodiagnóstico y automedicación, en la que incurre un porcentaje elevado de la población, 4) el hábito de buscar la prescripción de medicamentos, aun en problemas que bien pudieran resolverse sin tratamiento farmacológico y 5) el elevado costo de algunos medicamentos, lo que determina que la elección de los fármacos más adecuados para utilizar se realice bajo la influencia de criterios de tipo económico, más que de riesgo/beneficio o terapéuticos. **(1)**

Por todo lo antes mencionado las distintas instituciones hospitalarias hacen necesario tener un sólido programa de evaluación objetiva, selección y utilización de los medicamentos.

La Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) es la piedra angular para la organización y desarrollo del mismo, y el Formulario o Guía Farmacoterapéutica (GFT) el eje central del programa.

La GFT es definida como un simple listado de medicamentos disponibles en forma rutinaria en el servicio de Farmacia y dirigida fundamentalmente a disminuir los costos. Actualmente se habla de un sistema de GFT, que es un método por el que el personal sanitario de una institución interviene, por medio de su participación en la CFT, en la evaluación, valoración y selección de los medicamentos más idóneos para las necesidades de la citada institución; esos medicamentos así seleccionados son incluidos en la GFT, quedando esta constituida como vehículo mediante el cual el personal sanitario hace uso del sistema de GFT. Este método de trabajo asegura una farmacoterapia de alta calidad y costo, efectiva. **(2)**

En el México de hoy, iniciativas como las mencionadas encuentran terreno fértil por la rápida evolución de los servicios de salud en todos los ámbitos durante los últimos años. **(3)**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Por esta razón surge la propuesta de elaborar una GFT, en forma de un manual como se maneja en algunos países y que incluya además de la lista de medicamentos, información farmacológica para promover el uso efectivo, seguro y económico de los medicamentos.

Una GFT debe incluir todos los grupos de medicamentos que se emplean en la unidad hospitalaria y conforma la lista de medicamentos esenciales. Para fines del presente trabajo solo se considero incluir tres grupos farmacológicos: antibacterianos, analgésicos y antieméticos. Los dos primeros por ser de uso común y el ultimo por su importancia actual en el uso de pacientes con cáncer y reciben quimioterapia.

Una GFT puede ser abierta, esto es, que incluya todos lo medicamentos disponibles en el mercado y que establezca recomendaciones para su prescripción, o bien cerrada, lo que implica restricciones y exclusiones de medicamentos. Además en la elaboración de una GFT cerrada deben realizarse varios estudios en materia de medicamentos, siendo el mas importante y difícil; el estudio de selección de medicamentos, con el cual se elabora la lista de medicamentos esenciales. Dicho estudio no ha sido realizado en el Hospital y por tal razón la GFT que se presenta a continuación es abierta.

## **VI. OBJETIVO**

Elaborar una Guía Farmacoterapéutica que incluya tres grupos farmacológicos; a través de una revisión hemerográfica que apoye la labor del equipo de salud adscrito a un Hospital privado de México.

## VII. GENERALIDADES

### 7.1 Comité de Farmacia y Terapéutica (CFT)

El comité de Farmacia y Terapéutica se define como un grupo de carácter permanente al servicio de un país, de un sistema de salud multiinstitucional o de un hospital, que brinda asesoría respecto a la selección y utilización de medicamentos y el establecimiento de normas terapéuticas. **(1)**

### 7.2 Composición y tamaño del CFT

La constitución del CFT se inicia con la manifestación práctica de la voluntad política de la dirección médica del hospital en constituir el comité nombrando a sus integrantes. **(2)**

Respecto del tamaño y composición óptimos del comité existen diversas opiniones. Uno de pocos miembros pudiera ser más ágil y productivo es su quehacer, pero uno conformado por varios miembros tiene una mayor representatividad. La composición ideal es aquella que es multidisciplinaria, con inclusión de médicos, farmacéuticos y otros profesionales sanitarios, siendo aconsejable que la elección de sus miembros no se base en criterios jerárquicos, sino de motivación y conocimientos en el campo de terapéutica y de la utilización de medicamentos.

Idealmente todo CFT debe contar con:

- a) un representante de la dirección del hospital (en hospitales muy pequeños es el director mismo quien lo integra y quien generalmente asume la coordinación del Comité);
- b) un médico especialista de los servicios básicos del hospital (medicina interna, pediatría, cirugía, gineco-obstetricia) y, en hospitales de especialidades, pueden integrarse representantes de los servicios clínicos;
- c) un farmacéutico, en representación del servicio de farmacia, quien generalmente asume la secretaría del Comité, y



- d) un representante de enfermería.
- e) En algunos casos, como los hospitales con administración descentralizada, se incluye un representante de la administración.

Para facilitar el proceso se recomienda que el número total de integrantes no sea mayor de 8 y siempre debe considerarse la alternativa de invitar a las reuniones a personas, ya sean de dentro o de fuera de la institución, que por sus conocimientos pueden contribuir a la resolución de problemas planteados en determinados campos (Ej. farmacólogo clínico si no existiese en el hospital, personal del área de compras, oncólogos o de otras especialidades médicas, etc).

Considerando que el Comité de Farmacia y Terapéutica es un comité permanente dentro de la institución, es fundamental que tenga definido sus objetivos y funciones y que sus actividades sean reglamentadas. **(2)(3)(4)**

### 7.3 Objetivos del CFT

Los principales objetivos del CFT son:

- 1) Asesorar al equipo de dirección del hospital en la formulación e implementación de las políticas relacionadas con la selección, programación, prescripción, dispensación y uso racional de los medicamentos.
- 2) Participar en la formulación de programas diseñados para satisfacer las necesidades del equipo de salud relacionados con el conocimiento y uso adecuado del medicamento. **(2)(4)**

### 7.4 Funciones básicas del CFT

Las funciones del comité pueden variar, dependiendo de las distintas disposiciones acordadas en los organismos gubernamentales de salud de los diferentes países, pero todas ellas concuerda en que las siguientes debieran ser las funciones más relevantes que este comité debiera realizar:

- Asesorar al personal médico y farmacéutico en la selección y utilización de los medicamentos más efectivos según los estándares de calidad terapéuticos.

- Implementar una lista básica de medicamentos para uso en el hospital y proporcionar su constante revisión.
- Elaborar y actualizar periódicamente la guía Farmacoterapéutica de la institución, así como las instrucciones y normas para su aplicación
- Recomendar las incorporaciones y retiros de medicamentos de la lista básica o guía Farmacoterapéutica aceptada para el uso en la institución, mediante una evaluación objetiva.
- Analizar los problemas relacionados con la administración de los medicamentos, evaluando terapias y pautas de uso.
- Validar protocolos de tratamientos elaborados por los diferentes servicios clínicos del hospital.
- Fijar los criterios en los que se basará la institución para la obtención de medicamentos que no han sido seleccionados para uso regular, o sea, que no forman parte del listado de medicamentos básicos .
- Revisar los informes de reacciones adversas de los medicamentos en uso.
- Asesorar en toda actividad relacionada con la promoción del uso racional de medicamentos en la institución
- Fomentar la investigación sobre utilización de medicamentos y utilizar sus resultados como insumo en el desarrollo de sus otras funciones.
- Establecer comunicaciones mediante boletines y charlas para los profesionales de la salud que laboran en la institución, en aquellas materias relacionadas con los medicamentos y su uso.
- Difundir los acuerdos establecidos en las sesiones del comité a los profesionales de la salud que laboran en la institución. **(2)(3)(4)**

### **7.5 Eficiencia en la gestión del CFT**

Para lograr eficiencia en la gestión del CFT se deben considerar los siguientes aspectos:

1. Mantener periodicidad de las reuniones las cuales dependerán del grado de compromiso y responsabilidades asignadas al Comité. Por lo general, se recomienda realizar al menos seis reuniones por año y cada vez que sea necesario, porque se asume que el CFT tiene compromisos cuya naturaleza demanda actividades periódicas, como las señaladas en sus funciones básicas.

2. Documentar los acuerdos y compromisos adquiridos por los miembros a través de las "actas de reunión", las que por lo general incluyen:

- personal presente y ausente,
- temas pendientes de resolución,
- nuevos temas a tratar,
- problemas detectados y sus posibles causas,
- acuerdos y recomendaciones,
- temas a tratar en la próxima reunión,
- firmas del acta.

3. Programar las reuniones definiendo lugar, fecha y horario con suficiente antelación. Se aconseja planificar las actividades y distribuir dicho plan entre los miembros previo a las reuniones.

4. Disponer de un lugar adecuado para las reuniones así como de equipo audiovisual necesario (proyector, pizarrón).

5. Integrar al personal médico del hospital en las actividades que desarrolla el Comité.

6. Dar seguimiento, por parte de un miembro del Comité, a los acuerdos alcanzados y a las recomendaciones. Esta función generalmente recae en un farmacéutico miembro del Comité. **(2)**

## **7.6 Selección de medicamentos**

Según la Organización Mundial de la Salud, la selección de medicamentos es un proceso continuo, multidisciplinario y participativo que pretende asegurar el acceso a los fármacos más necesarios en un determinado nivel del sistema sanitario, teniendo en cuenta la eficacia, seguridad, calidad y costo, e impulsar el uso racional de los mismos. Este proceso debe corresponder a una estrategia sanitaria global. La selección de medicamentos con los actuales criterios nació como una actividad multidisciplinaria en hospitales de diversos países durante los años 60 y 70, generalmente desarrollada en el marco de los comités de farmacia y terapéutica e impulsada, casi siempre, por servicios de farmacia de hospital en base a las necesidades asistenciales generadas por los servicios clínicos. **(5)**

### 7.6.1 Requisitos esenciales para la selección de medicamentos

Sin duda, la actividad fundamental del CFT es la selección de medicamentos **(3)**. Para cumplir con el proceso de selección y elaboración del formulario o guía Farmacoterapéutica, el CFT debe observar el cumplimiento de requisitos esenciales cuyos pasos básicos son:

#### 7.6.1.1 Recopilación y análisis de toda la información.

Esto constituye la base de la selección de medicamentos, teniendo presente que la selección de éstos debe fundamentarse en criterios científicos uniformes. En el **Cuadro 1-1** se presentan los criterios básicos para su selección.

**Cuadro 1-1. Criterios de selección de medicamentos**

- Relaciones costo / beneficio y costo / efectividad óptimas de los medicamentos para cada tratamiento.
- Estadística de morbilidad y mortalidad de la institución.
- Estudio de consumo de medicamentos y patrones de prescripción durante el último año en la institución.
- Estudios de utilización de medicamentos que se hayan realizado, en primer término en la misma institución y en segundo término, a niveles locales y nacionales.
- Características demográficas de la población que atiende el hospital.
- Disponibilidad de otros servicios de salud en el área geográfica de influencia.
- Servicios clínicos y tipo de especialidades que ofrece la institución.
- Especialidad del personal, grado de capacitación y experiencia.
- Modalidades de uso del medicamento en la institución.
- Capacidad administrativa y económica del hospital (presupuesto disponible y su proyección).
- Disponibilidad del medicamento en el mercado, producción local y comercialización.
- Modalidades de financiamiento de los medicamentos que implementa el hospital.

### **7.6.1.2 Recopilación y análisis de la documentación**

Debe hacerse una recopilación de toda la información disponible sobre la selección de medicamentos, (criterios de selección por la Organización Mundial de la Salud (OMS), lista modelo de medicamentos esenciales etc.) a fin de otorgar acceso a la información básica que se debe conocer y aplicar en el proceso de selección.

### **7.6.1.3 Definición de la metodología**

Debe definirse la metodología para la evaluación científica y terapéutica de los medicamentos que constituirán la lista y, posteriormente, el formulario terapéutico.

### **7.6.1.4 Análisis de la información científica y objetiva sobre cada producto propuesto a ser seleccionado**

Un elemento importante en este proceso es la disponibilidad de información adecuada y completa sobre los medicamentos para determinar de manera objetiva su eficacia e inocuidad. Este tipo de información puede obtenerse a través de un Centro de Información de Medicamentos (CIM) de carácter nacional al que se pueda tener acceso o de servicios de información disponibles en la farmacia del hospital. En todo caso, es en este aspecto donde se destaca la labor del farmacéutico como el responsable de recopilar, analizar, organizar y suministrar la información necesaria. Para ello se debe tener acceso a fuentes de información, tales como compendios oficiales del país o formularios terapéuticos nacionales, abstractos de la literatura médica, libros de referencia en farmacia y medicina e idealmente acceso a sistemas de microfichas computarizadas. El sistema de información empleado depende en gran parte de los recursos económicos de la institución y de la disponibilidad de Centros de Información de Medicamentos ya sea nacional o local.

### **7.6.1.5 Evaluación de los medicamentos propuestos**

Para el mejor desarrollo de este proceso la American Hospital Society Pharmacy (AHSP) propone algunos lineamientos básicos que ayudan a evaluar los fármacos y que en su mayoría se constituyen en informaciones a incluir en los formularios. El **Cuadro 1-2** señala los más comunes.

**Cuadro 1-2. Datos necesarios para evaluar medicamentos****Identificación del medicamento:**

- Denominación Común Internacional, DCI
- Nombres comerciales más comunes (opcional)
- Formas farmacéuticas
- Proveedores (opcional)
- Clasificación terapéutica del producto
- Indicaciones terapéuticas en función del registro del producto, tanto en el propio país como en las
- indicaciones para las cuales fueron aprobadas en otro país de referencia (Ej. tipo de indicación según aprobación por la FDA)

**Biodisponibilidad y farmacocinética:**

- Lista de biodisponibilidad por todas las vías,
- Farmacocinética del principio activo en todas sus vías

**Dosificación:**

- En todas las vías y casos especiales como en geriatría, pediatría o pacientes con disfunción renal o hepática

**Efectos adversos y toxicidad.****Precauciones especiales para su uso.**

**Evaluación de la utilización del medicamento en comparación con otras terapéuticas semejantes y aportación de estudios clínicos relevantes.**

**Comparación de costos o tratamientos.**

### **7.6.1.6 Elaboración de la lista básica**

Posterior a la evaluación de los medicamentos propuestos se procede a la elaboración de la lista básica o listado de medicamentos autorizados para uso en la institución, con base en medicamentos seleccionados. **(2)**

### **7.7 Necesidad de utilizar medicamentos no incluidos en la lista o formulario.**

Cuando se presenta la necesidad de utilizar un medicamento no incluido en la lista o formulario, es necesario que se prevea el procedimiento a seguir en esos casos, definiendo quiénes serán los responsables de autorizar su compra y los criterios que se emplearán para aprobar o rechazar la solicitud, lo cual se constituye en parte de las políticas institucionales sobre selección de medicamentos. Algunas medidas de interés son:

- Exigir aprobación del médico jefe del servicio (o del médico de guardia si la necesidad se presenta en horas no laborales) como requisito previo para tramitar la solicitud,
- Canalizar toda solicitud de medicamentos fuera de formulario a través de la farmacia,
- Establecer un sistema de compra con un distribuidor o farmacia de la localidad para este tipo de abastecimiento,
- Adoptar la política de mantener un período de demora de 24 horas a toda solicitud y reevaluar la necesidad del producto,
- Elaborar y mantener una lista actualizada de medicamentos que no forman parte del formulario / lista pero que son solicitados con frecuencia para su posterior análisis y posible inclusión en la lista / formulario,
- Relacionar solicitudes y prescriptores, y en función de la frecuencia de este tipo de solicitudes, discutir el caso con el prescriptor y el jefe del servicio clínico. **(2)**

## 7.8 Guía Farmacoterapéutica

### 7.8.1 Concepto

La guía Farmacoterapéutica o Formulario es un documento consensuado con los facultativos del hospital a través del CFT y aprobado por la Dirección Médica, que recopila los medicamentos y productos medicamentosos que han sido seleccionados para su uso en el Hospital, reflejando la terapéutica usual del centro. **(1)(6)**

En algunos países se emplea este término para referirse a una lista de medicamentos; en otros, el término se refiere a un manual que incluye, además de la lista de medicamentos y productos medicamentosos, información farmacológica para promover el uso efectivo, seguro y económico de los mismos. **(1)**

### 7.8.2 Elaboración de la Guía Farmacoterapéutica.

Para la elaboración de la Guía Farmacoterapéutica, hay que determinar la estructura, formato, tamaño, forma y diseño más adecuado de la guía para que facilite la asimilación máxima de su contenido y difusión. Otro factor de consideración es la disponibilidad del recurso económico y humano. **(2)**

### 7.8.3 Contenido de la Guía Farmacoterapéutica

Debe estar en consonancia con sus objetivos básicos que son:

- Informar de los medicamentos aprobados por el CFT
- Proporcionar información terapéutica básica relacionada con los mismos.
- Recoger y difundir las normas y procedimientos hospitalarios que rigen el uso de medicamentos.
- Describir en una sección especial, aspectos puntuales de utilidad terapéutica. **(6)**

El Cuadro 1-3 presenta un ejemplo del contenido mínimo de la guía **(2)**:



**Cuadro 1-3. Contenido mínimo de la guía o formulario terapéutico**

- Título, nombre del hospital, año de emisión y la comisión y / o servicio responsable de la edición,
- Índice de contenido,
- Información sobre normas y procedimientos del hospital:
- Normas de prescripción
- Normas de funcionamiento del Comité de Farmacia y Terapéutica
- Normas para la utilización de la guía Farmacoterapéutica
- Normas de uso de medicamentos en investigación
- Descripción de cada especialidad por grupo terapéutico con la codificación nacional respectiva,
- **Información monográfica del producto que incluye:**
- Grupo terapéutico al cual pertenece el principio activo
- Nombre genérico
- Forma farmacéutica
- Vía de administración
- Dosis usuales (máxima y pediátricas)
- Indicaciones
- Duración del tratamiento
- Contraindicaciones
- Precauciones
- Efectos adversos
- Información al paciente (opcional)
- Bibliografía utilizada,
- Procedimiento de actualización del formulario,
- Índice de nombres comerciales (opcional).

**7.8.4 Inclusión de medicamentos en la guía**

Las decisiones del Comité referentes a inclusiones o exclusiones de medicamentos o modificaciones de cualquier tipo en el formulario deberán ser técnicamente justificables, conforme a criterios tales como los señalados en el **Cuadro 1-4. (2)**

**Cuadro 1-4. Criterios para evaluar solicitudes de modificación al formulario**

- Selección de medicamentos de evidente eficacia y riesgo aceptable determinado por estudios clínicos empleando métodos científicos reconocidos referidos a seres humanos.
- Evitar duplicaciones innecesarias de medicamentos o presentaciones similares.
- Comparar los productos nuevos en cuanto a su eficacia y toxicidad con productos existentes en el formulario.
- Incluir productos combinados sólo cuando ofrezcan beneficio cierto y verdadero con respecto al uso individual de cada uno de sus componentes.
- Selección de los medicamentos con indicaciones claras de que éstos son "medicamentos de primera elección" para las enfermedades prevalentes.
- Evaluar y considerar las consecuencias administrativas y de costos de compra y operación de los nuevos productos, con atención a las unidades de dosis necesarias y a las facilidades de adquisición, almacenamiento y distribución.
- Investigar y evaluar, conforme a las normas técnicas y científicas pertinentes, las contraindicaciones y precauciones y los efectos adversos del medicamento, a fin de determinar una correcta relación entre el beneficio y el riesgo del producto.
- Dar prioridad de inclusión en el formulario, por sobre los de elección secundaria, a los medicamentos identificados como los más eficaces y de menor riesgo para el tratamiento de una morbilidad específica.
- Considerar las solicitudes desde el punto de vista de la utilización de medicamentos propuestos para la enfermedad prevalente, con eficacia comprobada en relación con el medicamento de referencia y con relación beneficio / riesgo superior con respecto a los medicamentos existentes en el formulario y mejor viabilidad económica-administrativa.

**7.8.5 Actualización de la guía**

Aunque la solicitud de actualización de la guía puede ser iniciada por personal médico o farmacéutico, todas deben ser tramitadas a través del CFT. El medio más sencillo y viable es presentar la solicitud a la Secretaría del Comité o directamente en la farmacia. Siempre es recomendable que en el análisis del caso o solicitud de modificación al formulario que realiza el CFT, participe también la jefatura del servicio clínico de donde emana la solicitud. Por otra parte, tanto los resultados, producto de las evaluaciones de las solicitudes que se reciban,

como las actualizaciones producto de las revisiones periódicas que el mismo comité realiza, deben darse a conocer a los usuarios del formulario. Para ello debe establecerse un sistema flexible de difusión permanente a través de boletines, fijando períodos más extensos para publicar nuevas ediciones completas. El Comité debe tomar en cuenta que por lo general, una guía de más de dos años de existencia se considera obsoleta e inútil. (2)

**Cuadro 1-5. Datos que debe contener la solicitud de actualización de la guía terapéutica**

- Indicación del tipo de cambio propuesto (inclusión / exclusión de medicamentos).
- Nombre genérico y comercial, en su caso, con indicación de la fórmula química del producto y laboratorio que lo produce y su forma o formas de presentación.
- Indicaciones sobre la utilización del medicamento, incluyendo dosis y duración del tratamiento.
- Indicación de la categoría terapéutica a que corresponde el producto.
- Manifestación de las ventajas terapéuticas del producto cuya inclusión se propone en comparación con productos similares a los existentes en el formulario, con estudios farmacológicos y de investigación clínica efectuados recientemente que respalden esas declaraciones sustentadas con bibliografía actualizada.
- Por lo general no se aceptan como bibliografía el material promocional del producto ni publicaciones patrocinadas por laboratorios nacionales o extranjeros fabricantes de medicamentos. Debe promoverse la presentación de estudios de investigación clínica realizadas por el solicitante o la documentación de experiencias preferiblemente nacionales si existen.
- Manifestación de las desventajas terapéuticas del medicamento o de otra naturaleza cuya exclusión se propone, si es el caso.
- Indicación referente a precauciones, contraindicaciones, interacciones y toxicidad, relacionadas con el uso del medicamento.
- Indicación de productos similares ya existentes en el formulario terapéutico nacional,
- Costo aproximado y disponibilidad en el mercado nacional del medicamento que se trate y costo del tratamiento.
- Estimación del consumo anual del medicamento en caso de que se apruebe y costo de ese consumo.
- Cualquier otra información adicional que sea necesaria a juicio del Comité.

## **VIII. GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO**



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.

La presente GFT incluye tres capítulos correspondientes a los siguientes grupos farmacológicos: Analgésicos, Antibacterianos y Antieméticos, respectivamente.

En cada capítulo se incluye la mayor parte de la información acerca del grupo farmacológico como es, la clasificación general del grupo, la historia de cómo surgieron los medicamentos que conforman dicho grupo, la relación estructura-actividad farmacológica, la farmacodinamia (mecanismo de acción) que se presenta en general para todo el grupo o en algunos casos de manera individual para cada fármaco. Así también, se incluye la monografía de cada medicamento con base a la clasificación del grupo farmacológico; la cual incluye, aplicaciones terapéuticas y farmacocinética. La información acerca de las dosis, vías de administración, reacciones adversas e interacciones farmacológicas, se presentan en tablas resumen donde se incluyen todos los medicamentos del grupo farmacológico correspondiente.

Esta GFT se elabora a través de la información recopilada de manera bibliográfica, hemerográfica y electrónica.

# **CAPITULO I.**

# **ANTIBACTERIANOS**



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.



## ANTIBACTERIANOS

### 1. Generalidades

El empleo de los antibacterianos ocupa un lugar predominante en la terapéutica del médico general y del especializado. Su conocimiento se impone de un modo taxativo porque la prescripción de los fármacos antibacterianos se toma ineludible en múltiples circunstancias. El avance progresivo de la investigación y de la industria farmacéutica proporciona cada año nuevas adquisiciones que incrementan notablemente el arsenal terapéutico. Las fórmulas químicas modificadas con recursos de síntesis por acoplamiento de moléculas o con el agregado de otras sustancias de valor médico, han originado un conjunto de medicamentos antibacterianos cuyo entendimiento es una exigencia profesional. Ya no es suficiente recetar antibacterianos; es necesario saber por qué y para qué se indican y la decisión debe tomarse selectivamente entre numerosos específicos. El éxito o fracaso de la terapia depende de esta elección del medicamento, del modo de aplicación y de la vigilancia atenta de sus efectos. La información del médico en cada uno de estos aspectos está condicionada por la literatura comercial, cuya evaluación no es fácil, y por las publicaciones científicas que requieren el tiempo suficiente para seleccionarla; sin embargo, el facultativo carece de él porque está urgido por las exigencias profesionales y, en consecuencia, el método más adecuado para equilibrar la necesidad de informarse en los momentos breves disponibles es tener a mano una síntesis informativa capaz de orientarlo en la solución práctica de sus interrogantes terapéuticos. Poseer la teoría y la técnica es de suma importancia porque nos permite transitar por un camino abierto. (7)

Los **agentes antimicrobianos** son sustancias producidas sintética o naturalmente mediante bacterias, hongos o plantas, que se utilizan para destruir o inhibir el crecimiento de **microorganismos**, incluidas las bacterias, los virus, los hongos y los parásitos, en particular protozoarios. (8)(9) En cambio los **antibacterianos** son productos químicos que destruyen o inhiben el crecimiento **bacteriano**. La mayoría de los antibacterianos clínicamente útiles son producidos por microorganismos; se trata de los **antibióticos**. (10)

Los agentes antibacterianos de uso sistémico se puede clasificar según su origen, efecto antibacteriano, espectro de actividad y mecanismo de acción según sus estructuras químicas.

- 1. Origen. Naturales:** se obtienen a partir de Bacterias; **sintéticos:** se obtienen totalmente por síntesis química y **semisintéticos:** se obtienen por modificaciones químicas de antibacterianos naturales, con el fin de mejorarlos.
- 2. Efecto. Bacteriostático,** la máxima concentración no tóxica que se alcanza en suero y tejidos impide el desarrollo y multiplicación de las bacterias, sin destruirlas, pudiendo éstas multiplicarse nuevamente al desaparecer el agente antibacteriano. Sirven para complementar los mecanismos defensivos del huésped. **Bactericida,** su acción es letal sobre las bacterias, por lo que éstas pierden irreversiblemente su viabilidad o son lisadas.
- 3. Espectro de actividad. Amplio:** actúan sobre un gran número de especies bacterianas (Ej. tetraciclina). **Intermedio:** actúan sobre un número limitado de bacterias (Ej. Macrólidos). **Reducido:** actúan sobre un pequeño número de especies bacterianas (Ej. polimixina).
- 4. Mecanismo de acción.** Inhibición de la síntesis de la pared celular, Alteración de la permeabilidad celular, Inhibición de la síntesis proteica, Inhibición de la síntesis de DNA y RNA. **(10)**
- 5. Estructuras químicas.** Se basa en la similitud química de algunos antibacterianos, según los núcleos base de sus estructuras, los cuales les confieren cierta semejanza en sus propiedades físico-químicas y farmacológicas. **(8)**

## 1.1 Historia

Pasteur y Joubert fueron algunos de los primeros investigadores en reconocer el potencial clínico de productos antibacterianos como agentes terapéuticos y dejaron registro de sus observaciones y especulaciones en 1877, ellos observaron que los bacilos de 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 tipo de experimentos en animales produjo resultados similares. Uno y otro investigadores comentaron el hecho de que existen mecanismos "antibacterianos" entre las especies inferiores, incluso en mayor grado que entre 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 el enfermedad a condición de que se aplicaran al mismo tiempo 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 existían sustancias antibacterianas en cultivos bacterianos, y algunas de ellas fueron sometidas a pruebas en seres humanos pero se les desechó porque resultaron demasiado tóxicas.

La época actual de la quimioterapia antibacteriana comenzó con el empleo de la sulfonamida en seres humanos en 1936. La "época de oro" de los antibacterianos 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 305 de todos los sujetos hospitalizados en la actualidad recibe uno o mas ciclos de terapia antibacteriana, y los compuestos de esta categoría han curado millones de infecciones que pudieron haber sido letales. Sin embargo al mismo tiempo dichos compuestos son algunos de los productos utilizados en forma mas errónea por el medico en su practica o incluso han sido objeto de abuso. Un resultado de su utilización amplia a sido la aparición de bacterias patógenos resistentes a ellos, y esto a su vez ha sido 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. **(11)**

## 1.2 Resistencia a los antibacterianos

Consideramos a la resistencia bacteriana como la pérdida de la sensibilidad de una bacteria a un antibacteriano al que originalmente era susceptible. Este hecho involucra necesariamente la aparición de un cambio permanente en el material genético de la bacteria, que se transmite a sus descendientes, los que por este motivo resultan también insensibles al antibacteriano en cuestión. Si bien cualquier microorganismo puede desarrollar resistencia a los antibacterianos, este fenómeno ha sido estudiado más ampliamente en las bacterias. Aunque la resistencia no es un fenómeno universal, se afirma que tarde o temprano las bacterias desarrollan resistencia a cualquier antibacteriano.

La resistencia bacteriana constituye un problema de grandes implicancias clínicas, pues obliga al desarrollo y utilización de nuevos agentes antibacterianos, siempre más costosos y muchas veces más tóxicos que los empleados habitualmente en el tratamiento de las infecciones; además ha obligado a abandonar y eliminar del arsenal terapéutico a muchos fármacos que inicialmente fueron muy útiles. Cuando se prueba inicialmente un fármaco antibacteriano se le define el espectro de microorganismos sobre los cuales es eficaz o ineficaz. Este patrón inicial frecuentemente va cambiando a medida que el fármaco se utiliza clínicamente. **(12)**

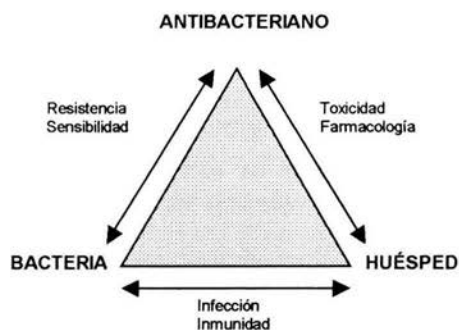
Existen muchos mecanismos diferentes por los cuales las bacterias podrían exhibir resistencia a los medicamentos. Los siguientes están bastante bien respaldados por la evidencia:

- a) Las bacterias producen enzimas que destruyen el medicamento activo.
- b) Las bacterias cambian su permeabilidad al medicamento.
- c) Las bacterias desarrollan un blanco estructural alterado para el medicamento.
- d) Las bacterias elaboran una vía metabólica alterada que elude la reacción inhibida por el medicamento.
- e) Las bacterias elaboran una enzima alterada que aun puede llevar a cabo su función metabólica, pero es mucho menos afectada por el medicamento que la enzima del organismo sensible. **(13)**

### 1.2.1 La interacción Huésped, Bacteria y Antibacteriano

Cuando se indica algún antibacteriano es útil recordar el **Triángulo de Davis (Figura 1-1)**, que ejemplifica esquemáticamente las interrelaciones que ocurren entre el huésped, la bacteria y el antibacteriano empleado. Así el agente puede ocasionar enfermedad clínica al huésped (**infección**), e inversamente las defensas del huésped tienden a evitar el desarrollo de la misma (**inmunidad**), lo último ocurre felizmente, con mayor frecuencia. El antibacteriano escogido atacará efectivamente (**inmunidad**) al agente infeccioso cuando éste es sensible, se ha demostrado que cuando las condiciones son favorables y el tiempo lo permite, prácticamente cualquier bacteria desarrollará **resistencia** a un determinado antibacteriano. Además, los antibacterianos puede producir en el huésped efectos deletéreos (**toxicidad**) que puede conducir a la necesidad de tener que suspender un antibacteriano; por su parte el huésped actúa sobre el antibacteriano conduciendo a cambios **farmacológicos** que pueden modificar la real disponibilidad del antibacteriano empleado. Se ha demostrado, usualmente *in vitro*, que algunos Antibacterianos tienen la capacidad adicional de modificar la respuesta inmune del huésped; evento que se presenta generalmente como positivo pero cuya importancia clínica en el paciente infectado no ha sido demostrado de manera concluyente. **(14)**

Figura 1-1. El Triángulo de Davis



### 1.3 Clasificación de antibacterianos

#### 1.3.1 Clasificación según sus estructuras químicas

Esta clasificación es la más utilizada en la literatura científica. Se fundamenta en la similitud química de algunos antibacterianos, según los núcleos base de sus estructuras, los cuales les confieren cierta semejanza en sus propiedades físico-químicas y farmacológicas, en dependencia también de las adiciones de grupos químicos que posean en dichos núcleos base. (8)

### 1.4 Betalactámicos

Se emplea esta denominación para englobar a **penicilinas** y **cefalosporinas** que tienen en común el anillo betalactámico, el cual puede ser hidrolizado por algunos microorganismos capaces de segregar una enzima: la **betalactamasa**.

## 1.4.1 Penicilinas

Las penicilinas constituyen uno de los grupos de antibacterianos de mayor importancia. Desde que fue posible contar con la primera penicilina, han surgido otros antibacterianos, pero sigue siendo uno de los antibacterianos más importantes y de mayor uso, y se siguen sintetizando derivados nuevos del núcleo penicilínico básico. Muchos de ellos tienen ventajas peculiares y, por tal razón, los miembros de este grupo constituyen los fármacos más indicados contra un gran número de enfermedades infecciosas.

### 1.4.1.1 Historia

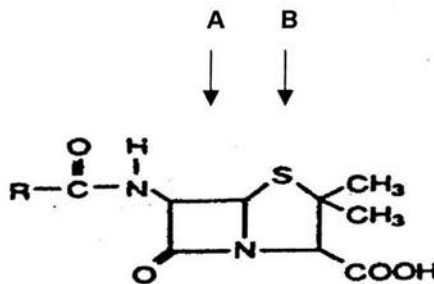
Aunque desde hace milenios el hombre usaba empíricamente en el tratamiento de heridas y otras enfermedades, tierra y vegetales que son fuentes de mohos y bacterias productores de antibacterianos, no es hasta 1928, mientras estudiaban una variante de estafilococos en el laboratorio del Hospital St. Mary en Londres, Alexander Fleming observó que un moho que contaminaba uno de sus cultivos producía lisis de las bacterias que estaban junto a él. Aquella espora de *Penicillium notatum*, con acción inhibitoria en el crecimiento del microbio, puso en marcha una nueva y trascendental conquista farmacológica. **(7)(11)(15)(16)**

Diez años después, en 1938, la penicilina fue obtenida como compuesto terapéutico sistémico en una investigación concertada por un grupo de investigadores de la universidad de Oxford, encabezado por Florey, Chain y Abraham. En mayo de 1940, se contaba ya con el material en bruto, y éste produjo efectos terapéuticos impresionantes cuando se administró por vía parenteral a ratones con infecciones estreptocócicas experimentales. En 1942, se pudo contar con 122 millones de unidades de penicilinas y los primeros estudios en seres humanos se realizaron en la universidad de Yale y la clínica Mayo con resultados extraordinarios. **(11)(15)** Hacia 1950 se logra la producción masiva del fármaco en los Estados Unidos y se llega a 150 toneladas en ese año. En la misma década del 50 se crea la primera penicilina semisintética, fenoximetilpenicilina hacia 1954 y en 1959 se introduce la meticilina, primera de la generación antiestafilocócica. Hacia finales de los años 60 comienza a usarse la carbenicilina y así se da inicio a las penicilinas con propiedades antipseudomónicas y ya desde 1984 se inicia el uso del ácido clavulánico asociado a las penicilinas, comienza la era de los inhibidores de betalactamasas. **(15)**

### 1.4.1.2 Relación estructura actividad farmacológica

Las penicilinas son compuestos que comparten un sistema de doble anillo común y se diferencian únicamente por una sola cadena lateral que es única para cada penicilina. Los dos anillos son un anillo  $\beta$ -lactámico (A) y un anillo tiazolidina (B) (**Ver figura 1-2**). El anillo  $\beta$ -lactámico es el más importante porque desempeña un papel en todas las acciones de las penicilinas. El anillo de tiazolidina desempeña un papel en las reacciones alérgicas al fármaco. **(11)(17)**

**Figura 1- 2 Estructura básica de las penicilinas**



El anillo  $\beta$ -lactámico interviene en: 1) la actividad antibacteriana, 2) la inestabilidad frente a los ácidos, 3) la resistencia bacteriana.

Un aspecto adicional de las penicilinas es un grupo carboxilo unido al anillo de tiazolidina. Las penicilinas nunca se administran como el ácido libre; se administran como la sal de sodio o la sal de potasio.

El anillo  $\beta$ -lactámico es un anillo con 4 miembros y, por lo tanto, es inherentemente inestable. Tiende a hidrolizarse, pero puede reaccionar con otros ligandos y esta propiedad proporciona su actividad antibacteriana a las penicilinas. Cuando la penicilina es hidrolizada, la unión entre el nitrógeno y el carbonilo en el anillo  $\beta$ -lactámico se abre y el carbonilo se convierte en un carboxilo. El producto resultante se denomina ácido penicilóico.

La cadena lateral de las penicilinas puede ser removida por hidrólisis con catálisis enzimática o sin ella y el producto es el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA). Este ácido se usa como

base para producir la mayoría de los análogos de la penicilina. Debido a esto, las penicilinas G y V, las únicas producidas solo por fermentación, se denominan penicilinas naturales y las otras, como la ampicilina, que son producidas por el agregado químico de una cadena lateral al 6-APA, se denominan penicilinas sintéticas. (17)

La integridad estructural del núcleo del ácido 6-aminopenicilánico es esencial para la actividad biológica de las moléculas. Si el anillo  $\beta$ -lactámico es desdoblado enzimáticamente por las  $\beta$ -lactamasas (penicilinasas) bacterianas, el producto resultante, el ácido penicilóico, está desprovisto de actividad antibacteriana. (18)

#### 1.4.1.3 Mecanismo de acción

Las penicilinas y las cefalosporinas comparten mecanismos generales de acción antibacteriana que implican un deterioro a la **pared celular** de las bacterias.

Las paredes de las bacterias son esenciales para su proliferación y desarrollo normales. El peptidoglucano es un componente heteropolimérico de la pared bacteriana que da a ella su estabilidad mecánica rígida, gracias a su estructura en forma de entramado, con innumerables "entrecruzamientos". En microorganismos Grampositivos la pared tiene 50 a 100 moléculas de espesor pero en las bacterias Gramnegativas solo es de 1 a 2 moléculas.

##### 1.4.1.3.1 Bacterias Gramnegativas

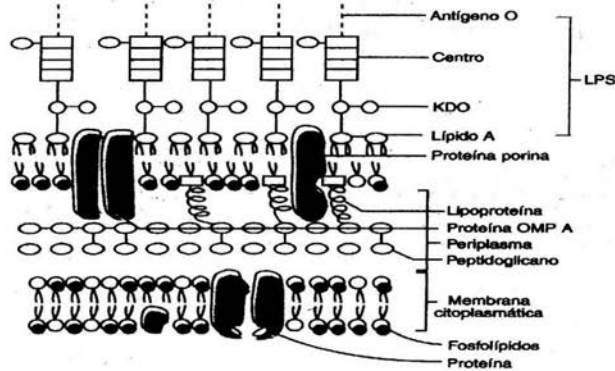
La pared celular de las bacterias Gramnegativas es más delgada que la de las bacterias Grampositivas pero estructuralmente es más compleja (**véase figura 1-3**).

Las células se encuentran envueltas por una **membrana citoplasmática** formada por una bicapa fosfolipídica y proteínas. Por encima de esta membrana se encuentra una fina capa de peptidoglucano que se halla unida covalentemente a unas **lipoproteínas de anclaje** que fijan la **membrana externa** por medio de porciones lipofílicas. Entre la membrana citoplasmática y la membrana externa queda delimitado el **espacio periplásmico**. Este espacio es ocupado por el periplasma que es una matriz isotónica respecto al citoplasma, isotonicidad que es mantenida mediante los oligosacáridos derivados de membrana (MDO), y en la que se hallan componentes catalíticos de suma importancia para la viabilidad celular.



La membrana externa tiene una estructura de bicapa asimétrica en donde la cara externa esta compuesta por el **lipopolisacárido (LPS)** y la cara interna por fosfolípidos. Además, esta membrana es rica en proteínas, algunas de las cuales se denominan **porinas**. La membrana externa funciona como una barrera de permeabilidad para ciertas sustancias como antimicrobianos y enlentece el pasaje de otros que son inactivados en el periplasma. El LPS está formado por tres regiones: el **polisacárido O (Antígeno O)**, el **polisacárido del centro (KDO)** y el **lípidos A (Endotoxina)**. La presencia del LPS en la membrana externa le confiere a la célula una efectiva protección contra enzimas digestivas y detergentes como las sales biliares, y dota a la superficie bacteriana con una fuerte hidrofiliicidad que le permite a la célula evadir la fagocitosis, tener cierta resistencia al complemento, evitar la respuesta inmune específica por alteración de la superficie antigénica y adherirse a ciertas células del hospedador. (10)(19)

**Figura 1-3. Composición de la pared de microorganismos Gramnegativos.**



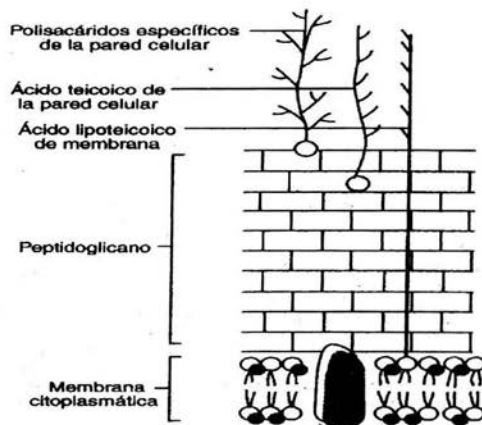
#### 1.4.1.3.2 Bacterias Grampositivas

Las Grampositivas poseen una **membrana citoplasmática** con fosfolípidos y proteínas (Véase figura 1-4). Por fuera de la membrana citoplasmática se encuentra la **pared celular** que está compuesta por una ancha capa de **peptidoglicano**. Este peptidoglicano es una macromolécula gigante formada por cadenas de un dímero compuesto por N-acetilglucosamina y N-acetilmurámico. A su vez, estas cadenas se encuentran unidas entre sí mediante péptidos, que son pequeñas cadenas de aminoácidos que se entrecruzan. Estos puentes peptídicos son característicos de las distintas bacterias y presentan mayor rigidez cuanto más completo sea el entrecruzamiento.

El peptidoglicano es una malla porosa que otorga forma y rigidez a la célula, y evita que la célula estalle en medios hipotónicos. Al ser porosa permite el paso de nutrientes desde el exterior y el movimiento de enzimas catalíticas y productos de secreción hacia el exterior de la célula.

La pared celular Grampositiva también contiene **ácidos teicoicos** y **ácidos lipoteicoicos**. Los ácidos teicoicos son cadenas de ribitol o glicerol unidas por fosfodiésteres, y están unidos covalentemente al peptidoglicano por medio de grupos fosfodiéster en el oxidrilo del C6 del N-acetilmurámico. Los ácidos lipoteicoicos son polímeros de glicerofosfato se encuentran anclados en la membrana citoplasmática y no están unidos al peptidoglicano. La función de estos compuestos sería estructural, pero existen evidencias que indican que también participarían en la regulación de las enzimas hidrolíticas que renuevan la pared celular (autolisinas) y que serían sitios de fijación de fagos. **(10)(19)**

**Figura 1-4. Composición de la pared de microorganismos Grampositivos.**



#### 1.4.1.3.3 Inhibición de la biosíntesis de peptidoglicano

La acción de los  $\beta$ -lactámicos se desarrolla mediante la inhibición de las etapas finales de la síntesis de peptidoglicano o mureína que como ya se mencionó es un polímero esencial en la pared de casi todas las bacterias (las clamidias carecen de peptidoglicano y son, por lo tanto, naturalmente resistentes a los  $\beta$ -lactámicos). **(20)**

La biosíntesis del peptidoglucano ocurre en varias etapas con diferentes localización intracelular.

**Fase 1.** Ocurre en el citoplasma. Consiste en la unidades estructurales que se utilizan de forma activada unidas a un nucleótido de uridina, UDP-NAG y UDP-NAM. El UDP-NAM se obtiene a partir del UDP-NAG en una reacción que es inhibida de forma específica por la fosfomicina. Los cinco aminoácidos del pentapéptido se añaden al UDP-NAM de forma secuencial, uno a uno, excepto los dos últimos restos de D-ala que se añaden como un dipéptido. Estas reacciones se llevan a cabo por sintetasas específicas que son independientes de ARNm y ribosomas. Además intervienen racemasas que son enzimas que producen la forma o de los aminoácidos a partir de las formas L habituales, y la D-ala-D-ala-sintetasa que produce el dipéptido D-ala-D-ala. Las reacciones en las que interviene la D-ala son inhibidas por sus análogos estructurales con amplio espectro de actividad antibacteriana, como la cicloserina.

**Fase 2.** El UDP-NAM pentapéptido se transfiere a un lípido, que se encuentra anclado en la cara interna de la membrana, llamado bactoprenol, y en esta posición se adiciona la mitad NAG obteniéndose una unidad estructural de la mureína que consiste en NAG-NAM-pentapéptido unido a la membrana por medio del bactoprenol. En esta fase se produce la adición de los puentes peptídicos que algunas bacterias, como *Staphylococcus aureus*, utilizan para la formación de los enlaces cruzados. El bactoprenol difunde a la cara externa de la membrana, arrastrando en su movimiento a la unidad estructural de la mureína.

**Fase 3.** Es la fase de polimerización propiamente dicha en la que una unidad básica, que se encuentra unida a la membrana por el bactoprenol, se transfiere a un punto de crecimiento de la mureína. Este punto de crecimiento simplemente consiste en un extremo no reductor de un polímero de mureína al que la nueva unidad se adiciona mediante la formación de un enlace glucosídico. Las enzimas que catalizan esta reacción se denominan transglucolasas.

La mureína se encuentra sometida a un equilibrio fisiológico de biosíntesis-degradación que es esencial para muchos aspectos de la vida bacteriana. El bactoprenol se debe regenerar a su forma activa, bactoprenol-fosfato, para iniciar otro ciclo de polimerización.

**Fase 4.** El producto de las reacciones descritas hasta ahora sería un polímero lineal de unidades NAG Y NAM-pentapéptido alternantes. La última etapa de la síntesis es la formación de los enlaces cruzados entre las cadenas lineales para formar una malla bi o tridimensional. Estos enlaces se establecen entre los aminoácidos del pentapéptido, concretamente entre el aminoácido en posición 3 (que siempre es dibásico y tiene un grupo

amino libre) y el residuo D-ala en posición 4. Esto hace que se desplace el resto de D-ala en posición 5. Las enzimas que catalizan esta etapa se llaman transpeptidasas.

No todos los pentapéptidos participan en reacciones de entrecruzamiento. Una segunda enzima, la D-ala-carboxipeptidasa, elimina los restos D-ala terminales de cualquier pentapéptido que no se halle comprometido en el entrecruzamiento. Estas dos enzimas de la fase 4, transpeptidasas Y carboxipeptidasas; son inhibidas por los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

La actividad de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos se debe principalmente a la inhibición que producen a partir de las reacciones de transpeptidación de la fase 4 de la biosíntesis de la mureína. La estructura de estos antibacterianos en su anillo  $\beta$ -lactámico, es similar a al del dipéptido D-ala-D-ala que es el sustrato natural reconocido por las transpeptidasas en la reacción de entrecruzamiento de la mureína. Al contrario que ocurre con el sustrato natural, los  $\beta$ -lactámicos. Se unen a la transglucolasa formando un enlace covalente con una serina de su centro activo, lo que produce la inactivación irreversible de la enzima.

Para que los  $\beta$ -lactámicos. Tengan actividad bactericida, es necesario que las bacterias estén creciendo activamente. En estas condiciones, la falta de transpeptidación y la actividad normal de las mureín-hidrolasas (autolisinas), hace que la mureína se debilite y en consecuencia la bacteria se destruye por lisis osmótica. **(11)(17)(20)**

#### **1.4.1.4 Mecanismo de resistencia bacteriana**

Los mecanismos de resistencia a  $\beta$ -lactámicos. Se pueden clasificar en tres tipos:

1. **Bloqueo del transporte.** Los  $\beta$ -lactámicos deben alcanzar sus puntos de fijación en la cara externa de la membrana citoplasmática, lo que se consigue fácilmente en las bacterias Grampositivas y, por difusión a través de las porinas, en las Gramnegativas. La pérdida de las porinas constituye un mecanismo inespecífico de resistencia que muy a menudo produce resistencia cruzada por todos los compuestos que usan las porinas como vía de entrada a las bacterias que usan las porinas como vía de entrada a las bacterias. Las mutantes son resistentes simultáneamente a penicilinas, cefalosporinas, cloranfenicol y tetraciclinas; sin embargo, el nivel de resistencia alcanzado por esta vía no es muy alto y sólo suele tener significado clínico cuando se asocia con otros mecanismos de resistencia.

2. **Modificación de los sitios de acción.** El sitio de acción de los  $\beta$ -lactámicos es un grupo de proteínas, con actividad en la biosíntesis de mureína, que se denominan PBP (Proteínas ligadoras de penicilinas). Un mecanismo habitual de resistencia a estos antibacterianos, frecuente en bacterias Grampositivas, es la producción de PBP con una afinidad disminuida por los  $\beta$ -lactámicos. El caso más característico de resistencia por este mecanismo es la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*. La meticilina se une con gran afinidad a la PBP2 de *S. aureus* produciendo la lisis de la bacteria. Son frecuentes los aislamientos de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina que, además de su PBP2 normal, presentan una forma nueva de esta proteína llamada PBP2' o PBP2'' que tiene muy baja afinidad por la meticilina, siendo, por lo tanto, resistentes a este antibacteriano.
  
3. **Producción de  $\beta$ -lactamasas.** Aunque se considere en tercer lugar, la producción de  $\beta$ -lactamasas por las bacterias es el mecanismo más importante de resistencia a los  $\beta$ -lactámicos. Las  $\beta$ -lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo  $\beta$ -lactámico de estos antibacterianos y los convierte en compuestos biológicamente inactivos. En organismos Grampositivos, la síntesis de  $\beta$ -lactamasas suele ser inducible por la presencia de antibiótico y las enzimas se secretan al medio externo en gran cantidad, produciendo su destoxificación, con lo que la resistencia tiene un efecto poblacional. En bacterias Gramnegativas, las  $\beta$ -lactamasas se sintetizan de forma constitutiva y en pequeña cantidad, secretándose posteriormente al periplasma. Su situación es estratégica y escasas moléculas de enzima pueden inactivar al antibacteriano a su paso al periplasma a través de las porinas. **(20)**

#### 1.4.1.5 Clasificación de las penicilinas y resumen de sus propiedades farmacológicas

Antiguamente la penicilinas eran clasificadas según divisiones pseudohistóricas, por "generación", lo que es similar a la clasificación de las cefalosporinas. Sin embargo es más útil clasificarlas según una mezcla de designaciones químicas y antibacterianas, como se muestra en la **Tabla 1-1. (11)(16)**

<b>Tabla 1-1. Clasificación de las Penicilinas</b>	
Bencilpenicilina o Penicilina G y V	Penicilina G benzatínica Penicilina G potásica Penicilina G procaína Penicilina G sódica Penicilina V potásica
Penicilinas resistentes a penicilinasas	Meticilina Nafcilina
Isoxazolil penicilinas (resistentes a penicilinasas)	Oxacilina Cloxacilina Dicloxacilina
Aminopenicilinas	Ampicilina Amoxicilina Bacampicilina
Penicilinas antiseudomonas: carboxipenicilinas y ureidopenicilinas	Carbenicilina Carbenicilina indanil Ticarcilina Mezlocilina Piperacilina

### 1.4.1.5.1 PENICILINAS G Y V

Las penicilinas originalmente se obtuvieron de una mezcla de penicilinas conocidas como F, G, K y X de cultivos de *Penicillium notatum*, aunque los mejores resultados se lograron con *P. chrysogenum*, del cual se pudo aislar la penicilina G selectivamente, adicionando al medio ácido fenilacético como precursor de la fermentación. Las primeras penicilinas, llamadas «naturales» fueron obtenidas adicionando diferentes precursores al medio de fermentación de *Penicillium*. En la actualidad, el término penicilina se usa para denominar a un grupo de antibacterianos de origen natural y semisintético, que tienen un núcleo base común que es el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA). **(8)**

#### 1.4.1.5.1.1 BENCILPENICILINA O PENICILINA G (UNICILINA®)

##### Aplicaciones terapéuticas

Fue la primera que se empleó de manera amplia debido a su baja toxicidad y a su buena absorción parenteral. Presenta los inconvenientes de no ser estable en medio ácido y ser de corto período de acción (unas 6 horas). **(21)** Aunque la penicilina G es la penicilina original, sigue siendo el fármaco de elección para el tratamiento de casi todas las infecciones causadas por bacterias Grampositivas no resistentes a la meticilina y no productoras de penicilinasas. **(16)**

##### Farmacocinética

###### **Absorción**

**Administración oral de penicilina G.** En promedio, 33% de una dosis oral de penicilina se absorbe en vías gastrointestinales en circunstancias favorables. El jugo gástrico a pH de 2 destruye rápidamente al antibacteriano. La disminución de la producción del jugo gástrico ácido por el envejecimiento explica la mejor absorción de penicilina G en el tubo digestivo de personas de edad avanzada. La absorción es rápida y en 30 a 60 minutos, se alcanza la concentraciones máximas en sangre. La ingestión de comida puede interferir en la absorción intestinal de todas las penicilinas, tal vez por adsorción del antibacteriano en partículas de alimento. Por tal razón, conviene proporcionar la penicilina G oral cuando menos 30 minutos antes de un alimento o dos horas después. **(11)** Aunque la penicilina G es destruida por el

ácido gástrico, su baja biodisponibilidad oral puede ser compensada por una dosis más elevada. (16)

**Administración parenteral de penicilina G.** Después de aplicar una inyección intramuscular, en 15 a 30 minutos se alcanzan cifras máximas en plasma; tal cantidad disminuye con rapidez porque la vida media de este medicamento es de unos 30 minutos. (11)

**Distribución.** La penicilina G se distribuye extensamente en todo el cuerpo, pero hay grandes diferencias en las concentraciones alcanzadas en diversos líquidos y tejidos. En promedio 60% de penicilina G en plasma se liga de manera reversible a la albúmina y aparecen cantidades importantes en hígado, bilis, riñones, semen, líquido sinovial, linfa e intestinos. (11)

**Excreción.** En situaciones normales, la penicilina se elimina rápidamente del organismo, más bien por los riñones, pero en una pequeña fracción lo hace por la bilis y otras vías. Se ha observado que 60 a 90% de una dosis intramuscular de penicilina G en solución acuosa se excreta por orina en gran medida en los primeros 60 minutos después de inyectada. En promedio 10% del fármaco es eliminado por filtración glomerular y 90%, por secreción tubular. (11)

#### 1.4.1.5.1.2 PENICILINA G BENZATÍNICA (BENZETACIL®, BENZAFUR®, BENZANIL SIMPLE®, LENTOPENIL®)(22)

Es la combinación de Penicilina G y benzatina. Permite la liberación lenta de penicilina G desde el lugar de la inyección (23), produciendo concentraciones más bajas del antibacteriano en sangre, pero más persistentes, dado que la penicilina G benzatínica tiene baja hidrosolubilidad y por ende, después de su inyección intramuscular, es liberada lentamente y da niveles sanguíneos prolongados de penicilina, por lo general durante 1 a 4 semanas. (16)

#### Aplicaciones terapéuticas

Debe utilizarse para el tratamiento de la sífilis localizada fuera del sistema nervioso central. En el tratamiento profiláctico de fiebre reumática y en la sífilis con compromiso del S.N.C (a elección). Profilaxis postesplenectomía y tratamiento de neumonías e infecciones respiratorias altas (de 2da. línea). También en erisipela y faringitis estreptocócica. (23)



**1.4.1.5.1.3 PENICILINA G POTÁSICA (BENZETACIL COMBINADO®) (22)****Aplicaciones terapéuticas**

La sal potásica no tiene ninguna ventaja sobre la sal sódica excepto cuando se utilizan dosis altas en pacientes con restricción de sodio. La sal potásica también evita la alcalosis hipopotasémica que ocurre a veces durante el tratamiento con dosis altas de penicilinas. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de una intoxicación potásica por dosis masivas en pacientes oligúricos.

**Farmacocinética**

La biodisponibilidad de este fármaco administrado por vía oral es del 15 al 33%. Del 50 al 65% se une a las proteínas plasmáticas. La eliminación renal es del 60 al 90% del total; el resto es principalmente biliar. La vida media es de 0.5 a 0.7 horas, excepto en la insuficiencia renal o después de probenecid, casos en los que es de 2.5 a 10 horas. (16)

**1.4.1.5.1.4 PENICILINA G PROCAÍNA (BENCELIN COMBINADO®, BENZANIL COMPUESTO®, LUGAXIL®, PENPROCILINA®, SUIPEN®) (22)****Aplicaciones terapéuticas**

Su uso es sólo I.M., y está indicada en el carbunco; y difteria, en la profilaxis de la endocarditis bacteriana, en erisipela y en gonococia. En infecciones de vía aérea superior e inferior producidas por estreptococos del grupo A y neumococo. También está indicada en la sífilis. (11)

**Farmacocinética**

Este preparado contiene Penicilina G (Bencilpenicilina) y Procaína, un anestésico local. (23) Con la inyección intramuscular libera lentamente la penicilina G y proporciona una duración prolongada de los niveles sanguíneos eficaces. (16) La concentración máxima la alcanza a 4 horas después de una inyección IM y los niveles terapéuticos se mantienen por 8 a 12 horas.

#### **1.4.1.5.1.5 PENICILINA G SÓDICA (PENGESOD®, SODIPEN®, BENZANIL COMPUESTO®, PENPROCILINA®, SUIPEN®, ANAPENIL®) (22)**

Cuando se emplean dosis masivas de este fármaco se introduce una carga considerable de sodio que expande el espacio extracelular y puede causar edema en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Las dosis masivas también pueden causar alcalosis hipopotasémica. **(16)**

#### **1.4.1.5.1.6. PENICILINA V (ANAPENIL®, KAVIPEN®, PEN-VI-K® POTA-VI-KIN®) (22)**

La fenoximetilpenicilina o penicilina V se introdujo en 1954 y es una penicilina semisintética, aunque se considera natural. Tiene un grupo fenoxiacetamido unido al 6-APA y es estable en medio ácido, por lo que se administra por vía oral. **(8)**

### **Aplicaciones terapéuticas**

El espectro antibacteriano de la penicilina V es esencialmente igual al de la penicilina G contra las bacterias Grampositivas pero es menos potente y menos eficaz contra las bacterias Gramnegativas. La penicilina V potásica es menos inactivada por el jugo gástrico que la penicilina G. La penicilina V es la penicilina oral preferida para las infecciones menos graves porque los niveles séricos son 2 a 3 veces mayores que los logrados con dosis comparables de penicilina G y existe menos variabilidad individual en la absorción. **(16)**

#### **1.4.1.5.1.7 Espectro de actividad**

Tanto la penicilina G como la V son especialmente activas contra bacterias Grampositivas así como contra algunas bacterias Gramnegativas, como se resume en la **tabla 1-2**.

Tabla 1-2. Espectro de actividad	
Grampositivas	Gramnegativos
<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>Fusobacterium</i>
<i>Clostridium tetani</i>	<i>Leptotrichia buccalis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Neumococo meningitidis</i> ***
<i>Clostridium diphtheriae</i>	<i>Neumococo gonorrhoeae</i> ***
<i>Eubacterium</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Fusobacterium</i>	<i>Spirillum minus</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Streptobacillus moniliformis</i>
<i>Peptococcus</i>	<i>Treponema pallidum</i>
<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Streptococcus aureus</i> *	
<i>Streptococcus epidermidis</i> *	
<i>Streptococcus viridans</i> **	
<i>Streptococcus bovis</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Streptococcus faecalis</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	

\*Aunque *Streptococcus aureus* y *Streptococcus epidermidis* en un principio eran muy sensibles, ahora más del 90% son resistentes en las poblaciones hospitalarias y el 50% en la comunidad.

\*\* *Streptococcus viridans* tiene una sensibilidad variable.

\*\*\* Son muy sensibles aunque la resistencia esta creciendo rápidamente. (16)

#### 1.4.1.5.1.8 Usos cénicos de la Penicilina G

**Infecciones por neumococos:** *Neumonía por neumococos*. Meningitis neumocócica.

La penicilina G sigue siendo el medicamento más indicado para tratar infecciones causadas por cepas sensibles de *Streptococcus pneumoniae*. Sin embargo, se han aislado con frecuencia cada vez mayor, cepas de neumococos resistentes a las dosis usuales de penicilina G (Center for Disease Control and Prevention, 1994).

**Infecciones estreptocócicas:** *Faringitis estreptocócica* (incluida la escarlatina). El cuadro mencionado es producido por *Streptococcus pyogenes*. No se han identificado cepas de dicho microorganismo resistentes a la penicilina. *Neumonía, artritis, meningitis y endocarditis* por *estreptococos*. Los cuadros anteriores que son bastante infrecuentes, deben ser tratados con penicilina G cuando son producidos por *Streptococcus pyogenes*.

**Infecciones por meningococos.** La penicilina G sigue siendo el fármaco más indicado en enfermedades originadas por meningococos.

**Infecciones por gonococos.** Los gonococos poco a poco se han vuelto más resistentes a la penicilina G, y está ya no es un medicamento de primera elección.

**Carbunco.** La penicilina G es el medicamento más indicado en el tratamiento de todas las formas clínicas de carbunco.

**Sífilis.** La administración de penicilina G en sujetos con sífilis es muy eficaz. Las formas primaria, secundaria y latente con menos de un año de duración pueden ser tratadas con penicilina G procaínica.

**Difteria.** No hay datos de que la penicilina u otros antibacterianos modifiquen la incidencia de complicaciones o el pronóstico de la difteria; el único tratamiento eficaz es la antitoxina específica. Sin embargo la penicilina G elimina el estado de portador.

**Infecciones por clostridios.** La penicilina G es el compuesto más indicado en la gangrena gaseosa. Los antibacterianos quizá no tengan efecto alguno en el pronóstico definitivo del tétanos.

**Infecciones por fusospiroquetas.** La gingivostomatitis, producida por la acción sinérgica de *Leptorichia buccalis* y espiroquetas presentes en la boca, puede ser tratada fácilmente con penicilina.

**Fiebre por mordedura de rata (sodoku).** Los dos microorganismos que causan esta infección que son: *Spirillum minor*, en el Oriente, y *Streptobacillus moniliformis*, en América y Europa, son sensibles a la penicilina G, que es el agente terapéutico más indicado.

**infecciones por Listeria.** Se considera a penicilina G o a la ampicilina con gentamicina o sin ella como los medicamentos más convenientes en la terapéutica de infecciones por *L. monocytogenes*.

**Erisipeloide.** El agente causal de la enfermedad, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, es sensible a la penicilina. La infección no complicada involuciona adecuadamente con una sola inyección de 1.2 millones de unidades de penicilina (1 benzatínica). Si hay también endocarditis, se ha logrado eficacia con 12 a 20 millones de unidades de penicilina G al día; el tratamiento debe continuarse durante cuatro a seis semanas **(11)**

### 1.4.1.5.2 PENICILINAS RESISTENTES A PENICILINASA

El primer miembro de esta clase fue la **metecilina** seguida por la **nafcilina** y a las que se agregaron las **Isoxazolil penicilinas (cloxacilina, dicloxacilina, oxacilina y dicloxacilina)**. Estas penicilinas tienen aproximadamente el mismo espectro de actividad que las penicilinas G y V, excepto que la actividad está aumentada contra la mayoría de los estafilococos (especialmente), los enterococos, los gonococos y los meningococos. **(16)** Son resistentes a la hidrólisis por la penicilinasas de estafilococos. Su empleo apropiado debe limitarse al tratamiento de infecciones en que se sabe o se sospecha la intervención de **estafilococos**.

Las penicilinas resistentes a la penicilinasas siguen siendo los medicamentos más indicados contra casi todas las enfermedades por estafilococos, que elaboran la enzima y que constituyen la mayor parte de las cepas de dicho germen patógeno, en el hospital o en la comunidad general.

Existe una incidencia cada vez mayor de las bacterias llamadas "resistentes a la metecilina". El término anterior, como se utiliza comúnmente, denota resistencia de dichas bacterias a todas las penicilinas y cefalosporinas resistentes a penicilinasas **(11)**

#### 1.4.1.5.2.1 METICILINA

##### Indicaciones terapéuticas

La metecilina, tiene un grupo 2,6-dimetoxibenzamido, se introdujo en el mercado en 1959. **(8)** Es una sal semisintética de penicilina soluble en agua, resistente a la penicilinasas, de uso parenteral. Es efectiva cuando se sospecha una infección a estafilococos dorados resistentes, especialmente a penicilina G. Actualmente se usa en nuestro medio como test de sensibilidad a los betalactámicos. No existe para uso terapéutico. **(23)**

##### Farmacocinética

La metecilina no se absorbe por vía digestiva, y debido a este motivo se emplea por vía intramuscular o intravenosa. Alcanza rápidos niveles hemáticos y se difunde bien por los tejidos orgánicos. La distribución al líquido cefalorraquídeo es pobre, estimándose en el 10% del nivel sanguíneo. Aproximadamente el 40% del fármaco se une a proteínas plasmáticas. La concentración sérica efectiva se prolonga por 4 horas, al cabo de las cuales se ha eliminado. La mayor parte se expulsa por la orina en forma activa (67%). **(7)(16)**

**1.4.1.5.2.2 NAFCILINA** (Disponible en E.U. como UNIPEN®, NAFCIL®, NALPEN®) **(16)****Indicaciones terapéuticas**

La nafcilina es una penicilina semisintética muy resistente a la acción de la penicilinasas y ha sido eficaz contra infecciones por cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de dicha enzima. La actividad de este fármaco contra el estafilococo es muy importante aunque su eficacia contra otras bacterias es menor que la de la meticilina.

La nafcilina es un poco más activa que la oxacilina contra *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina G. Contra otros microorganismos es quizá la más activa penicilina antipenicilinasas, pero no tiene la misma potencia que la penicilina G.

**Farmacocinética**

La nafcilina es inactivada en grado variable en un medio ácido como el que priva en el estómago y se absorbe alrededor del 36% desde el intestino. Su absorción después de ingerida es irregular, independientemente de que se haya consumido con los alimentos o con el estómago vacío. En consecuencia, a pesar de que se dispone de preparados orales conviene usar las formas inyectables por la variabilidad de la absorción de dicha penicilina en tubo digestivo. La concentración plasmática es de 8 µg/ml, 60 minutos después de aplicar una dosis intramuscular de 1 g. La nafcilina cruza la placenta, en promedio 90% de la nafcilina se liga a proteínas plasmáticas. Las cifras máximas de este medicamento en la bilis son mucho mayores que las que aparecen en plasma. Las concentraciones del medicamento en líquido cefalorraquídeo al parecer son adecuadas para tratar la meningitis por estafilococos. Se metaboliza principalmente en el hígado; es sometida a circulación enterohepática. La nafcilina y sus metabolitos se excretan principalmente por bilis; 25 a 30% se excreta sin cambios en orina. Puede excretarse en leche materna. **(11)(16)(24)**

### 1.4.1.5.3 ISOXAZOLIL PENICILINAS

Este subgrupo fue estudiado con intensidad en los últimos años porque reúne dos condiciones de valor terapéutico: A) estabilidad del fármaco en el medio gástrico; B) resistencia al poder destructor de la penicilinasa segregada por el estafilococo. El grupo está integrado por diversos fármacos como: **oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina (7)**. Son penicilinas semisintéticas del mismo género que muestran semejanza farmacológicas y, por tal razón, se les considera dentro de la misma categoría. Todas son relativamente estables en un medio ácido y se les absorbe en forma adecuada después de ingeridas; son muy resistentes a la degradación por parte de la penicilinasa; no sustituyen a la penicilina G en el tratamiento de enfermedades por gérmenes patógenos sensibles a esta última; aún más, dada la variabilidad en su absorción intestinal, la administración oral tampoco sustituye a la vía parenteral en el tratamiento de infecciones graves por estafilococos que necesitan una penicilina que no sea atacada por la penicilinasa. **(11)**

#### 1.4.1.5.3.1 OXACILINA SÓDICA (Disponible en E.U. como BACTOCILL®, PROSTAPHLIN®)

La oxacilina fue el primer fármaco comercializado para el tratamiento de afecciones de la piel u otorrinolaringológicas causadas por estafilococos. **(7)**

#### Indicaciones terapéuticas

La oxacilina sódica es una penicilina resistente a la penicilinasa, presenta acciones y usos casi idénticos a los de la *nafcilina sódica*. Al igual que en el caso de la meticilina, la dicloxacilina y la nafcilina este fármaco debe restringirse al tratamiento de las infecciones por *estafilococos* resistentes a la penicilina G, para minimizar el desarrollo de cepas resistentes.

Debido a su variación en la absorción después de la administración oral la oxacilina oral no es la penicilina antiestafilocócica de elección para la mayoría de las infecciones graves, como la bacteriemia y la osteomielitis, pero el fármaco puede ser administrada por vía parenteral. La oxacilina sódica puede ser administrada por vía oral después de controlar la infección. **(16)(24)**

### **Farmacocinética**

La mayor o menor absorción esta influida por la plenitud del estómago; por tal motivo es mejor indicarla horas antes o después de las comidas. La biodisponibilidad oral es del 30 al 33%. Su penetración al líquido cefalorraquídeo (LCR) es escasa, se favorece por la inflamación meníngea. Cruza la placenta, aproximadamente el 93% de la oxacilina se une a las proteínas plasmáticas. Alrededor del 30 al 50% se excreta en la orina; el resto es excretado en la bilis y metabolizado. También se excreta en la leche materna. **(16)(24)**

#### **1.4.1.5.3.2 CLOXACILINA SÓDICA** (Disponible en E.U. como TEGOPEN®, CLOXAPEN®) **(16)**

La cloxacilina tiene una actividad in vitro similar a la de la oxacilina pero alcanza nivel sanguíneo más alto al administrarse por vía oral o inyectable. **(7)**

### **Indicaciones terapéuticas**

El fármaco comparte el estatus de primera elección con otras penicilinas resistentes a la penicilinasasa en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas causadas por cepas resistentes a la penicilina G. Sin embargo la cloxacilina es menos activa que la penicilina G contra bacterias no productoras de penicilinasasa, especialmente estreptococos. La cloxacilina no es eficaz contra Gramnegativos.

### **Farmacocinética**

El fármaco es relativamente estable en el ácido gástrico. Su absorción por vía oral es de un 50%, que es mejor que la de la nafcilina, pero no obstante es irregular. La presencia de alimento en el estómago interfiere sobre la absorción. **(16)** Su unión a las proteínas plasmáticas es fuerte porque llega al 90% y su eliminación urinaria es lenta, solo se elimina del 30-45% si modificaciones en la orina. También se secreta por la bilis. **(7)(16)**

#### **1.4.1.5.3.3 DICLOXACILINA.** (BRISPEN®, CILPEN®, CLOMICIN®, DITTEROLINA®, POSIPEN®, DILUXINA®, BUTIMAXIL®). **(22)**



### **Indicaciones terapéuticas**

La dicloxacilina es una penicilina resistente a la penicilinasas. Su uso debe limitarse al tratamiento de las infecciones causadas por cepas susceptibles productoras de penicilinasas, en particular cepas de *Staphylococcus aureus* o *epidermidis* resistentes a la penicilina G. Su modo de acción es de tipo **bactericida** y con resistencia a la penicilinasas segregada por el estafilococo. Por este motivo ocupa destacado lugar en el tratamiento de las afecciones causadas por esta bacteria. Aunque también actúa en menor grado contra neumococos y estreptococos. Ejerce poca influencia contra el enterococo y ninguna sobre bacilos Gramnegativos. **(7)(16)**

### **Farmacocinética**

La dicloxacilina es estable en el medio gástrico, y su absorción es buena en el tracto intestinal, comparativamente mayor que la de la oxacilina y la cloxacilina. La dicloxacilina se distribuye ampliamente en huesos, bilis y en los líquidos pleural y sinovial. Su penetración al líquido cefalorraquídeo es escasa y se favorece por la inflamación meníngea. La ligadura a proteínas plasmáticas es muy fuerte, con una proporción del 95 al 99%. Esta circunstancia promueve una lenta depuración renal y un retardo de la degradación efectuada por el hígado. La participación hepática en la farmacocinética impone restricción de su empleo en pacientes con trastornos de la función de este órgano y también en los neonatos. La excreción renal puede retardarse con probenecid y, consecuentemente, lograr mayor concentración sanguínea. También se excreta por leche materna. **(7)(24)**

#### **1.4.1.5.3.4 FLUCLOXACILINA (FLOXAPEN T-5®) (22)**

### **Indicaciones terapéuticas**

Se emplea en combinación con amoxicilina para obtener mayor efecto porque se considera que esta combinación es de tipo sinérgico, incluso contra cepas productoras de betalactamasas. Además le otorga capacidad para actuar contra microorganismos Grampositivos y Gramnegativos. **(7)**

### **Farmacocinética**

Es otro integrante del grupo con mayor capacidad de absorción que la cloxacilina y con una ligazón proteica del 95%. **(7)**

#### 1.4.1.5.4 AMINOPENICILINAS: AMPICILINA, AMOXICILINA Y SUS CONGÉNERES.

Las aminopenicilinas incluyen **ampicilina**, **amoxicilina**, **bacampicilina**, **ciclacilina** y **epicilina**. Su actividad antibacteriana se ha “extendido” para abarcar bacterias Gramnegativas como *Haemophilus influenzae*, *E. Coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* y *Shigella*. Los fármacos de esta categoría son hidrolizados fácilmente por betalactamasas de “amplio espectro” que han surgido con frecuencia cada vez mayor en cepas clínicas de estas bacterias Gramnegativas.

##### 1.4.1.5.4.1 AMPICILINA (AMSAPE®N, ANGLOPEN®, BINOTAL®, DIBACILINA®, DIFERIN®, FLAMICINA®, MAROVILINA®, OMNIPEN®, PENGLOBE®, PENTREXYL®) (22)

La ampicilina es el medicamento prototipo de este grupo, fue descubierta en 1961 y fue la primera aminopenicilina (8), es una aminobencilpenicilina.

#### Indicaciones terapéuticas

La ampicilina es poco eficaz contra bacterias productoras de penicilinasas y es el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones causadas por cepas sensibles de *estreptococos del grupo B*, *S. faecalis* (combinada con gentamicina), *Listeria monocytogenes* (con gentamicina o sin ella), *E. Coli* (con gentamicina o sin ella) y , *Eikenella corrodens* y *Salmonella (no typhi)*. Es un fármaco alternativo contra *K. Pneumoniae* (con sulbactam), *Proteus* indol-positivo (*M. Morgagnii*, *P. vulgaris* y *providencia retgeri*; con sulbactam), *Salmonella typhi*, *Shigella*, *Gardnerella vaginalis*, *H. Influenzae* (infecciones graves; al principio combinadas con cloramfenicol) o *Nocardia*. Como algunas de estas bacterias se vuelven resistentes con rapidez por la elaboración de la penicilinasas, la ampicilina a menudo se administra en combinación con sulbactam. (16)

#### Farmacocinética

La ampicilina es estable en medio ácido y se absorbe adecuadamente después de ingerida. La absorción es incompleta si antes de ingerir el fármaco la persona consume alimentos. La inyección intramuscular de 0.5 a 1 g de ampicilina sódica genera concentraciones máximas en plasma de 7 o 10 µg/ml, respectivamente, a la hora; dicha cifra disminuye en forma exponencial y la vida media es de 80 minutos en promedio. La ampicilina se distribuye en los

líquidos pleural, peritoneal y sinovial, pulmones, próstata, hígado y vesícula biliar. La ampicilina cruza fácilmente la placenta.; esta unida a proteínas en 15 a 25%. La ampicilina se excreta en la orina por los túbulos renales y la filtración glomerular. La disminución grave de la función renal prolonga en grado extraordinario la persistencia de la ampicilina en plasma. La diálisis peritoneal no es eficaz para eliminarla de la sangre, pero la hemodiálisis expulsa en promedio 40% de las reservas corporales de ampicilina en unas siete horas. En presencia de disfunción renal, se necesita ajustar la dosis del fármaco. La ampicilina aparece en la bilis, es sometida a la recirculación enterohepática y se la excreta en cantidades apreciables en las heces. (24)

#### **1.4.1.5.4.2 AMOXICILINA (ACIMOX®, ACROXIL®, AMOBAY®, AMOXIL®, FLEMOXON®, HIDRAMOX®, PENAMOX®, POLYMOX®) (22)**

El fármaco en cuestión, se obtuvo en 1970 (8), es una penicilina semisintética, sensible a la penicilinasas, guarda parentesco clínico y farmacológico cercano con la ampicilina; es estable en ácido y ha sido formulado para consumo oral.

#### **Indicaciones terapéuticas**

El espectro antibacteriano de la amoxicilina es similar al de la ampicilina pero es menos activa contra *Streptococcus*, *N. Meningitidis*, *Clostridium*, *Salmonella* y *Shigella*. Es el fármaco de elección para infecciones causadas por *S. Faecalis*, *Branhamella catarrhalis* o *Bacteroides fragilis* (infecciones leves o moderadas) y es un fármaco alternativo para infecciones por *Staphylococcus* productor de penicilinasas (combinada con clavulanato), *N. Gonorrhoeae* (con probenecid), *E. Coli* (con clavulanato). (16)(11)

#### **Farmacocinética**

Su absorción por vías gastrointestinales es más rápida y completa que la de la ampicilina, lo cual constituye la principal diferencia entre uno y otro productos. Su absorción no es afectada de manera apreciable por los alimentos. Las concentraciones máximas de amoxicilina en plasma son de 2 a 2.5 veces mayores que las de ampicilina después de ingestión de la misma dosis; los valores mencionados se alcanzan en término de dos horas y son en promedio 4 µg/ml cuando se administran 250 mg. La absorción es de aproximadamente el 80%. La ampicilina se distribuye en los líquidos pleural, peritoneal y sinovial, pulmones, próstata, hígado y vesícula biliar. La ampicilina cruza fácilmente la placenta; esta unida a proteínas en 15 a 25%. La amoxicilina se metaboliza sólo parcialmente. Gran parte de una

dosis del antibacteriano se excreta en la forma activa en orina. El probenecid retrasa la excreción del fármaco. **(11)(24)**

#### **1.4.1.5.4.3 BACAMPICILINA (PENGLOBE®) (25)**

##### **Indicaciones terapéuticas**

El clorhidrato de Bacampicilina se hidroliza rápidamente a ampicilina, tanto en vías gastrointestinales como en el plasma, de modo que su eficacia antibacteriana, sus usos y sus efectos adversos son los de la ampicilina.

##### **Farmacocinética**

Su absorción es muy satisfactoria después de su ingestión, ya que se absorbe casi en un 100%. Las concentraciones en sangre son 50% mayores que las alcanzadas con la amoxicilina, y el fármaco ha sido eficaz administrado dos veces al día. El *clorhidrato de bacampicilina* se expende para consumo oral. **(11)(16)(24)**

#### **1.4.1.5.4.4 Indicaciones terapéuticas para usar aminopenicilinas**

**Infecciones de vías respiratorias superiores.** La ampicilina y amoxicilina son activas contra *Stafilococcus pyogenes* y muchas cepas de *Streptococcus pneumoniae* y *H. influenzae* que son las principales bacterias patógenas de vías respiratorias superiores. Los fármacos son eficaces contra sinusitis, otitis media, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y epiglotitis causada por cepas sensibles de estos microorganismos. En muchas áreas, *H. influenzae* resistente a ampicilina puede constituir un problema.

**Infecciones de vías urinarias.** Casi todas las infecciones no complicadas son causadas por *Enterobacteriaceae* y la especie más común es *E. Coli*; la ampicilina suele ser un compuesto eficaz aunque se ha vuelto cada vez más común la resistencia a ella. Las infecciones de vías urinarias por enterococos se tratan eficazmente con la sola ampicilina.

**Meningitis.** La meningitis bacteriana aguda en niños suele ser causada por *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *N. meningitidis*. Dado que 20 a 30% de las cepas de *H. influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* son resistentes a dicho antibiótico, la ampicilina no está indicada como fármaco único para tratar la meningitis. Dicho antibiótico posee actividad excelente contra *L. monocytogenes*, una causa de meningitis en sujetos inmunodeficientes.

**(11)**

## 1.4.1.5.5 PENICILINAS ANTISEUDOMONAS: CARBOXIPENICILINAS Y UREIDOPENICILINAS

### 1.4.1.5.5.1 CARBOXIPENICILINAS

Este grupo de penicilinas esta conformado por **carbenicilina y ticarcilina**, y sus congéneres cercanos las cuales son activas contra algunas cepas de *P aeruginosa* y algunas especies de *Proteus* indol-positivas resistentes a la ampicilina y sus congéneres. Son ineficaces contra casi todas las especies de *Staphylococcus aureus*. *B. fragilis* es sensible a concentraciones elevadas de estas penicilinas, pero en realidad la penicilina G es más activa sobre bases equiponderales.

#### 1.4.1.5.5.1.1 CARBENICILINA (CARBECIN®)

##### Indicaciones terapéuticas y espectro de actividad

La carbenicilina, la cual tiene un grupo carboxifenilacetamido se introdujo en el mercado en 1969 y fue la primera penicilina antiestafilocócica. **(8)** Es un derivado del ácido 6-aminopenicilánico sensible a penicilinasas, cuyo empleo tiene especiales indicaciones. Fue la primera penicilina con actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* y algunas cepas de *Proteus*, resistentes a la ampicilina. Su uso ha sido rebasado por la ticarcilina o la piperacilina para casi todas sus indicaciones. El modo de acción es **bactericida**, por un mecanismo igual al de la penicilina. **(11)**

Las especies y las cepas resistentes a la penicilina G también son resistentes a la carbenicilina. Como la penicilina G y la ampicilina son más potentes y eficaces contra las bacterias Grampositivas, este fármaco no se emplea para su tratamiento. Contra las bacterias Gramnegativas su espectro de actividad difiere de la penicilina G y de la ampicilina porque es moderadamente eficaz en altas dosis contra la mayoría de las cepas de *P. aeruginosa*; sin embargo, estas bacterias adquieren rápidamente resistencia a este fármaco. Su uso en el tratamiento por las infecciones por *Pseudomonas* es lo que distingue a este fármaco y a la ticarcilina entre las penicilinas. **(16)** También es útil contra anaerobios pero no tiene acción contra el estafilococo secretor de penicilinasas ni tampoco contra algunas cepas de *Klebsiella*. La aplicación de 1 g por vía intramuscular produce un nivel sanguíneo de 30 µg/ml, suficiente para tratar afecciones causadas por Gramnegativos con excepción de *Pseudomonas*.

### **Farmacocinética**

La eliminación urinaria se retarda con el agregado de probenecid, de tal modo que es posible mantener un nivel plasmático útil con una dosis menor a la señalada. La excreción por bilis es muy escasa, y el paso al liquor sólo llega al 20% del contenido en sangre. Si se trata de una meningitis por *Pseudomonas*, *Proteus* o *E. coli* es necesaria la aplicación intratecal. (7)(11)

#### **1.4.1.5.1.2 CARBENICILINA INDANIL SÓDICA (Disponible en E.U. como GEOCILLIN®) (16)**

### **Indicaciones terapéuticas y espectro de actividad**

El congénere que se señala es el éster indanil de carbenicilina, el cual es estable en un medio ácido y es idóneo para ser ingerido. Una vez absorbido el éster se transforma rápidamente en carbenicilina por hidrólisis de la unión éster. El espectro antibacteriano corresponde al de la carbenicilina. Se alcanzan concentraciones relativamente pequeñas de carbenicilina en plasma, pero la fracción activa se excreta rápidamente por la orina. De este modo, el empleo de este solo fármaco se destina a combatir infecciones de vías urinarias causadas por especies de *Proteus* diferentes de *P. mirabilis* y por *Pseudomonas aeruginosa*. (11)

### **Farmacocinética**

La carbenicilina indanil sódica es estable en ácido gástrico, pero se absorbe incompletamente del 30 al 50%. La sal indanil se hidroliza completamente a carbenicilina en el plasma en unos 90 minutos. Se distribuye ampliamente después de su administración oral pero las concentraciones son insuficientes para tratar infecciones sistémicas. La carbenicilina cruza la placenta y se une a proteínas en un 30 a 60%. La carbenicilina indanil sódica se excreta principalmente (79 a 99%) en orina por excreción tubular renal y filtración glomerular; algo del fármaco se excreta en la leche materna. (16)(24)

#### 1.4.1.5.5.1.3 TICARCILINA DISÓDICA (Disponible en E.U. como TICAR® (16), en México TIMENTIN®) (22)

##### Indicaciones terapéuticas y espectro de actividad

Penicilina semisintética relacionada con la carbenicilina. En la actualidad es poco utilizada. Cada gramo de ticarcilina contiene 5,2 mEq. de sodio. Posee el mismo espectro de acción que la carbenicilina, aunque se observan microorganismos resistentes como con ésta, pero actualmente es más activa sobre *Pseudomona aeruginosa*. Hay mayor actividad antipseudomona si se asocia a un aminoglucósido. Es activa contra *Proteus* y *Enterobacter*.

La ticarcilina disódica comparte con la carbenicilina el estatus de penicilina de primera elección para el tratamiento de infecciones urinarias causadas por *P. aureoginosa*. La ticarcilina es alternativa en las siguientes situaciones: infecciones causadas por *Acinetobacter*, *Enterobacter*, y *Serratia* (el clavulanato es innecesario), infecciones causadas por *Bacteroides fragilis* (cepas gastrointestinales), *E. Coli*, *Proteus mirabilis* o *vulgaris*, *Morgaxnella morganii* y *Providencia rettgeri* o *stuarti*, infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* o *epidemicus* (el clavulanato es obligatorio. (16)

La ticarcilina con ácido clavulánico (TIMENTIN®) tiene un espectro de actividad más amplio que la ticarcilina sola, que incluye a *N. gonorrhoeae*, estafilococos y *H. influenzae* productores de betalactamasas, así como *Serratia* y *Bacteroides spp.*, estafilococos, estreptococos, anaerobios y Gramnegativos en combinación con aminoglucósidos. Su actividad contra *E. coli* y *Klebsiella* puede ser variable y no tiene mayor actividad frente a *P. aeruginosa* que la ticarcilina sola. (8)

##### Farmacocinética

La ticarcilina disódica no se absorbe por vía oral. La vía de administración es IM o IV. Penetra muy poco la barrera hematoencefálica, sólo un 10% y no es suficiente para el tratamiento en S.N.C. (23) En el plasma, un 55 a un 65% del fármaco esta unido a proteínas. Es eliminada en un 86% por excreción renal. (16)

#### 1.4.1.5.2 UREIDOPENICILINAS

Las ureidopenicilinas **mezlocilina** y **piperacilina** también son activas contra *Pseudomonas aeruginosa*. Además, son útiles para tratar infecciones por *Klebsiella*.

##### 1.4.1.5.2.1 MEZLOCILINA (Disponible en E.U. como MEZLIN®) (16)

#### Indicaciones terapéuticas y espectro de actividad

La mezlocilina sódica es una ureidopenicilina de amplio espectro que tiene mayor actividad que la ampicilina o la carbenicilina contra *Acinetobacter*, *B. Fragilis*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *P. aureoginosa* y *Serratia*. Su acción contra *Pseudomonas* in vitro es semejante a la de ticarcilina pero inferior a la de piperacilina. La Mezlocilina presenta acción **bactericida** contra Grampositivos y Gramnegativos, tanto aerobios como anaerobios. Estas cualidades ambivalentes le otorgan amplio margen terapéutico. Las concentraciones séricas del antibacteriano son activas contra *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Providencie*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus influenzae*, *gonococos* y *meningococos*. Actúa también contra Grampositivos, como *neumococos*, *enterococos* y *corinebacterias* aerobias. Contra el estafilococo secretor de beta-lactamasa no tiene acción. Pero se debe señalar como muy auspiciosa desde la óptica de la farmacología clínica su capacidad para actuar contra anaerobios, tanto Grampositivos como Gramnegativos. Por este motivo puede indicarse contra *Clostridium*, *Bacteroides* o *Streptococcus*. (11)(16)

#### Farmacocinética

La absorción de Mezlocilina por vía oral es muy débil porque se emplea por vía inyectable tanto intramuscular como intravenosa. La mezlocilina tiene buena distribución en cavidad pleural, peritoneal, bilis, corazón, tejido prostático, secreciones bronquiales, hueso, vejiga y aparato genital femenino. Tiene poca difusión a líquido cefalorraquídeo, cuando las meninges están sanas y alcanza mayores concentraciones con meninges inflamadas. La unión con las proteínas es de un 16 a 42%. Se elimina por vía renal en concentraciones de eficacia antibacteriana. La administración conjunta de probenecid retarda la eliminación. La vía biliar excreta aproximadamente el 25% con la característica de alta concentración que persiste de 16 a 18 horas después. (7)(23)



#### 1.4.1.5.5.2.1 PIPERACILINA. (TAZOCIN®) (22)

La piperacilina es una acylamina semisintética. Su uso debe estar restringido a pacientes hospitalizados. Esta penicilina de última generación ha extendido su espectro hacia bacterias Gramnegativas. (23)

#### Indicaciones terapéuticas y espectro de actividad

La piperacilina debe utilizar en infecciones polimicrobianas severas intraabdominales, pulmonares, ginecológicas y septicemias. Es usada junto a un amiglucósido en el tratamiento empírico de granulocitopénicos febriles. (23)

La asociación de piperacilina con tazobactam (TAZOCIN®) (22) no ha demostrado ser más eficaz que la piperacilina sola, pero sí permite reducir las dosis a utilizar de antibacteriano. (8)

El espectro bacteriano es amplio, comprende en primer término, a las enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Salmonella*, *Shigella*), *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *gonococos*. También es activa contra enterococos y neumococos pero es inhibida por los estafilococos productores de penicilinas. Es activa contra anaerobios (*Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* y diversas cepas de *Clostridium*).

#### Farmacocinética

Se distribuye ampliamente después de su administración parenteral. Penetra en secreciones bronquiales y tejido óseo donde se encuentran concentraciones bajas. No se concentra en líquido cefalorraquídeo, en pacientes con meninges sanas. Llega a concentrar en un 39% en aquellos con meninges inflamadas. Alcanzando concentraciones muy altas en la orina y en la bilis. La vida media de la piperacilina está ubicada entre 36 minutos y 1 hora, con un porcentaje del 16 al 22% de ligazón a las proteínas séricas. La eliminación se produce por vía renal (42-90%) pero también por vía biliar (20%), lo que sugiere un ajuste de la dosis cuando el hígado está afectado o cuando se administran fármacos que alteran la función hepática. También se excreta por leche materna. (7)(23)(24)

## 1.4.1.6 Dosis y vías de administración

Tabla 1-3 Dosis y vías de administración de las penicilinas (16)(24)(26)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Penicilina G Benzatínica (Bencilpenicilina benzatínica)	Sífilis congénita	---	---	---	I.M. Lactantes y Niños < de 2 años: 50000 unidades /kg, dosis única.
	Infecciones estreptocócicas del tracto respiratorio superior.	---	I.M. 1.2 millones de unidades como dosis única.	---	I.M. Niños > de 27.3 kg: 900,000 a 1.2 millones de unidades en una sola dosis. I.M. Lactantes y Niños < de 27.3 kg: 300,000 a 600,000 unidades, en una sola dosis.
	Profilaxis de la fiebre reumática postestreptocócica.	P.O. Habitualmente 400 000 a 600 000 unidades c/ 4 a 6 hrs.	I.M. 1.2 millones de unidades, una vez al mes, o 600,000 unidades 2 veces al mes.	P.O. Lactantes y niños de hasta 12 años: 4 167 a 15 000 unidades/kg c/4 hrs. Niños > de 12 años, dosis de adulto.	I.M. 1.2 millones de unidades, una vez al mes, o 600 000 unidades 2 veces al mes.
	Sífilis primaria, secundaria y latente	---	I.M. 2 400 000 unidades como dosis única	---	---
Penicilina G Potásica (Bencilpenicilina potásica)	Infecciones sistémicas moderadas a intensas	P.O. Habitualmente: 200 000 a 500 000 unidades c/6 a 8 hrs.	I.M o I.V. habitualmente: 1 a 5 millones de unidades c/4 a 6 hrs.	P.O. Niños de 12 años o mayores, dosis de adulto. I.M o I.V. Neonatos y lactantes prematuros, habitualmente 30 000 unidades/kg c/12 hrs.	---

Tabla 1-3 Dosis y vías de administración de las penicilinas (16)(24)(26)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
	Profilaxis de las infecciones estreptocócicas	200 000 a 250 000 unidades c/12 hrs.	---	Lactantes y niños menores de 12 años: 4 167 a 15 000 unidades/kg c/4 hrs.	---
Penicilina G Procaína (Bencilpenicilina procaína)	Infecciones generalizadas que van de moderadas a graves.	---	I.M. 600 000 a 1.2 millones de unidades diarios como única dosis.	---	I.M. 300 000 unidades diarias como única dosis.
	Difteria	---	I.M. 300 000 a 600 000 unidades/día (con antitoxina).	---	I.M. Niños > de 12 años, dosis de adulto.
	Gonorrea no complicada	---	I.M. 1g de probenecid; 30 minutos después aplicar 4.8 millones de unidades de penicilina G procaína.	---	I.M. Niños > de 12 años, dosis de adulto.
	Neumonía neumocócica	---	I.M. 300 000 a 600 000 unidades, c/6 a 12 hrs.	---	I.M. Niños > de 12 años, dosis de adulto.
	Sífilis	---	I.M. 600 000 unidades por día, durante 8 días para sífilis temprana, secundaria o latente o durante 10 a 15 días, para sífilis terciaria o neurosífilis.	---	I.M. Lactantes y Niños de hasta 32kg, para sífilis congénita: 50 000 unidades/Kg/día durante 10 días.
Penicilina V (Fenoximetilpenicilina) Penicilina V potásica (Fenoximetilpenicilina potásica)	Infecciones generalizadas que van de leves a moderadas.	P.O. 200 000 a 800 000 unidades c/6 a 8 hrs., excepto para profilaxis de fiebre	---	P.O. Niños de 12 años o >, dosis de adulto, excepto para profilaxis de fiebre reumática. Niños < de	---

Tabla 1-3 Dosis y vías de administración de las penicilinas (16)(24)(26)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
		reumática.		12 años: 2.5 a 9.3 mg/kg c/4 hrs.	
Meticilina sódica	Infecciones generalizadas por estafilococos productores de penicilinasas	---	I.M. habitualmente 1g c/4 a 6 hrs. I.V. habitualmente 1 a 2 g C/4hrs.	---	I.M. Lactantes y niños, 25 mg/kg c/6hrs. I.V. Lactantes y niños, 16.7 a 33.3 mg/kg c/4hrs. o 25 a 50 mg/kg c/6hrs.
Nafcilina sódica	Infecciones generalizadas por estafilococos productores de penicilinasas	P.O. 250mg a 1g c/4 a 6 hrs.	I.M. 500 mg c/4 a 6 hrs. I.V. 500 mg a 1.5g c/4 a 6hrs.	P.O. Lactantes mayores y niños: 6.25 a 12.5 mg/kg c/6hrs Neonatos; 10 mg/kg c/6 a 8 hrs. I.M. Neonatos; 10 a 20 mg c/12hrs. I.V. Neonatos: 10 a 20mg/kg	I.M. Lactantes mayores y niños, 25mg/kg c/12hrs. I.V. Lactantes mayores y niños: 10 a 20 mg/kg c/4hrs.
Oxacilina sódica	Infecciones generalizadas por estafilococos productores de penicilinasas	P.O. 500mg a 1g c/4 a 6 hrs.	I.M o I.V. 1g c/4 a 6 hrs.	P.O. Niños de más de 20kg, dosis de adulto. Lactantes y niños de menos de 20kg: 12.5 a 25 mg/kg c/6hrs.	I.M o I.V. Niños > de 40 kg, dosis de adulto. Lactantes y niños de menos de 40Kg: 12.5 a 25 mg/kg c/6hrs. I.M o I.V Neonatos: 25mg/kg de peso corporal c/6hrs.
Cloxacilina sódica	Infecciones generalizadas por estafilococos productores de penicilinasas	P.O. 250 a 500 mg c/6 hrs.	---	P.O. Niños > de 20kg, dosis de adulto. Lactantes y niños < de 20kg: 50 a 100 mg/kg c/6hrs	---
Dicloxacilina sódica	Infecciones generalizadas	P.O. 125 a 250mg	---	P.O. Niños de 40 kg o >.	---

Tabla 1-3 Dosis y vías de administración de las penicilinas (16)(24)(26)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
	por estafilococos productores de penicilinasas	c/6hrs.		dosis de adulto. Lactantes y niños de menos de 40kg: 12.5 a 25 mg/kg c/6hrs.	
Ampicilina	Meningitis bacteriana o la septicemia	---	I.M. o I.V. 1 a 2g c/3 o 4 hrs. o 18.8 a 25 mg/kg c/3hrs.	---	I.M. o I.V. Niños de 20kg o más, dosis de adulto.
	Gonorrea	---	I.M. o I.V. 500mg repetidos en 8 a 12 hrs. El límite diario es 300mg/kg	---	I.M. o I.V. Niños de 20kg o más, dosis de adulto. I.M. o I.V. Lactantes y niños de menos de 20kg, 6.25 a 25 mg/kg c/6hrs
Amoxicilina Trihidrato	Infecciones generalizadas e infecciones crónicas de vías urinarias, por Grampositivas y Gramnegativas	P.O. 250mg a 500mg c/8hrs	---	P.O. Niños de 20 Kg o más, dosis de adulto.	---
	Gonorrea	P.O. 3 g como dosis única junto con 1 g de probenecid..	---	P.O. Niños de 20 Kg o >, dosis de adulto. Lactantes de < de 6kg. 25 a 50 mg c/8hrs. Lactantes de 6 a 8kg, 50 a 100mg c/8hrs. Lactantes de 8 a 20kg, 6.7 a 13.3 mg/kg c/8hrs.	---

Tabla 1-3 Dosis y vías de administración de las penicilinas (16)(24)(26)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Bacampicilina, Clorhidrato	Infecciones del tracto respiratorio inferior	P.O. 800mg c/12hrs.	---	P.O. Niños > de 25 kg, dosis de adulto.	---
	Infecciones de la piel, tejidos blandos, urinarias y del tracto respiratorio superior.	P.O. 400mg c/12hrs.	---	P.O. Niños > de 25 kg, dosis de adulto.	---
	Gonorrea no complicada.	P.O. 1.6g y 1g de probenecid como dosis única.	---	P.O. Niños > de 25 kg, Dosis de adulto.	---
Carbenicilina, disódica	Infecciones urinarias	---	I.M. o I.V. Hasta 50mg/kg o 1 a 2g c/6hrs	---	I.M. o I.V. Lactantes mayores y niños, 12.5 a 50mg/kg c/6hrs.
	Infecciones del tracto respiratorio y de los tejidos blandos, la septicemia y la meningitis.	---	I.M. o I.V. 50 a 83.3 mg/kg c/4hrs.	---	I.M. o I.V. Neonatos > de 2kg, al principio 100mg/kg, seguido por 75mg/kg c/6hrs durante los 3 primeros días de vida. Neonatos de hasta 2kg, igual q para los anteriores solo que c/8 hrs. durante la primera semana.

Tabla 1-3 Dosis y vías de administración de las penicilinas (16)(24)(26)

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
	Gonorrea	--	I.M. o I.V. 4g, divididos entre dos sitios intramusculares y con 1 g de probenecid. Dosis diaria máxima recomendada 42g.	--	--
Carbenicilina indanil sódica	Infección de vías urinarias y prostatitis causada por Gramnegativas	P.O. 382 a 764 mg c/6hrs.	--	--	--
Ticarcilina, disódica	Infecciones urinarias no complicadas.	--	I.M. 1g c/4 a 6 hrs.	--	I.M. Niños de 40kg o más, 12.5 a 25 mg/kg c/6 hrs. I.M. Neonatos. Inicial: 100mg/kg, seguido por 75mg/kg c/4 a 6 hrs. durante 1 semana, si el paciente pesa menos de 2kg, y durante 2 semanas si pesa 2kg o más, luego 100 mg/kg c/4 hrs. durante la primera semana
	Infecciones intraabdominales y genitourinarias, neumonía, septicemia y las infecciones de la piel y tejidos blandos.	--	I.V. 3g c/3 a 6hrs o 25 a 37.5mg/kg c/3hrs. o 33.3 a 37.5mg/kg c/4hrs o 50 a 753mg/kg c/6hrs.	--	I.V. Niños de 40Kg o más, Dosis de adulto.
	Infecciones urinarias complicadas.	--	I.V. 3g c/3 a 6hrs o 25 a 33.3mg/kg c/4hrs. o 37.5 a 50mg/kg c/6hrs	--	--

Tabla 1-3 Dosis y vías de administración de las penicilinas (16)(24)(26)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Mezlocilina sódica	Uretritis gonocócica no complicada	---	I.M. o I.V. 1 a 2g como dosis única 30 minutos después de 1g de probenecid.	---	---
	Infecciones urinarias no complicadas.	---	I.M. o I.V. 25 a 31.3 mg/kg o 1.5 a 2g c/6hrs	---	---
	Infecciones urinarias complicadas.	---	I.V. 37.5 a 50mg/kg o 3g c/6hrs.	---	---
Piperacilina sódica	Gonorrea	---	I.M. 2g como dosis única, después de 1g de probenecid.	---	I.M. Niños de 12 años o mayores, dosis de adulto.
	Infecciones urinarias no complicadas.	---	I.M. o I.V. 1.5 a 2g (o 25- 31.3mg/kg) c/6hrs o 3 a 4 g (o 50-62.5mg/kg) c/12hrs.	---	I.M. o I.V. Niños de 12 años o mayores, dosis de adulto.
	Infecciones intraabdominal es y ginecológicas, neumonía hospitalaria, septicemia y las infecciones de la piel y tejidos blandos.	---	I.V. 2 a 3 g (31.3-50mg/kg) c/4hrs o 3 a 4g (o 50 a 75 mg/kg) c/6hrs.	---	---
	Infecciones urinarias complicadas.	---	I.V. 3 a 4g (o 31.3 a 50 mg/kg) c/6 a 8hrs.	---	---
	Profilaxis perioperatoria, histerectomía abdominal.	---	I.V. 2g media a 1 hora antes de la cirugía, al entrar a la sala de recuperación y nuevamente después de 6hrs.	---	---



Tabla 1-3 Dosis y vías de administración de las penicilinas (16)(24)(26)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
	Intervención cesárea	---	I.V. 2g cuando se pinza el cordón umbilical y a las 4 y 8 hrs. después.	---	---

#### 1.4.1.7 Reacciones adversas a Penicilinas

**Reacciones alérgicas.** La frecuencia de reacciones alérgicas a las penicilinas aumenta cuando se usan por vía I.V., se administran grandes dosis o por tiempo prolongado. Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden considerarse también alérgicos a otros miembros de la misma familia. Con mucho, las respuestas de hipersensibilidad son los efectos adversos más comunes que surgen con las penicilinas y ellas quizá sean el punto de partida más frecuente de alergia a medicamentos. No hay datos convincentes de que una penicilina difiera del grupo de ellas en su capacidad de producir reacciones alérgicas verdaderas. En orden aproximado de frecuencia decreciente, las manifestaciones de alergia a las penicilinas incluyen erupción maculopapular, erupción urticariana, fiebre, broncospasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y hasta el shock anafiláctico que es poco frecuente. La incidencia global de dichas reacciones a las penicilinas varía de 0.7 a 10% en diferentes estudios. Las reacciones de hipersensibilidad pueden surgir en ausencia de un contacto previo del medicamento; éstas quizá se originen por la exposición involuntaria a la penicilina en el entorno (p. Ej., alimentos de origen animal con el antibiótico o por el hongo que produce penicilina). En algunos casos, la reacción es leve y desaparece incluso si se continúa el uso de la penicilina; en otros, obliga a suspender inmediatamente el tratamiento con el antibacteriano. (11)(20)

Tabla 1-4. Reacciones adversas a penicilinas (20)(24)(26)(27)

Fármaco	REACCIONES ADVERSAS					
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	Locales	G.U.	Otras
Penicilina G y V	Anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, alteración en la función de plaquetas.	Diarrea, náusea, vomito, dolor abdominal, alteración de la flora gastrointestinal	Encefalopatía mioclonias, convulsiones clónicas, somnolencia, estupor, coma; sobre todo con penicilina G.	Tromboflebitis, dolor en el sitio de inyección.	---	Hipersensibilidad (exantema, urticaria, erupciones maculopapular, dermatitis exfoliativa, escalofríos, fiebre) Envenenamiento grave con altas dosis de penicilina G potásica (hiperreflexia, convulsiones, coma).
Meticilina	Agranulocitosis, eosinofilia, anemia hemolítica, neutropenia transitoria	Glostitis, estomatitis, colitis pseudo membranosa, diarrea.	Neuropatía, convulsiones con dosis elevadas.	Irritación de la vena, tromboflebitis, dolor en el sitio de la inyección.	Nefritis intersticial.	Hipersensibilidad (escalofríos, fiebre, edema, erupción, urticaria, anafilaxis), sobreinfección bacteriana o por hongos. Colestasis intrahepática.
Nafcilina	Leucopenia transitoria, granulocitopenia, neutropenia, trombocitopenia con dosis elevadas, disfunción plaquetaria y sangrado clínico.	Anorexia, náuseas con o sin vómitos y diarrea.	---	Irritación de la vena, tromboflebitis	Hematuria, nefritis intersticial aguda.	Hipersensibilidad (erupción maculopapular eritematosa, pruriginosas y urticariformes). Angioedema. Alcalosis hipocaliémica.
Oxacilina	Granulocitopenia, neutropenia transitoria, trombocitopenia, eosinofilia, anemia	Lesiones en la boca, colitis pseudo membranosa	Neuropatía, irritabilidad neuromuscular, convulsiones	Tromboflebitis	Nefritis intersticial, hematuria transitoria, proteinuria	Hepatitis, enzimas elevadas, Hipersensibilidad (fiebre, escalofríos, erupción, urticaria,

Tabla 1-4. Reacciones adversas a penicilinas (20)(24)(26)(27)

Fármaco	REACCIONES ADVERSAS					
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	Locales	G.U.	Otras
	hemolítica.					anafilaxis).
Cloxacilina	Eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis.	Náusea, vómito, malestar epigástrico, diarrea, colitis pseudomembranosa.	---	---	Nefritis intersticial aguda	Hipersensibilidad (erupción, urticaria, escalofríos, estornudos, fiebre, sibilancia, anafilaxis). Hepatitis colestática
Dicloxacilina	Eosinofilia	Náusea, vómito, malestar epigástrico, diarrea, flatulencia, hemorragia gastrointestinal	Irritabilidad neuromuscular, convulsiones	---	---	Hipersensibilidad (exantema eritematoso maculopapular, urticaria, anafilaxis). Sobreinfección bacteriana y por hongos.
Ampicilina		Náuseas, vómitos, diarrea, glositis, estomatitis, colitis pseudomembranosa.	---	Dolor en el sitio de inyección, irritación venosa, tromboflebitis.	Nefritis intersticial aguda	
Amoxicilina	Anemia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia.	Náusea, vómito y diarrea entre 1.6 y 10% de los pacientes. Colitis pseudomembranosa. Aumento pasajero de fosfatasa alcalina, y deshidrogenasa láctica.	Convulsiones a grandes dosis por vía parenteral o bien por una reacción anafiláctica en pacientes alérgicos a la penicilina.	---	Nefritis intersticial	Hipersensibilidad (erupción típica maculopapular, en un 6.7% de los pacientes, urticaria y eritema multiforme. Broncoespasmo y edema laríngeo). aguda. Sobreinfección bacteriana o por hongos.
Bacampicilina	Anemia, trombocitopenia, púrpura trombocitop	Náusea, vómito, diarrea, glositis, estomatitis,	---	---	Nefritis intersticial aguda.	Hipersensibilidad (erupción maculopapular eritematosa, urticaria,

Tabla 1-4. Reacciones adversas a penicilinas (20)(24)(26)(27)						
Fármaco	REACCIONES ADVERSAS					
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	Locales	G.U.	Otras
	énica, eosinofilia, leucopenia.	colitis pseudomembranosa.				anafilaxis, sobreinfección bacteriana o por hongos.
Carbenicilina	Las dosis altas causan hemorragia, neutropenia, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia.	Náusea, vómito.		Dolor en el sitio de la inyección, irritación de la vena, flebitis	---	Hipersensibilidad (exantema, escalofríos, fiebre, urticaria, prurito, anafilaxis) sobreinfección bacteriana y por hongos.
Carbenicilina indanil sódica	Anemia, neutropenia, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia.	Náusea, vómito, diarrea, flatulencias, calambres abdominales, cólicos, sabor desagradable.	Irritabilidad neuromuscular, convulsiones	---	Nefritis intersticial aguda.	
Ticarcilina	Anemia hemolítica, neutropenia, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia.	Náusea, diarrea			---	Hipersensibilidad (edema, fiebre, escalofríos, erupción, prurito, urticaria, anafilaxis). Hipopotasemia
Mezlocilina	Las dosis altas causan hemorragia, neutropenia, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia.		Irritabilidad neuromuscular.	Dolor en el sitio de la inyección, irritación de la vena, flebitis	Nefritis intersticial aguda	
Piperacilina	Hemorragia a altas dosis, neutropenia, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia.	Náusea, diarrea, vómito, colitis pseudomembranosa.	Irritabilidad neuromuscular, convulsiones, cefaleas, mareos			

### 1.4.1.8 Interacciones Farmacológicas

Las principales interacciones farmacológicas que presentan las penicilinas se mencionan a continuación en la siguiente tabla:

Tabla 1-5. Interacciones farmacológicas de las Penicilinas (24)(26)		
Fármaco	Interacción con	Efecto
Penicilina G, Penicilina V, Meticilina, Oxacilina, Cloxacilina, Dicloxacilina, Amoxicilina, Bacampicilina, Carbenicilina, Ticarcilina, Mezlocilina, Piperacilina.	Probenecid	Bloquea la secreción tubular de penicilina, elevando sus concentraciones en el suero. Se utiliza a menudo con este fin.
Penicilina G, Penicilina V, Amoxicilina, Ampicilina, Bacampicilina, Carbenicilina indanil sódica, Mezlocilina,	Clavulanato	El uso simultaneo produce efecto bactericida sinérgico, porque el ácido clavulánico es un inhibidor contra ciertas bacterias productoras de beta-lactamasa.
	Metotrexato	Las dosis muy altas de estas penicilinas pueden interferir con la secreción tubular renal del metotrexato, y así retardan la eliminación de este último y aumentan sus concentraciones séricas.
Penicilina G benzatina, Penicilina G potásica, Penicilina G procaína, Penicilina G sódica	Aminoglucósidos	Produce efectos terapéuticos sinérgicos, solo que los fármacos son física y químicamente incompatibles y se inactivan cuando se mezclan o administran juntos.
	AINE	El uso concomitante de penicilina G con algunos AINE prolonga la vida media de la penicilina por competencia para excreción urinaria o desplazamiento de la penicilina de los sitios de unión a las proteínas.
	Diuréticos	El uso simultáneo de penicilina G potásica parenteral con diuréticos ahorradores de potasio, puede causar hiperpotasemia.
Penicilina V	Neomicina	Disminuye la absorción de penicilina. Por lo que se recomienda aplicar la ampicilina por inyección.

Tabla 1-5. Interacciones farmacológicas de las Penicilinas (24)(26)		
Fármaco	Interacción con	Efecto
	Aminoglucósidos	Produce efectos terapéuticos sinérgicos, principalmente contra enterococos. Solo que los fármacos son física y químicamente incompatibles y se inactivan cuando se mezclan o administran juntos.
	Anticonceptivos orales	La penicilina v puede reducir la eficacia de anticonceptivos orales que contienen estrógeno; puede ocurrir hemorragia transhormonal.
	Sulfinpirazona	El uso conjunto de penicilina V con Sulfinpirazona, la cual inhibe la secreción tubular de la penicilina V, prolonga su vida media.
Amoxicilina, Ampicilina, Bacampicilina.	Alopurinol	Aumento de la frecuencia de eritema cutáneo por ambos fármacos.
Piperacilina, Carbenicilina indanil sódica, Mezlocilina	Aminoglucósidos	El uso conjunto de Piperacilina y Aminoglucósidos produce efectos bactericidas sinérgicos contra <i>Pseudomona auroginosa</i> , <i>E. Coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> y <i>Proteus mirabilis</i> . Solo que los fármacos son física y químicamente incompatibles y se inactivan cuando se mezclan o administran juntos.
Amoxicilina, Ampicilina, Bacampicilina	Aminoglucósidos	El uso simultáneo con un aminoglucósido, causa un efecto bactericida sinérgico contra algunas cepas de enterococos y estreptococos del grupo B. Sin embargo los fármacos son física y químicamente incompatibles y se inactivan cuando se mezclan o administran juntos.

## 1.4.2 CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas o cefems son antibacterianos semisintéticos derivados de la cefalosporina C, un antibiótico natural producido del hongo *Cephalosporium acremonium*. El núcleo activo, ácido 7-aminocefalosporánico, está muy estrechamente relacionado con el ácido 6-aminopenicilánico, por poseer ambos un anillo  $\beta$ -lactámico. Son bactericidas que inhiben la síntesis de la pared bacteriana al igual que las penicilinas y se clasifican por generaciones, en base a la similitud de sus actividades antibacterianas y de cuando fueron introducidas en el mercado. Las más modernas han ido incrementando su actividad contra las bacterias Gramnegativas. Se distribuyen ampliamente en la mayoría de los líquidos y los tejidos corporales y las concentraciones que se alcanzan son suficientes para el tratamiento de la infección, especialmente si hay inflamación, la cual facilita su difusión. Sin embargo, la penetración en el humor vítreo del ojo y el líquido cefalorraquídeo (LCR) es relativamente baja, aunque las de tercera generación pueden alcanzar niveles bastante altos en el LCR para el tratamiento de la meningitis (8).

### 1.4.2.1 Historia

En el año 1945 el doctor Giuseppe Brotzu relacionó la buena salud de los bañistas de las aguas contaminadas del Golfo de Cagliari en la costa sur de Cerdeña con la acción de ciertos microorganismos productores de antibacterianos, posteriormente (1948) aisló el hongo *Cephalosporium Acremonium*. (28) Los filtrados "en bruto" del cultivo de dicho hongo inhibieron la proliferación in vitro de *Staphylococcus aureus* y curaron infecciones estafilocócicas y fiebre tifoidea en seres humanos. Los líquidos de cultivo en que proliferó el hongo de Cerdeña contuvieron tres antibacterianos diferentes que fueron llamados cefalosporinas P (activa contra Grampositivas), cefalosporina N (activa contra Grampositivas y Gramnegativas) y cefalosporina C (menos potente que la anterior, pero con la misma actividad antibacteriana). (29)

Después de aislar al núcleo activo de la cefalosporina C, el ácido 7-aminocefalosporánico, y con adición de cadenas laterales fue posible producir compuestos semisintéticos con acción antibacteriana mucho mayor que la de la sustancia original. (11) La investigación proporcionó dos compuestos de uso parenteral: la **cefalotina** (1964) y la **cefaloridina** para continuar después con nuevos derivados activos por vía oral como **cefalexina** (1971), **cefradina** (1974), **cefapirina**, que ofrecieron ventajas de administración para el tratamiento de infecciones de menor cuantía. Pero la manipulación del núcleo aminocefalosporánico

agregando o suprimiendo compuestos, modificó la farmacocinética o logró mayor actividad antibacteriana o mayor resistencia a las betalactamasas. La década del 70 fue promisoria para la investigación de las cefalosporinas, con el descubrimiento de numerosas cefalosporinas aplicadas de inmediato en la clínica, como fueron **cefazolina** (1973), **cefoxitín** (1972), **cefuroxima** (1978). Pero hay numerosas cefalosporinas más, algunas todavía en el banco de pruebas experimental o clínico con posibilidades inmediatas o mediatas de empleo terapéutico (7).

#### 1.4.2.2 Relación estructura química actividad farmacológica.

Las cefalosporina C al igual que las penicilinas también posee un anillo  $\beta$ -lactámico, pero tienen un anillo de dihidrotiazina adyacente en lugar de un anillo tiazolidina. (17)

El tratamiento ácido de la cefalosporina C la hidroliza a ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA). Con el aislamiento del núcleo activo de las cefalosporinas, el ácido 7-aminocefalosporánico y con el agregado de cadenas laterales fue posible producir compuestos semisintéticos de actividad antibacteriana mucho mayor que la sustancia madre. Estos compuestos que contienen el ácido 7-aminocefalosporánico son relativamente estables en medio ácido diluido y sumamente resistente a las penicilinasas, cualquiera que sea la índole de sus cadenas laterales.

Las modificaciones en la posición 7 del anillo  $\beta$ -lactámico alteran la actividad antibacteriana, y las sustituciones en la posición 3 del anillo de dihidrotiazina se asocian con cambios en el metabolismo y propiedades farmacocinéticas de los fármacos.

Como ejemplo de lo escrito anteriormente tenemos que la presencia de un grupo iminometoxi en la posición 7 como se encuentra en la cefuroxima, cefotaxima, ceftizocima y ceftriazona confieren mayor estabilidad  $\beta$ -lactámica con alguna pérdida de la actividad frente a Grampositivos; la ceftazidima tiene un grupo propilcarboxil en este sitio que produce mayor actividad frente a la *Pseudomona* pero reduce en grado mínimo su actividad contra Grampositivos.

La cefoxitina y el cefotetán se distinguen por la presencia de un grupo metoxi en la posición 7 que al hablar en sentido estricto las identifica como cefamicinas, este grupo confiere resistencia a las  $\beta$ -lactamasas de los Gramnegativos, aunque reduce la afinidad por las proteínas fijadoras de penicilinas. El ceftriaxone tiene una semidesintegración poco común relacionada con la presencia de una triacina en la posición 3. La cefalotina, cefapirina y



cefotaxima se convierten en derivados desacetilados debido a que comparten un grupo acetoxi en dicha localización.

La hipoprotobinemia y las reacciones similares a disulfirán se deben a la presencia de un grupo metiltiotetrazol en la posición 3 de cefamandol, cefotetán, cefoperazona y Moxalactan. (17)(28)

#### 1.4.2.3 Clasificación

La obtención de un sinnúmero de cefalosporinas en los últimos años ha obligado a crear un sistema de clasificación propio. A pesar de que ellas pueden clasificarse con base en su estructura química, características de farmacología clínica, resistencia a la beta-lactamasa o espectro antibacteriano, es muy útil el sistema aceptado de clasificación por "generaciones" según la secuencia histórica, aunque dicha clasificación *por generaciones* se basa en características generales de acción antibacteriana. Se considera razonable y útil ordenar la frondosa información acerca de estos fármacos según primera, segunda y tercera generación con una subdivisión en aquellas de empleo parenteral y por vía oral como se indica en la **tabla 1-6. (7)(11)(29)**

<b>Vía de administración</b>	<b>1ª Generación</b>	<b>2ª Generación</b>	<b>3ª Generación</b>	<b>4ª Generación</b>
<b>Vía parenteral</b>	Cefalotina Cefazolina Cefaloridina Cefradina	Cefamandol Cefmetazol* Cefonocida Cefotetan* Cefoxitina* Cefuroxima	Cefodizima Cefoperazona*** Cefotaxima** Ceftazidima*** Ceftizoxima** Ceftriazona** Moxalactan**	Cefepime Cefpiroma
<b>Vía oral</b>	Cefalexina Cefadroxilo Cefradina	Cefaclor Loracarbef Cefprozilo Cefuroxima axetil	Cefixima** Cefpodoxima** Ceftibuten**	

\*No son verdaderas cefalosporinas, son las llamadas cefamicinas que se caracterizan por tener un grupo metoxi en la posición 7. (28)

\*\*Sin o poca actividad antipseudomona. \*\*\* Actividad antipseudomona

### 1.4.2.3.1 CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN

Todas las cefalosporinas de la **primera generación** tienen un mismo espectro, y sus diferencias principales son farmacológicas. Tienen actividad satisfactoria contra bacterias Grampositivas y acción relativamente moderada contra las Gramnegativas. Casi todos los cocos Grampositivos (con excepción de los enterococos, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Staphylococcus epidermidis*) son sensibles. Muchos de los anaerobios de la cavidad oral son sensibles, pero el grupo de *B. fragilis* es resistente. Pocas *enterobacterias* son sensibles (*E. Coli*, *Klebsiella*). No son activas contra *Pseudomonas*, ni tampoco contra *Bacteroides*. La actividad contra *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis* es satisfactoria. La actividad contra *H. Influenzae* es muy débil. **(7)(8)(11)**

#### 1.4.2.3.1.1 ADMINISTRACIÓN PARENTERAL.

Las cefalosporinas de primera generación con vía parenteral de administración tienen como prototipo a la **cefalotina**, cuyo disco en el antibiograma se adopta para conocer la sensibilidad de este grupo ya que el espectro de acción es similar, con excepción de **cefazolina**, que requiere uno especial. Los niveles séricos de las cefalosporinas decrecen rápidamente, porque su vida media es muy corta (0.5 h) y por lo tanto se deben aplicar cada 4 horas. La excepción es la cefazolina que, con una vida media más larga (1.8h), permite una aplicación con intervalos de 8-12 hrs. La eliminación de las cefalosporinas se efectúa por vía renal y el deterioro de la función de este órgano impone reducción de dosis. El mayor potencial nefrotóxico lo tiene la **cefaloridina**, cuya dosis debe ajustarse al máximo. **(7)**

#### 1.4.2.3.1.1.1 CEFALOTINA (CEFTINA®, KEFLIN®, **(22)** FALOT®) **(25)**

##### Indicaciones y actividad antibacteriana

La cefalotina, introducida para su uso terapéutico en 1964, fue el primer antibacteriano del grupo de las cefalosporinas. **(27)** La cefalotina, al igual que las otras cefalosporinas de primera generación, es un fármaco de elección para profilaxis antibiótica durante cirugía cardiovascular, ortopédica, gastroduodenal y ginecoobstétrica. Es efectiva frente a cocos Grampositivos anaeróbicos, y bacilos Grampositivos anaeróbicos espovulador (clostridium). Son activas, pero menos que la penicilina. Es particularmente activa contra estafilococo aureus, siendo ésta su indicación más importante. El estafilococo meticilino-resistente es también resistente a cefalotina. Puede ser utilizada en el tratamiento de infecciones severas

pulmonares, óseas, articulares, de tejidos blandos y bacteriemias de acuerdo con la susceptibilidad determinada por antibiograma. El espectro para gérmenes Gramnegativos incluye *Escherichia Coli*, *Klebsiella* y *Proteus Mirabilis*. Es de segunda elección para dichas infecciones. **(23)**

### **Farmacocinética**

La *cefalotina* no se absorbe adecuadamente después de ingerirla y se distribuye en el comercio únicamente para administración parenteral. A causa del dolor de la inyección intramuscular, casi siempre se administra por vía intravenosa. La cefalotina tiene una buena distribución en hueso, miocardio, vejiga, bilis, alcanzando altas concentraciones también en líquido pericárdico, pleural, sinovial y orina. No pasa la barrera hematoencefálica, ni se concentran en líquido cefalorraquídeo ni aún con meninges inflamadas y obviamente no debe utilizarse para tratar meningitis. **(7)(23)** Una dosis intravenosa de 1g logra una concentración en LCR normal de 0.4 a 1.4 µg/mL. El fármaco está unido a las proteínas plasmáticas en un 70%. **(16)** Las concentraciones máximas en plasma son de 20 µg/ml aproximadamente, después de aplicar una dosis intramuscular de 1 g. La cefalotina tiene una vida media breve, 30 a 40 min. Pero puede ser de hasta 3 a 8 horas en la insuficiencia renal grave. Es metabolizada además de ser excretada. El metabolito desacetilado explica 20 a 30% del fármaco eliminado. La eliminación se efectúa por vía renal. La cefalotina entre las cefalosporinas es la que menos resiente el ataque de la β-lactamasa estafilocócica y por tal razón es muy eficaz en infecciones estafilocócicas graves como la endocarditis. **(11)**

#### **1.4.2.3.1.2 CEFAZOLINA (CEFACIDAL® , CEFAMEZIN®) (31)**

### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

La cefazolina se introdujo en el mercado terapéutico en 1973. **(27)** El espectro antibacteriano de la *cefazolina* es semejante al de la cefalotina. La primera es más activa contra *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* y *p. mirabilis*, pero también es un poco más sensible a la β-lactamasa estafilocócica que la segunda. **(11)(23)** El mayor empleo de la cefazolina radica en las infecciones moderadas o severas por *Staphylococcus aureus* o *epidermidis* sensibles y en la profilaxis quirúrgica. **(7)**

## **Farmacocinética**

La cefazolina es relativamente bien tolerada después de aplicación intramuscular o intravenosa, se une en un 70 a un 85% a las proteínas plasmáticas y las concentraciones de ella en plasma son mayores después de aplicación intramuscular (64 µg/ml después de aplicar 1 g) o inyección intravenosa que las cifras de cefalotina. La vida media también es mucho más larga, de 1.8 h en personas normales pero de 3 a 42 horas en la insuficiencia renal. La eliminación de cefazolina por riñones es menor que la de la cefalotina y ello tal vez depende de que la primera se excreta por filtración glomerular, en tanto que la segunda también es secretada por el túbulo renal. La cefazolina suele preferirse entre las cefalosporinas de la primera generación porque puede administrarse con menor frecuencia gracias a su vida media más larga. **(11)(16)(23)**

### **1.4.2.3.1.1.3 CEFALORIDINA (CEPORAN®) (30)**

La aplicación de 500 mg cada 8 horas, que puede duplicarse en caso necesario, es lo habitual en medicina del adulto. Esta dosis es inferior a la empleada para cefalotina dado que este fármaco provoca nefrotoxicidad con frecuencia; por este motivo ha sido retirado de la venta en algunos países. Si la dosis es aumentada puede provocar necrosis tubular. **(7)**

### **1.4.2.3.1.1.4 CEFRADINA (VERACEF®) (30)**

La *cefradina* puede administrarse por vía oral, intramuscular o intravenosa. La cefradina se absorbe perfectamente y por ello sus concentraciones plasmáticas son casi equivalentes después de administración oral o intramuscular (10 a 18 µg/ml después de ingerir o aplicar por vía intramuscular 0.5 g). La cefradina tiene espectro similar a la cefalotina con moderada acción contra H. Influenzae. Su empleo se realiza tanto en terapia como en la profilaxis quirúrgica y en la diálisis peritoneal ambulatoria. **(7)(11)**

#### 1.4.2.3.1.2 ADMINISTRACIÓN ORAL

##### 1.4.2.3.1.2.1 CEFALEXINA (CEPOREX®, KEFLEX®, PAFERXIN®, SERVICEF®) (22)

#### Indicaciones y actividad antibacteriana

La Cefalexina se introdujo para su uso terapéutico en 1971(31). Es un fármaco de uso oral; es ácido estable, de segunda línea, generalmente como alternativa de las distintas penicilinas o derivados de ellas. Actúa inhibiendo la síntesis del mucopéptido de pared. Es menos activa que la cefotaxima contra *Stafilococcus* productores de penicilinasa. Los *Streptococcus* beta hemolíticos son sensibles. No actúa en infecciones por *Enterococcus*, *Enterobacter* y *vulgaris*. Es inactivo frente a las *Pseudomonas*. Menos activa frente a enterobacterias aunque con espectro similar. Indicada para infecciones urinarias extrahospitalarias, infecciones de piel. (23)

#### Farmacocinética

La *cefalexina* se distribuye para administración oral y tiene el mismo espectro antibacteriano que las demás cefalosporinas de la primera generación; sin embargo, es un poco menos activa contra estafilococos productores de penicilinasa. La cefalexina oral ocasiona concentraciones máximas en plasma de 16 µg/ml después de una dosis de 0.5 g, y es adecuada para inhibir muchos patógenos Grampositivos y Gramnegativos que son sensibles a la cefalotina. El antibacteriano en cuestión no es metabolizado y por la orina se excreta entre 70 y 100% de él. (11) La vida media es de 0.9 horas, excepto en la insuficiencia renal, en la que es de 5 a 30 horas. (16)

##### 1.4.2.3.1.2.2 CEFADROXIL (DURACEF®(25), CEPOTEC®, TEROXINA® (22))

El cefadroxil se introdujo para su uso terapéutico en 1978. (30) El *cefadroxil* es el análogo para-hidroxi de la cefalexina. La vida media es levemente superior a otras cefalosporinas por vía oral, lo cual permite espaciar las dosis. Las concentraciones de él en plasma y orina son un poco mayores que las observadas con la cefalexina, debido a su lenta eliminación. Los niveles altos se demuestran también en tejidos, especialmente en próstata. La absorción no es afectada por los alimentos. El fármaco puede administrarse por vía oral, una o dos veces al día, para tratar infecciones de vías urinarias y cutáneas. Su actividad in vitro es semejante a la de la cefalexina. (7)(11)

**1.4.2.3.1.2.3 CEFADRINA (VERACEF®) (30)**

La Cefadrina se introdujo para su uso terapéutico en 1974. **(30)** La *cefadrina* tiene estructura similar a la cefalexina y su acción in vitro es casi idéntica. No es metabolizada y después de ser absorbida con rapidez en vías gastrointestinales se excreta prácticamente sin cambios por la orina. Su administración por vía oral, es difícil de diferenciar entre la cefradina y la cefalexina; algunas autoridades piensan que es posible utilizar una u otra de manera indistinta. La vida media es de 1.3 horas y se elimina por vía renal en forma activa. **(7)(11)**

### 1.4.2.3.2. CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Las cefalosporinas de la **segunda generación** se caracterizan porque amplían el espectro de actividad de las primeras cefalosporinas, según puede observarse frente a *H. influenzae*, *Enterobacter*, *Serratia* y gonococo. Por otra parte, son más activas que las anteriores contra *E. coli*, *Klebsiella* y *Proteus* indol positivo. Algunos de los fármacos de esta generación actúan contra anaerobias (cefoxitina, cefotetan). **(7)** Algo destacable respecto de la mayor actividad contra Gramnegativos es su mayor eficacia contra la mayoría de los casos de *H. Influenzae*, la eficacia de cefoxitina contra *B. Fragilis* y *Proteus* indol-positivos y la actividad del cefamandol contra *Enterobacter* y *Proteus* indol-positivos. **(16)**

#### 1.4.2.3.2.1 ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

##### 1.4.2.3.2.1.2 CEFAMANDOL (Disponible en E.U. como MANDOL®) **(7)(11)(16)**

#### Indicaciones y actividad antibacteriana

El **cefamandol** fue la primera cefalosporina disponible de segunda generación y fue introducido en el mercado terapéutico en 1978. **(31)** El entusiasmo inicial de esta cefalosporina se aminoró progresivamente al conocerse las reacciones adversas hematológicas. No obstante se emplea todavía como profiláctico en cirugía. **(7)** Su actividad es ligeramente menor que la de la cefalotina contra las bacterias Grampositivas, pero su estabilidad a la hidrólisis por las  $\beta$ -lactamasas, producidas por las bacterias Gramnegativas es superior, al igual que su actividad contra muchas de las Enterobacteriaceae y *H. influenzae*. **(8)** El cefamandol es activo contra el 80 a 90% de las cepas indol-positivas de *Proteus* y también contra *H. Influenzae*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Providencia*. **(11)(16)** Son resistentes a él las cepas de *H. Influenzae* que contienen  $\beta$ -lactamasa TEM-1 de plásmido. Casi todos los cocos Grampositivos son sensibles al cefamandol. **(16)**

#### Farmacocinética

El cefamandol no se absorbe cuando se administra por vía oral. El fármaco se une en un 67 a 80% a las proteínas plasmáticas. Una dosis intramuscular de 500mg da una concentración plasmática máxima de 12 a 15  $\mu\text{g/mL}$  en 0.5 a 1 hora. Se excreta sin cambios, alrededor del 65-85% en la orina. La vida media es de 0.75 a 1 hora. **(16)**

**1.4.2.3.2.1.2 CEFMETAZOL** (Disponible en E.U. como ZEFAZONE ®) **(7,16)****Indicaciones y actividad antibacteriana**

Es una cefamicina, similar a otras cefamicinas como la cefoxitina y el cefotetán, con acción frente a Grampositivos pero que no actúa contra enterococos. Tiene actividad contra enterobacterias, *H. influenzae* y *B. catarrhalis*. No actúa contra *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas* pero tiene acción contra *Bacteroides*. El cefmetazol es más activo que otras cefamicinas contra *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Ha sido empleada en infecciones respiratorias bajas e infecciones de piel con buenos resultados, también se emplea para el tratamiento de la gonococia uretral, anal o endocervical. **(7)(16)**

**Farmacocinética**

El 85% de este fármaco se une a proteínas séricas. Su vida media es de 1.3 horas y depende principalmente de la excreción renal para su eliminación. **(16)**

**2.4.2.3.2.1.3 CEFONICIDA (Monocidur® (31). En E.U. Monocid®(7)(11)(16))****Indicaciones y actividad antibacteriana**

La cefonocida tiene una estructura similar al cefamandol, aunque su actividad es muy superior frente a *H. influenzae* resistente a la ampicilina.**(7)** El fármaco está aprobado para el tratamiento de las **infecciones óseas y articulares** causadas por *S. Aureus*, para las **infecciones respiratorias bajas** por *E. Coli*, *H. influenzae*, *K. Pneumoniae* o *S. Pneumoniae*, para la **septicemia** por *E. Coli* o *Streptococcus pneumoniae*, para las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* o *epidermidis* o por *Streptococcus pyogenes* para las **infecciones del tracto urinario** por *E. Coli*, *K. pneumoniae* o *P. Mirabilis* y para la **profilaxis perioperatoria**. **(16)** No actúa contra *Pseudomonas* ni *Acinetobacter* ni tampoco contra *Bacteroides*.

**Farmacocinética**

La dosis intramuscular e intravenosa de 1 g da concentraciones plasmáticas de 99 y 220 µg/mL, respectivamente. **(16)** La vida media es de 4 a 5 horas, excepto en insuficiencia renal, en la cual es de 17 a 56 horas. La eliminación es casi total por excreción renal, se



efectúa por filtración glomerular y secreción tubular, lo cual impone una reducción de la dosis cuando está deteriorada la función renal. **(7)(11)(16)**

#### **1.4.2.3.2.1.4 CEFOTETÁN (Disponible en E.U. como CEFOTAN®) (11)(16)**

##### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

El *cefotetán* es una **cefamicina**, desarrollada en Japón. El fármaco está aprobado para las infecciones óseas y articulares por *S. Aureus* para las infecciones ginecológicas por *Bacteroides*, *E. Coli*, *N. Gonorrhoeae*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus aureus* u otros anaerobios Grampositivos, *P. Mirabilis*, *Staphylococcus aureus* o *epidermidis* y *Streptococcus* (excepto enterococos), para las infecciones intraabdominales por *Bacteroides*, *E. Coli*, especies de *Klebsiella* y *Streptococcus* y para las infecciones urinarias por *E. Coli*, especies de *Klebsiella*, especies de *Proteus*, *Providencia rettgeri* o *Morganella morgani*. **(7)(11)(16)**

##### **Farmacocinética**

El fármaco está unido en un 88% a las proteínas. Se excreta un 51 a un 81% en la orina. La vida media es de 3 a 4.5 horas, pero de 13 a 35 horas en la insuficiencia renal. Después de aplicación intramuscular de una dosis de 1 g, en promedio las concentraciones plasmáticas máximas del antibiótico son de 100 µg/ml. **(7)(11)(16)**

En sujetos desnutridos que reciben cefotetán, se ha detectado hipoprotrombinemia con hemorragia, cuadro evitable si también se administra vitamina K. **(11)**

#### **1.4.2.3.2.1.5 CEFOXITINA (MEFOXIN®) (30)**

##### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

La *cefoxitina* es una **cefamicina** producida por *Streptomyces lactamdurans*. Y al igual que el cefamandol se introdujo en el mercado terapéutico en 1978. **(31)** Es resistente a algunas β-lactamasas producidas por bacilos Gramnegativos. Este fármaco es más activo que la cefalotina contra algunos gérmenes Gramnegativos aunque lo es en menor grado que el cefamandol contra especies de *Enterobacter* y *H. influenzae*. La cefoxitina es menos activa que el cefamandol y la primera generación de cefalosporinas contra bacterias grampositivas;

tiene mayor acción que otros medicamentos de la primera o segunda generación (excepto, cefotetán) contra anaerobios y, en particular, *B. fragilis*. (7) La utilidad precisa de la cefoxitina al parecer reside en el tratamiento de algunas infecciones por anaerobios o mixtas, es decir, de anaerobios y aerobios como la enfermedad inflamatoria pélvica y los abscesos pulmonares. Es un compuesto eficaz contra la gonorrea causada por *Neisseria* productora de penicilinas. La acción en cuestión es semejante a la del moxalactam y mejor que la de otras cefalosporinas de la tercera generación.

### **Farmacocinética**

Después de aplicar 1 g por vía intramuscular, las concentraciones en plasma son de 22 µg/mL, aproximadamente. La vida media es de unos 40 a 60 minutos, excepto en insuficiencia renal, en la que es de 13 a 22 horas. La eliminación es esencialmente renal sin modificaciones. (11)(16)

#### **1.4.2.3.2.1.6 CEFUROXIMA (FROXAL®, NOVADOR®, XIMAKEN®, ZINNAT®) (22)**

### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

La cefuroxima es muy semejante al cefamandol en estructura y acción antibacteriana in vitro aunque es un poco más resistente a la acción de β-lactamasa. (11) Debido a su actividad contra *H. Influenzae* y a su capacidad para penetrar en el LCR es particularmente útil para el tratamiento de la meningitis causada por ese microorganismo; también esta aprobada para el tratamiento de la meningitis causada por *Streptococcus pneumoniae*, *N. Meningitidis* y *Staphylococcus aureus*. La Cefuroxima presenta una actividad excelente contra todos los gonococos, se la usa para tratar gonorrea. Puede también ser empleada para tratar infecciones respiratorias bajas causadas por *H. Influenzae*, *H. Parainfluenzae*, especies de *Klebsiella*, *E. Coli*, *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*. La cefuroxima esta aprobada para el tratamiento de las infecciones urinarias causadas por *E. Coli* y *Klebsiella*. Se puede utilizar para combatir infecciones cutáneas causadas por especies de *Enterobacter*, *E. Coli*, especies de *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. La Cefuroxima esta aprobada para la profilaxis quirúrgica. (16)

### **Farmacocinética**

La Cefuroxima se absorbe poco por vía oral. Una dosis intravenosa de 1.5 g da más de 100 µg/mL. En el plasma el fármaco está unido a las proteínas en un 33%. La Cefuroxima

penetra en LCR. Se elimina más del 85% en la orina; la vida media es de 1.3 a 1.7 horas pero puede ser de hasta 24 horas en la insuficiencia renal. **(7)(16)**

#### **1.4.2.3.2.2. ADMINISTRACIÓN ORAL**

**1.4.2.3.2.2.1 CEFACLOR** (CECLOR®, CEFLACID®, CEFALAN®, SERVICLO®, TERACLOX®) **(22)**

##### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

El *cefaclor* fue el primer miembro eficaz por vía oral de su grupo. **(16)** Se introdujo para su uso terapéutico en 1979. **(30)** La característica principal es su actividad frente a *H. Influenzae*. **(7)** El cefaclor está aprobado para el tratamiento de las infecciones respiratorias altas, la faringitis y la amigdalitis causadas por *Streptococcus pyogenes*, las infecciones respiratorias bajas la otitis media causadas por *S. Pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, estafilococos y *H. Influenzae*, las infecciones cutáneas causadas por *S. Aureus*, y *Streptococcus pyogenes* y las infecciones urinarias causadas por *E. Coli*, *P. mirabilis*, especies de *Klebsiella* y estafilococos coagulada-negativos. **(16)**

##### **Farmacocinética**

Una dosis de 250mg produce una concentración plasmática máxima de alrededor de 7 µg/mL. La ingestión simultánea de alimentos disminuye la absorción. Se obtienen buenos niveles tisulares con mediciones óptimas en saliva y en el líquido del oído medio. En el plasma un 25% del fármaco está unido a proteínas. La vida media es de 0.6 a 0.9 horas, excepto en la insuficiencia renal, donde es más prolongada. Alrededor del 60 al 85% se excreta sin modificaciones en la orina. **(7)(16)**

**1.4.2.3.2.2.2 CEFUROXIMA AXETIL** (ZINNAT®, CETOXIL®)

La axetil cefuroxima es el éster 1-acetiloxietil de la cefuroxima. La amida axetílica es más liposoluble que la sal sódica, de modo que se absorbe mejor por vía oral. **(16)** Después de ingerida, se absorbe 30 a 50% del fármaco para ser después hidrolizado a la forma de cefuroxima. **(11)** La biodisponibilidad oral con alimentos es del 36% en comparación con el 50% en ayunas. Véase Cefuroxima sódica para los usos generales y la farmacocinética. **(16)**

**1.4.2.3.2.2.3 LORACARBEF (CARBAC®) (30)**

El loracarbef es una carbacepina oral cuya actividad es similar a la del cefaclor y es más estable contra algunas  $\beta$ -lactamasas. Es un agente alternativo para las infecciones respiratorias altas y bajas debidas a *Streptococcus pneumoniae*, *H. Influenzae* o *Moraxella catarrhalis*. También puede utilizarse para las infecciones urinarias no complicadas causadas por *E. Coli* o *Staphylococcus saprophyticus*. La vida media sérica es de 1.1 horas y es eliminado por completo por excreción renal. La unión a proteínas es del 25%. **(11)(16)**

**1.4.2.3.2.2.4 CEFPROZIL (PROCEF®) (30)****Indicaciones y actividad antibacteriana**

El cefprozil es una cefalosporina de segunda generación de administración oral más nueva con buena resistencia a las betalactamasas y un espectro antibacteriano similar al de cefaclor y la cefuroxima axetil. Este fármaco es tan eficaz como otros agentes utilizados para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio superior comunes en los niños (faringitis, otitis media y bronquitis aguda) causadas por *Streptococcus betahemolítico*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, incluidas las cepas productoras de betalactamasa.

**Farmacocinética**

Este fármaco es absorbido en un 95% del tracto gastrointestinal, no es afectado por la presencia de alimentos. El fármaco es excretado principalmente por los riñones y tiene una vida media sérica es de 1.2 a 1.4 horas que se prolonga con el deterioro de la función renal. **(11)(16)**

### 1.4.2.3.3 CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

Son las que presentan el espectro mas amplio y la mayor actividad contra los bacilos Gramnegativos. Son mucho más activas contra Enterobacteriaceae que incluyan cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa. Pueden dividirse en dos tipos, de acuerdo a su actividad contra ***Pseudomonas aeruginosa***. Así, **cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, moxalactam y la cefixima**, esta última por vía oral, tienen poca actividad contra ***Pseudomonas aeruginosa***. Por el otro lado, **ceftazidime y cefoperazona** tienen actividad anti ***Pseudomonas aeruginosa***.

#### 1.2.4.2.3.3.1 ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

##### 1.4.2.3.3.1 .1 CEFODIZIMA (MODIVID®)

Es una nueva cefalosporina, derivada de la cefotaxima, con actividad antibacteriana satisfactoria y con propiedades inmunológicas de interés clínico.

#### Indicaciones y actividad antibacteriana

La cefodizima es bactericida y actúa de modo similar a cefotaxima, con buena penetración en bacterias Gramnegativas y estabilidad frente a betalactamasas. Es también activa en concentraciones menores de 1 mg/L contra bacterias productoras de cefalosporinasas, como *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Proteus*, *Providencia stuartii*, aunque con variaciones individuales en cuanto a la concentración necesaria para inhibirlas Cefodizima no actúa contra *Pseudomonas* y *Acinetobacter*. La sensibilidad de *Haemophilus* es muy baja, como también la de *Neisseria gonorrhoeae* y *N. meningitidis*. Los estafilococos sensibles a metilina tienen MIC de 2 a 16 mg/L mientras que en el caso de los metiliclorresistentes es alto, 64 a 128 mg/L. Los estreptococos son sensibles, lo mismo el neumococo. Los estreptococos son resistentes con concentraciones de 4 a 128 mg/L. Entre los anaerobios, *Clostridium perfringes* es sensible a 0.008 a 1 mg/L. mientras que el MIC 50% para *Bacteroides fragilis* es alto, 8 a 128 mg/L.

### **Farmacocinética**

La aplicación intramuscular de 1 y 2 g adquiere una concentración de 60 y 140 µg/mL después de 1.2 horas. La aplicación intravenosa de 1 y 2 g adquiere una concentración de 95 y 170 mg/L al cabo de 1 hora. Tiene fuerte unión a las proteínas (85%) y se elimina principalmente por riñón (80%) y el resto se excreta por bilis. Cuando la función renal está disminuida exige ajuste de la dosis. La vida media es de 3.5 a 3.7 horas. Tiene buena penetración en los tejidos orgánicos, en líquidos pleural y secreción bronquial. (7)

#### **1.4.2.3.3.1.2 CEFOPERAZONA (CEFOBID®) (30)**

### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

La cefoperazona fue introducida en el mercado terapéutico en 1982. (31) La *cefoperazona* es menos activa que la cefotaxima contra gérmenes Grampositivos y menos activa que la cefotaxima o el moxalactam contra muchas especies de bacterias Gramnegativas. Es más activa que ambos compuestos contra *P. aeruginosa*, pero menos que la ceftazidima. (11) La Cefoperazona es única entre las cefalosporinas ya que no se requieren ajustes de la dosis en la insuficiencia renal. Su uso está aprobado para el tratamiento de las infecciones urinarias causadas por *Enterobacter*, *P. Aeruginosa* y cocos y bacilos anaerobios, para las infecciones respiratorias causadas por *Enterobacter*, *E. Coli*, *H. Influenzae*, *K. Pneumoniae*, *neumococos*, *Proteus*, *P. Aureoginosa*, *S. Aureus* y *S. Pyogenes*, para las infecciones ginecológicas por *Bacteroides*, *Clostridia*, cocos anaerobios, *E. coli*, gonococos, *S. Aureus*, y *Streptococcus agalactiae* y *pyogenes*. (16).

### **Farmacocinética**

La infusión intravenosa de 1g da una concentración plasmática máxima de 153 µg/mL según la velocidad de administración, en tanto que la asociada con una dosis intramuscular es de 65 a 74 µg/mL. Del 82 al 93% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas. Sólo 25 a 30% de una dosis de cefoperazona puede recuperarse de la orina y gran parte del medicamento se elimina por excreción biliar(70%). Su vida media en suero es de 1.9 a 2.1 horas. No es necesario modificar la dosis de cefoperazona en sujetos con insuficiencia renal, pero si en la disfunción hepática o la obstrucción de vías biliares. La cefoperazona causa hemorragia por la hipoprotrombinemia que puede ser revertida por administración de vitamina K. En individuos que consumen bebidas alcohólicas mientras ingieren cefoperazona surge una reacción similar a la antabúsica (disulfiram). (11)(16)

**1.4.2.3.3.1.3 CEFOTAXIMA** (BENAXIMA®, BIOSINT®, CLAFORAN®, FOTEXINA®, TAPORIN®, VIKEN®) (30)

### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

La *cefotaxima* fue la primera de las cefalosporinas de esta generación que se distribuyó comercialmente en Estados Unidos. (11) Se introdujo en el año de 1981. (31) Presenta un espectro antibacteriano característico contra muchos bacilos Gramnegativos al igual que los Aminoglucósidos, excepto contra *P. Aureoginosa*, *Acinetobacter* y algunas *Enterobacter*. Es más activa contra los bacilos Gramnegativos resistentes al moxalactam, la ceftazidima y la cefoperazona y es más resistente a las betalactamasas que las cefalosporinas de generaciones anteriores. La Cefotaxima es preferida para el tratamiento de meningitis por Gramnegativos y de otras infecciones graves por bacilos Gramnegativos fuera del S.N.C. Su uso está aprobado para las infecciones genitourinarias causadas por gonococos, *Enterococcus*, *Afobacter*, *Enterobacter*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus* indol-positivo, *Serratia* y *Staphylococcus*, para las infecciones respiratorias bajas por *Streptococcus pneumoniae* y *pyogenes*, *H. Influenzae*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter* y *S. Aureus*. Para las infecciones ginecológicas causadas por *E. coli*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides*, *Clostridium*, cocos anaerobios y *S. epidermidis*, para las infecciones cutáneas causadas por *S. Aureus*, y *S. Epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* indol-positivo, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas*, *Bacteroides* y *Streptococcus* anaerobios, para infecciones intraabdominales por *Bacteroides*, *E. Coli*, *Klebsiella* y *Streptococcus* anaerobios, para las infecciones óseas y articulares por *S. Aureus*, para las infecciones del S.N.C causadas por meningococos, *H. Influenzae*, *K. Pneumoniae*, *S. Pneumoniae* y *E. Coli* y para la septicemia causada por *E. Coli*, *Klebsiella* y *Serratia*. (16)

### **Farmacocinética**

La cefotaxima es mal absorbida por vía oral, un nivel plasmático de 80 a 90 µg/mL es resultado de 2g administrados por vía intravenosa. En plasma un 38% está unido a las proteínas. Del 30 al 50% del fármaco es metabolizado a un metabolito activo estable frente a betalactamasa. (16) Se distribuye en todo el organismo: líquido sinovial, hueso, atraviesa la placenta, llega ala próstata y difunde al peritoneo. (23) Alrededor del 85% se elimina en la orina y un 8% en las heces. Tiene una vida media en plasma es de 1 a 1.2 horas, pero de 3 a 12 en insuficiencia renal. (16)

**1.4.2.3.3.1.4 CEFTAZIDIMA** (FORTUM®, TAGAL®, TALOKEN®, TAXIFUR®, WAYTRAX®, ZADOLINA®) (22)

### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

La ceftazidima es una cefalosporina descubierta por el grupo de investigadores de Glaxo (Inglaterra) como resultado de una línea de trabajo destinada al hallazgo de un antibacteriano activo contra infecciones severas, que incluyen *Pseudomonas aeruginosa*. Es un derivado de la cefalosporina C. El modo de acción es bactericida. (7)

Químicamente es una cefalosporina aminotiazólica que contiene una cadena lateral 2 carboxi, 2 oxipropano amino, la cual reduce su actividad contra cocos Grampositivos pero aumenta su actividad contra *Pseudomona aeruginosa*. (23) El espectro principal lo constituye su actividad contra *Pseudomonas* y *Enterobacteriaceae*. Se ha afirmado que la Ceftazidima es tan eficaz como los Aminoglucósidos contra Gramnegativos. El fármaco está aprobado para el tratamiento de **infecciones óseas y articulares** por *Enterobacter*, *Klebsiella*, *P. Aeruginosa* o *S. Aureus*, para las **infecciones del S.N.C** causadas por *N. Meningitidis*, *H. Influenzae*, *P. Aeruginosa* o *Streptococcus Pneumoniae*, para las **infecciones ginecológicas** por *E. Coli*; para las **infecciones intraabdominales** por *Bacteroides sensibles*, *Klebsiella*, *S. Aureus*, para las **infecciones respiratorias bajas** por *Citrobacter*, *Enterobacter*, *E. Coli*, *H. Influenzae*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pneumoniae*, **para la septicemia** por *E. Coli*, *H. Influenzae*, *Klebsiella*, *P. Aeruginosa*, *Serratia* *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pneuminae*, para las **infecciones de la piel** por *Enterobacter*, *e. Coli*, especies de *Klebsiella*, *Proteus*, *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes* u otros estreptococos hemolíticos del grupo A y para las **infecciones urinarias** por *Enterobacter*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *P. Aeruginosa*. (16)

### **Farmacocinética**

La ceftazidima es mal absorbida por vía oral. Después de dosis intramusculares o intravenosas de 1g las concentraciones plasmática son de 40 y 70 µg/mL respectivamente. (16) Tiene buena difusión en tejidos, huesos y líquidos corporales, penetrando en LCR con las meninges inflamadas. (7)(23) Un 17% del fármaco circula unido a proteínas. (23) Entre el 80 y 90% del fármaco se elimina por orina como fármaco inalterado. Presenta una vida media de entre 1.8 a 2 horas en las personas normales pero más prolongada en la insuficiencia renal. (16)(23)



**1.4.2.3.3.1.5 CEFTIZOXIMA (CEFIZOX®, ULTRACEF®) (30)****Indicaciones y actividad antibacteriana**

La *Ceftizoxima* es tan activa como la cefotaxima o el moxalactam y más activa que la cefoperazona contra los bacilos entéricos Gramnegativos, es menos activa que la cefoperazona contra *P. Aeruginosa*, tiene una actividad poco confiable contra bacterias anaerobias y no es activa contra enterococos. La Ceftizoxima esta aprobada para el tratamiento de **infecciones óseas y articulares** causadas por especies de *Bacteroides*, especies de *Peptococcus*, especies de *Peptostreptococcus* u otros cocos anaerobios, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus*, para la **gonorrea**, para las **infecciones intraabdominales** e **infecciones cutáneas** causadas por especies de *Bacteroides*, especies de *Peptococcus*, especies de *Peptostreptococcus*, especies de *Enterobacter*, *E. Coli*, Especies de *Klebsiella*, *Staphylococcus epidermidis* o *Streptococcus*, para las **infecciones del tracto respiratorio inferior** por especies *Bacteroides*, *E. coli*, *H. Influenzae*, especies de *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, especies de *Serratia*, *Staphylococcus aureus* o especies de *Streptococcus*, para la **meningitis** por *H. Influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*, para la **septicemia** por especies de *Bacteroides*, *E. coli*, especies de *Klebsiella*, especies de *Serratia*, *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus*, para las **infecciones urinarias** por especies de *Enterobacter*, *E. Coli*, especies de *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* o *vulgaris*, *Providencia rettgeri*, especies de *Pseudomonas* o *Staphylococcus aureus*. (16)

**Farmacocinética**

El fármaco no es efectivo por vía oral. La dosis intramuscular e intravenosa de 1g dan concentraciones de 36 y 80 a 90 µg/mL, 30 minutos después de la administración. Solo un 30% esta unido a las proteínas plasmáticas. El fármaco en cuestión no es metabolizado y 90% se recupera en la orina. (11)(16)

**1.4.2.3.3.1.6 CEFTRIAXONA (AMCEF®, BENAXONA®, CEFAXONA®, CEFTRIX®, MEGION®, ROCEPHIN®, TACEX®, TERBAC®, TRIAKEN®) (22)****Indicaciones y actividad antibacteriana**

La *ceftriaxona* es el fármaco de elección para las infecciones gonocócicas no complicadas y diseminadas, es una alternativa eficaz para tratar la meningitis causada por *H. Influenzae*, *N.*

Meningitis y *Streptococcus pneumoniae* en los lactantes. Esta aprobada para el tratamiento de **infecciones óseas y articulares** causadas por especies de *Enterobacter*, *E. Coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pneuminae*, **para las infecciones intraabdominales** por *E. Coli*, o *K. pneumoniae*, para las **infecciones del tracto respiratorio inferior** por *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *H. Influenzae*, especies de *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, para la **meningitis** por *H. Influenzae*, *N. Meningitidis* o *Streptococcus pneumoniae*, para las **infecciones pelvianas** por *N. Gonorrhoeae*, para la **septicemia** por *E. coli*, *H. Influenzae*, *K. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pneuminae*, para las **infecciones urinarias** por *E. Coli*, especies de *Klebsiella*, *Morganella morganii*, y *Proteus mirabilis* o *vulgaris*. También esta indicada para la profilaxis perioperatoria. **(16)**

### **Farmacocinética**

La Ceftriaxona sódica no se absorbe por vía oral. Una dosis intravenosa de 1 g da un nivel plasmático de aproximadamente 151µg/mL después de la redistribución. El tiempo de redistribución es de unas 2 horas. **(16)** Se distribuye bien por los tejidos y líquidos corporales incluyendo LCR. Las concentraciones en LCR varían entre el 1 al 32% de las concentraciones plasmáticas. **(23)** En plasma, un 83 a un 96% esta unido a las proteínas. La eliminación es un 40 a un 65% renal. La vida media de eliminación es de 6 a 9 horas., pero de hasta 34 horas en la insuficiencia renal; la vida media larga es una ventaja importante del fármaco ya que permite una sola administración diaria. **(16)**

#### **1.4.2.3.3.1.6 MOXALACTAM** (Disponible en E.U. como LACTAMOXEF®) **(7)**

### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

El moxalactam al igual que la cefotaxima se introdujo en el mercado terapéutico en 1981. **(31)** El *moxalactam* posee una estructura peculiar (llamada oxa-filactámica) creada al sustituir un átomo de azufre por otro de oxígeno en el núcleo cefem. **(11)** Estos cambios estructurales le dan estabilidad frente a betalactamasas y además le permiten desarrollar acción antibacteriana. La mayor ventaja es la actividad contra *Haemophilus influenzae* y contra gonococo, *Serratia* y *Enterobacter*. Tiene moderada actividad contra *Bacteroides* y *Pseudomonas*. Su acción frente a Grampositivos y estafilococo es menor comparada con las primeras cefalosporinas. **(7)**

### Farmacocinética

La aplicación de 1 g por vía intramuscular suministra niveles de 7 µg/mL a las 8 horas de su aplicación, con una vida media de 2 horas y una fijación proteica del 50%. Se elimina por vía renal en un 90%. Pasa a LCR del 10 a 20% del nivel sanguíneo cuando las meninges están inflamadas. La excreción por vía biliar es moderada. **(7)**

#### 1.4.2.3.3.2. ADMINISTRACIÓN ORAL

##### 1.4.2.3.3.2.1 CEFIXIMA (DENVAR®) **(22)**

### Indicaciones y actividad antibacteriana

La **cefixima** es una cefalosporina semisintética, que se administra por vía oral y que fue desarrollada por el laboratorio Fujisawa Pharmaceutical. **(7)** Presenta una excelente actividad contra la mayoría de las cepas de *E. coli* y *Klebsiella*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria Gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis*, incluidas las cepas productoras de betalactamasas. **(7)(16)** La cefixima es activa contra los estreptococos comunes pero son habitualmente resistentes: *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *enterococos*, *Staphylococcus* y anaerobios. **(7)** Este fármaco se usa para tratar las infecciones respiratorias, la otitis media y las infecciones urinarias no complicadas. **(11)(16)**

### Farmacocinética

La presencia de un grupo vinilo en la estructura química de la cefixima posibilita su estabilidad en el medio ácido, necesario para la absorción de la molécula intacta. **(7)** El fármaco es absorbido en forma lenta e incompleta del tracto gastrointestinal y tiene una biodisponibilidad del 40 al 50%. El alimento no afecta la cantidad de cefixima absorbida pero retarda la absorción. Aproximadamente el 65-70% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas. **(16)** Tiene buena difusión en el tejido pulmonar y en amígdalas y oído medio. **(7)** La excreción renal es la principal vía de eliminación, aunque la excreción biliar es superior al 10%. La vida media en suero es de 3 a 4 horas pero se prolonga con el deterioro renal. **(7)(11)(16)**

#### 1.4.2.3.3.2.2 CEFPODOXIMA (Orelox®) (31)

##### Indicaciones y actividad antibacteriana

La Cefpodoxima es una cefalosporina de administración oral, en forma de proxetil cefpodoxima, con especiales indicaciones clínicas. El modo de acción es de tipo bactericida, similar a otras cefalosporinas. El espectro bacteriano principal es contra *Klebsiella*, *H. influenzae*, *B. Catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus hemoliticus* (grupo A), *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Providencia* y *N. Gonorrhoeae*, a los cuales inhibe con una concentración igualo por debajo de 0,5 mg/L. No tiene actividad contra *Pseudomonas* Y *Enterococcus*. Cefpodoxima es estable contra la mayor parte de las betalactamasas originadas por plásmidos. Actúa también contra *Helicobacter pylori*. La administración oral de cefpodoxima ha sido ampliamente ensayada en Europa en especial en infección del aparato respiratorio alto y bajo, para el tratamiento de neumonía, bronquitis, sinusitis. (7)

##### Farmacocinética

La administración de una dosis oral de 100mg de proxetil cefpodoxima alcanza una concentración plasmática de 1mg/L. Se distribuye con buena penetración en el tejido pulmonar y en el líquido pleural y amígdalas La administración con alimentos aumenta la absorción. La unión a las proteínas es del 18-23%. La eliminación es principalmente por vía renal.(7) Su vida media sérica es de 2.2 horas. (11)

#### 1.4.2.3.3.2.3 CEFTIBUTEN (CEDAX®) (22)

Es una cefalosporina de administración oral, se absorbe como tal, porque no requiere ésteres. Actúa contra enterobacterias, *H. Influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria*, neumococo, estreptococo beta hemolítico. La absorción por vía digestiva es suficiente, aunque puede ser discontinua. Una dosis de 200 mg 2 veces por día, alcanza una concentración máxima en el plasma, al 4o día, de 12,4 µg/mL en el adulto joven y 17,5 µg/mL en geriátricos. La vida media es de 2.6 horas y 3.2, respectivamente. El 70% es eliminado por orina. Tiene buena penetración en los exudados inflamatorios. (7)

### 1.4.2.3.4 CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN

Las cefalosporinas de la **cuarta generación**, como la *cefepima*, presentan un espectro ampliado de actividad en comparación con las de la tercera generación y una mayor estabilidad a la hidrólisis por beta-lactamasas mediadas por plásmidos o cromosomas. Los medicamentos de la cuarta generación pueden ser particularmente útiles en terapéutica de infecciones por bacilos Gramnegativos aerobios resistentes a las cefalosporinas de la tercera generación.

#### 1.4.2.3.4.1 CEFEPIMA (MAXIPIME®)

##### Indicaciones y actividad antibacteriana

La cefepime es la primera cefalosporina de cuarta generación, con aprobación en los EE.UU.. Es activa contra un amplio espectro de bacterias Grampositivas y Gramnegativas. La cefepime presenta actividad antibacteriana contra enterobacterias, *Acinetobacter*, *Aeromonas hydrophyla*; se ha publicado la actividad de cefepime contra *Pseudomonas* y *Enterobacter* resistentes a la ceftazidima, como también contra *Pseudomonas aeruginosa* y *Pseudomonas cepacia* en pacientes fibroquísticos. La cefepime tiene mayor actividad in vitro que la cefotaxima contra bacterias Gramnegativas como *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*. La cefepime posee mayor actividad que la ceftazidima y acción similar a la de la cefotaxima contra estreptococos y *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina. No es activa contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, neumococos y enterococos resistentes a penicilina, *B. fragilis*, *B. oralis* y *Clostridium difficile*, *L. monocytogenes*, complejo de *M. ovium* o *M. tuberculosis*. **(7)(11)(32)** Las indicaciones clínicas principales de cefepime son: Neumonía aguda de la comunidad, Neumonía intrahospitalaria, Bacteriemias-septicemias, Infecciones en pacientes neutropénicos, Infecciones complicadas del tracto urinario, Infecciones de piel, tejido celular subcutáneo y hueso, Infecciones abdominales y ginecológicas. **(32)**

##### Farmacocinética

Cefepime puede ser administrado por inyección intramuscular o por infusión intravenosa. Su concentración máxima se incrementa proporcionalmente con la dosis alcanzando concentraciones de 126 a 193 mg/L después de una dosis de 2 gr. IV. Su unión a proteínas está entre el 16 a 19%. Su vida media de 2 horas. Es ampliamente distribuida en tejidos corporales alcanza altas concentraciones en mucosa bronquial, líquido peritoneal y próstata.

Su excreción es predominantemente por vía renal sin modificaciones. Su vida media se incrementa con la disminución de la función renal, requiriendo reducción de dosis con reducción en la función renal. **(7)(32)(33)**

#### **1.4.4.3.4.2 CEFPIROMA (CEFROM®) (22)**

##### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

Cefpiroma esta indicada para el tratamiento de infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad: infecciones de vías respiratorias bajas; infecciones complicadas y no complicadas de vías respiratorias altas y bajas, infecciones de la piel y tejidos blandos; bacteremia/septicemia; infecciones en pacientes neutropénicos inmunocomprometidos.

La Cefpiroma presenta sensibilidad in vitro contra: Grampositivos, *Clostridium perfringers*, *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus pneumoniae*, s. *Viridans*. Gramnegativos, *Aeromonas hydrophila*, *Citrobacter spp.* *E. Coli*, *Haemophilus spp.* *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, *Salmonella spp*, *Serratia spp.* *Enterococcus*, *Pseudomona aureoginosa*.

##### **Farmacocinética**

La fijación a proteínas es menor al 10%. Penetra rápidamente a diversos tejidos y líquidos corporales, como próstata, mucosa bronquial, líquido peritoneal, meninges inflamadas y no inflamadas. La vida media en suero es de 1.8-2.2 horas. Se elimina principalmente por vía renal, recuperándose en orina el 80-90% de la dosis administrada. **(22)**

#### **1.4.2.4 Mecanismo de resistencia bacteriana a las cefalosporinas.**

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

El mecanismo más frecuente de resistencia a las cefalosporinas es su destrucción por la hidrólisis del anillo beta-lactámico. Muchas bacterias Grampositivas liberan cantidades relativamente grandes de  $\beta$ -lactamasa en el entorno inmediato. A pesar de que las bacterias Gramnegativas producen menor cantidad de tal enzima, la posición de ésta en su espacio periplásmico puede volverlos más eficaces para destruir a las cefalosporinas, en tanto difunden a sus sitios blanco en la membrana interna como ocurre con las penicilinas. Sin embargo, las cefalosporinas tienen sensibilidad variable a la  $\beta$ -lactamasa. Por ejemplo, de los compuestos de la primera generación la **cefazolina** es más sensible a hidrólisis por la enzima comentada generada por *Staphylococcus aureus*, que la **cefalotina**. La **cefexitina**, **cefuroxima** y tercera generación de cefalosporinas son más resistentes a la hidrólisis por parte de  $\beta$ -lactamasas producidas por bacterias Gramnegativas que los medicamentos de la primera generación. Las cefalosporinas de la tercera generación son sensibles a hidrólisis por  $\beta$ -lactamasas inducibles codificadas por cromosomas (tipo 1). La inducción de  $\beta$ -lactamasas del tipo 1 mediante tratamiento de infecciones por bacilos Gramnegativos aerobios (en particular especies de *Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, *Morganella*, *Serratia*, *Providencia* y *Pseudomonas aeruginosa*) con cefalosporinas de segunda o tercera generación, con Imipenem o sin él pueden hacer que surja resistencia a todos los miembros de la tercera generación de estos fármacos. Las cefalosporinas de la cuarta generación como la **cefepima** son inductores débiles de las beta-lactamasas de tipo 1 y menos sensibles a la hidrólisis por parte de tales enzimas, que los compuestos de la tercera generación. (11)

## 1.4.2.5 Vías de administración y dosis

Tabla 1-7. Dosis y vías de administración de las Cefalosporinas (16)(26)(33)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Cefalotina (Cefalotina sódica)	Tratamiento de infecciones de vías respiratorias, genitourinarias y gastrointestinales; cutáneas y tejidos blandos; infecciones de huesos y articulaciones; septicemia y endocarditis; meningitis y profilaxis perioperatoria.	---	I.M. o I.V. 0.5 a 1 g c/4 a 6 hrs. En la profilaxis perioperatoria únicamente por vía I.V. , 1 a 2 g, 0.5 a 1 hora antes de la cirugía y c/6 hrs. después de la cirugía por 24 hrs.	---	I.M. o I.V. 14 a 27 mg/kg c/4 hrs. o 20 a 40 mg/kg c/6 hrs.; la dosis será proporcionalmente menor en relación a la edad, peso y la gravedad de la infección.
Cefazolina (Cefazolina sódica)	Tratamiento de infecciones de vías respiratorias, genitourinarias, cutáneas y tejidos blandos; infecciones óseas y articulaciones; septicemia y endocarditis; y profilaxis perioperatoria.	---	I.M. o I.V. 0.25 a 1 g c/6 a 8 hrs. Neumonía neumocócica, 0.5g c/12 hrs.; Infecciones urinarias, 1g c/12 hrs. Profilaxis preoperatorio I.V. , 1g, 0.5 a 1 h antes de la cirugía, 0.5 a 1g durante la cirugía y c/6 hrs. después de la cirugía por 24 hrs.	---	Lactantes mayores de un mes y niños: I.M o I.V. 6.25 a 25 mg/kg c/6 hrs. u 8.3 a 33.3 mg/kg c/8 horas.



Tabla 1-7. Dosis y vías de administración de las Cefalosporinas (16)(26)(33)

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Cefradina	Tratamiento de infecciones de vías respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales; cutáneas y tejidos blandos; infecciones óseas y articulaciones; septicemia y endocarditis y otitis media.	P.O. 250 a 500 mg c/6 hrs. infecciones graves o crónicas pueden requerir dosis más altas y frecuentes, o ambas (hasta 1g c/6 hrs.).	IM O IV 500 mg a 1g 2 a 4 veces al día; sin exceder de 8 g diarios.	P.O. Niños > de 1 año, 6 a 12 mg/kg c/6 hrs. o 12 a 25 mg/kg. En otitis media: 19 a 25 mg/kg c/6 hrs. sin exceder de 4g al día.	Niños > de 1 año, 12 a 25 mg/kg c/6 hrs., por vía IM o IV.
Cefadroxil (Monohidrato de Cefadroxil)	Tratamiento de infecciones de vías urinarias, infecciones de la piel y tejidos blandos; faringitis estreptocócica.	P.O. 500 mg a 2g/día dependiendo de la infección que se está tratando. Por lo general se administra 1 o 2 veces al día.	---	P.O. 30 mg/kg/día en dosis divididas.	---
Cefalexina (Monohidrato de Cefalexina)	Tratamiento de infecciones de vías respiratorias y genitourinarias, cutáneas y tejidos blandos; infecciones óseas y articulares; otitis media.	P.O. 250 mg a 1g c/6 hrs. excepto en infecciones de tejidos y piel, para las que se administran dosis de 500 mg c/12 hrs.	---	P.O. En otitis media: 18.8 a 25 mg/kg c/6 hrs. Infecciones de la piel y los tejidos blandos; 12.5 a 25 mg/kg c/6 hrs. Otras infecciones, 6.25 a 25 mg/kg c/6 hrs.	---

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Cefamandol (Cefamandol Naftato)	Tratamiento de infecciones de vías respiratorias y genitourinarias, cutáneas y tejidos blandos; infecciones óseas y articulaciones; septicemia y peritonitis. Profilaxis quirúrgica	---	I.M. o I.V. 0.5 a 1 g c/4 a 8 hrs. Si las infecciones ponen en peligro la vida, pueden necesitarse hasta 2g c/4 hrs. Profilaxis perioperatoria I.V., 1 a 2g, 0.5 a 1 h antes de la cirugía y c/6 hrs. después de la cirugía durante un día.	---	Lactantes de 1 mes o mas y niños; I.M. o I.V. 50 a 100 mg/kg/día, divididos en dosis iguales c/4 a 8 hrs. Infecciones graves hasta 150 mg/kg (no exceda la dosis máxima del adulto). Profilaxis perioperatoria I.V., 12.5 a 25 mg/kg, 0.5 a 1 h antes de la cirugía y c/6 hrs después de la cirugía durante un día.
Cefmetazol (Cefmetazol sódico)	Tratamiento de Infecciones de vías respiratorias inferiores, infecciones intraabdominales, infecciones de la piel.	---	I.V. 2 g c/6 a 12 hrs. Infecciones de vías urinarias 2g c/12 hrs. Profilaxis quirúrgica: 2g I.V. administrados 30 a 90 min. antes de la cirugía.	---	---
Cefonocida (Cefonocida sódica)	Tratamiento en infecciones de vías respiratorias inferiores y urinarias; infecciones de la piel; septicemia, infecciones óseas y articulares.	---	I.V o I.M. 0.5 a 2 g c/24 hrs. En profilaxis perioperatoria, 1g. 1h antes de la cirugía o en el momento de pinzar el cordón umbilical en la intervención cesárea.	---	---

**Tabla 1-7. Dosis y vías de administración de las Cefalosporinas (16)(26)(33)**

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Ceforanida	Tratamiento de infecciones de vías respiratorias inferiores y urinarias, piel, endocarditis, septicemia; infecciones óseas y articulares.	---	IV o IM, 0.5 a 1 g c/12 hrs. Profilaxis quirúrgica: 0.5 a 1g IM o IV 1h antes de cirugía.	---	IM o IV 20, a 40 mg/kg/día divididos en dosis iguales c/12 hrs.
Cefotetan (Cefotetan disódico)	Tratamiento en infecciones de vías respiratorias y urinarias, ginecológicas, intraabdominales, cutáneas; óseas y articulares.	---	I.V o I.M. Infecciones leves a moderadas 1 a 2g c/12 hrs. IV Infecciones graves, 2g c/12 hrs.; Profilaxis perioperatoria, 1 a 2g 30 min. antes de la cirugía.	---	---
Cefoxitina (Cefoxitina sódica)	Tratamiento de infecciones de vías respiratorias y genitourinarias, cutáneas y tejidos blandos; infecciones óseas y articulaciones, infecciones del torrente sanguíneo. Profilaxis en cirugía abdominal y ginecológica.	---	IM o IV 1 a 2g c/6 a 8 hrs., profilaxis perioperatoria, 2g; 0.5 a 1 h antes de la cirugía, luego c/6 hrs. durante un día, excepto si se inicia en el momento de pinzar el cordón umbilical en la intervención cesárea.	---	Lactantes mayores de 3 meses y niños, 13.3 a 26.7 mg/kg c/4 hrs. o 20 a 40 mg/kg c/6 hrs., excepto para la profilaxis perioperatoria, 30 a 40 mg/kg 1h antes de la cirugía y luego c/6 hrs. durante 5 días.

<b>Tabla 1-7. Dosis y vías de administración de las Cefalosporinas (16)(26)(33)</b>					
<b>Fármaco</b>	<b>Indicación</b>	<b>Dosis</b>			
		<b>Adulto</b>		<b>Niños</b>	
		<b>Vía Oral</b>	<b>Vía parenteral</b>	<b>Vía Oral</b>	<b>Vía parenteral</b>
Cefuroxima (Cefuroxima sódica)	Tratamiento en infecciones de vías respiratorias y urinarias bajas, intraabdominales, y cutáneas; bacteriemia, septicemia, meningitis, gonorrea, profilaxis perioperatoria. Celulitis en pediatría.	---	La dosificación habitual es 0.75 a 1.5g IM o IV c/8 hrs. Infecciones cutáneas, urinarias y neumonía; IM, 0.75 a 1.5 g c/8 hrs. Gonorrea no complicada: 1.5g IM como dosis única. Infecciones graves, 1.5g c/6 hrs. Meningitis, <3 g c/6 hrs.	---	Niños y lactantes mayores de 3 meses, 12.5 a 25 mg/kg c/8 hrs. o 16.7 a 33.3 mg/kg c/12 hrs. excepto en meningitis, en la que inicialmente se administran 200 a 240 mg/kg/día IV en dosis fraccionadas c/6 a 8 hrs.
Cefaclor	Tratamiento de infecciones de vías respiratorias altas y° bajas: sinusitis, otitis, faringitis, neumonía. Infección urinaria, piel y tejidos blandos.	P.O. 250 a 500 mg c/8 hrs. La dosis diaria total no debe exceder los 4g.	---	P.O. 20 mg/kg/día en dosis divididas c/8 hrs. infecciones graves se recomienda 40 mg/kg/día sin exceder de 1 g/día.	Lactantes de un mes o mayores: 6.7 a 13.4 mg/kg c/8 hrs.
Loracarbef	Agente alternativo para infecciones respiratorias altas y bajas e infecciones urinarias no complicadas.	P.O. 200 a 400 mg c/12 hrs.	---	Lactantes y niños de 6 meses a 12 años, 15 a 30 mg/kg/día en dosis fraccionadas c/12 hrs.	---

Tabla 1-7. Dosis y vías de administración de las Cefalosporinas (16)(26)(33)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Cefalexina	Tratamiento de infecciones de vías respiratorias o genitourinarias, infecciones de piel y tejidos blandos, otitis media.	P.O. 250 mg a 1 g c/6 hrs., excepto en infecciones de piel y tejidos blandos: 500 mg c/12 hrs.	---	PO. 6.25 a 25 mg/kg c/6 hrs. Infecciones de piel y tejidos blandos: 12.5 a 50 mg/kg. Otitis media, 18.8 a 25 mg/kg c/6 hrs.	---
Cefuroxima axetil	Tratamiento de infecciones de respiratorias bajas y urinarias. Infección cutánea, otitis media.	P.O. 250 a 500 mg c/12 hrs., excepto en infecciones urinarias, donde la dosis es de 125 a 250 mg c/12 hrs.	---	P.O. Niños > de 12 años, 250 a 500 mg c/12 hrs. Otitis media, niños < de 2 años: 125 mg c/12 hrs. Niños de 2 años y >, 250 mg c/12 hrs.	---
Cefoperazona (Cefoperazona sódica)	Tratamiento en infecciones de vías respiratorias, intraabdominales, ginecológicas y cutáneas; bacteriemia, septicemia.	---	IV o IM infecciones leves, 1 a 2 g c/12 horas y, para las infecciones graves, 1.5 a 3 g c/6 horas o 2 a 4 g c/8 horas.	---	---

Tabla 1-7. Dosis y vías de administración de las Cefalosporinas (16)(26)(33)

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Cefotaxima (Cefotaxima sódica)	Tratamiento en infecciones de vías respiratorias bajas y genitourinarias, ginecológicas intraabdominales, bacteriemia, septicemia e infecciones de la piel.	—	IM o IV 1g c/6 a 8 horas. Infecciones graves, 1 a 2g c/ 4 a 8 horas. En profilaxis quirúrgica en intervención cesárea, 1 g I.V. cuando se pinza el cordón umbilical y luego 1g IM o IV a las 6 y a las 12 horas, para la profilaxis de otras operaciones, 1g 0.5 a 1 hora antes de la cirugía, una vez durante la operación y c/6 a 8 horas después.	—	Niños de 1 mes a 12 años, 50 a 180 mg/kg/día, IM o IV divididos en 4 a 6 dosis. Neonatos de 1 semana; 50mg/kg IV c/1 hora. Neonatos de 1 a 4 semanas; 50mg/kg IV c/8 horas.
Ceftazidima	Tratamiento en infecciones de vías respiratorias bajas y urinarias; ginecológicas intraabdominales, óseas y articulares, bacteriemia, septicemia e infecciones de la piel y del S.N.C.	—	IM o IV 1 a 2 g c/8 a 12 hrs. para la mayoría de las infecciones; 0.25 g c/12 hrs. para infecciones urinarias.	—	Niños de 1 mes a 12 años (IV solamente) 30 a 50 mg/kg c/8 hrs. Neonatos de hasta 1 mes, (IV solamente), 30 mg/kg c/12 hrs.

Tabla 1-7. Dosis y vías de administración de las Cefalosporinas (16)(26)(33)

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Ceftizoxima (Ceftizoxima sódica)	Tratamiento en infecciones de vías respiratorias bajas y urinarias; ginecológicas intraabdominales, óseas y articulares, bacteriemia, septicemia e infecciones de la piel.	---	IM o IV 1 a 2 g c/8 a 12 hrs., excepto en pacientes con infecciones urinarias, que deben recibir 0.5g c/12 hrs.	---	Lactantes mayores de 6 meses y niños, 50 mg/kg c/ 6 a 8 hrs.
Ceftriaxona (Ceftriaxona sódica)	Tratamiento de infecciones del S.N.C (meningitis), vías respiratorias inferiores, urinarias y ginecológicas, bacteriemia, septicemia, infecciones intraabdominales, óseas, articulares y cutáneas.	---	IM o IV 1 a 2g c/24 hrs. o 0.5 a 1g c/12 hrs., sin exceder los 4g diarios. Dosis IV en profilaxis perioperatoria, 1g; 0.5 a 2 horas antes de la cirugía.	---	Niños, 25 a 37.5 mg/kg c/12 hrs.; sin superar los 2g diarios. En meningitis, inicialmente 75mg/kg seguidos por 50 mg/kg c/12 hrs., sin exceder los 4g diarios.
Moxalactam	Tratamiento de infecciones graves de vías respiratorias inferiores y urinarias, del S.N.C, intraabdominales, ginecológicas, bacteriemia, septicemia e infecciones cutáneas.	---	La dosis diaria habitual es de 2 a 6g, IM o IV administrados en dosis divididas c/8 hrs. por 5 a 10 días.	---	Niños: 50mg/kg IM o IV c/6 a 8 hrs. Neonatos: 50 mg/kg IM o IV c/8 a 12 hrs.

<b>Tabla 1-7. Dosis y vías de administración de las Cefalosporinas (16)(26)(33)</b>					
<b>Fármaco</b>	<b>Indicación</b>	<b>Dosis</b>			
		<b>Adulto</b>		<b>Niños</b>	
		<b>Vía Oral</b>	<b>Vía parenteral</b>	<b>Vía Oral</b>	<b>Vía parenteral</b>
Cefixima	Tratamiento de infecciones urinarias no complicadas, infecciones respiratorias y otitis media.	P.O. 400 mg/día o 200 mg c/12 hrs.	---	P.O. Niños de 6 meses a 12 años 8 mg/kg/día. Niños > de 12 años o con más de 50 kg, dosis para adultos.	---
Cefpirome	Infecciones complicadas y no complicadas de vías respiratorias altas y bajas, infecciones de la piel y tejidos blandos.	---	I.M. O I.V. 1 a 2 g c/12 horas. Dosis diaria total 2 a 4 g.	---	---
	bacteremia/septicemia; infecciones en pacientes neutropénicos/ inmunocomprometidos.	---	I.M. O I.V. 2 g c/12 horas. Dosis diaria total, 4g.	---	---



## 1.4.2.6 Reacciones adversas a Cefalosporinas

Tabla 1-8. Reacciones adversas a Cefalosporinas (26)						
Fármaco	Reacciones adversas					
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	Derm.	G.U.	Otras
Cefalotina Cefotazima Cefoxitina Cefradina Ceftizoxima	Neutropenia transitoria, eosinofilia, anemia hemolítica	Colitis pseudomembranosa, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, glositis, dispepsia, cólicos, prurito anal, tenesmo, candidiasis bucal (algodoncillo).	Mareos, cefaleas, malestar, parestesias	Exantema maculopapular y eritematoso	Nefrotoxicidad, prurito y moniliasis genital	Dolor en el sitio de inyección, induración, abscesos estériles, con la inyección IV: flebitis y tromboflebitis. Hipersensibilidad, disnea, fiebre.
Cefadroxil Cefalexina Cefazolina Cefonicida	Neutropenia transitoria, eosinofilia, leucopenia, anemia.	Colitis pseudomembranosa, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, glositis, dispepsia, cólicos, prurito anal, tenesmo, candidiasis bucal.	Mareos, cefaleas, malestar, parestesias.	Exantema maculopapular y eritematoso	Prurito genital, moniliasis	Hipersensibilidad; disnea
Cefamandol Cefoperazona Cefotetan Moxalactam	Neutropenia transitoria, eosinofilia, anemia hemolítica, hipoprotrombinemia, hemorragia.	Colitis pseudomembranosa, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, glositis, dispepsia, cólicos, prurito anal, tenesmo, candidiasis bucal.	Mareos, cefaleas, malestar, parestesias	Exantema maculopapular y eritematoso, urticaria.	Prurito y moniliasis genital	Dolor en el sitio de inyección, induración, abscesos estériles, con la inyección IV: flebitis y tromboflebitis. Hipersensibilidad, disnea
Cefmetazol	---	Náusea, vómito, diarrea. dolor	Cefalea	Eritema, prurito, erupción	vaginitis	Choque, hipotensión; derrame pleural.

Tabla 1-8. Reacciones adversas a Cefalosporinas (26)

Fármaco	Reacciones adversas					
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	Derm.	G.U.	Otras
		epigástrico, colitis pseudomembranosa		generalizada.		disnea, sufrimiento respiratorio; dolor en el sitios de la inyección, flebitis; fiebre, suprainfección bacteriana o micótica, hipersensibilidad.
Cefaclor	Leucopenia transitoria, linfocitos, anemia, eosinofilia. (Carsolio)	Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, colitis pseudomembranosa.	Mareos, cefaleas, somnolencia. (Carsolio)	Exantema maculopapular, dermatitis	Eritrocitos y leucocitos en orina, moniliasis vaginal, vaginitis.	Hipersensibilidad, fiebre, ictericia colestásica.
Cefuroxima axetil	Neutropenia transitoria, eosinofilia, anemia hemolítica, disminución de la hemoglobina y el hematocrito.	Colitis pseudomembranosa, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, glositis, dispepsia, cólicos, prurito anal, tenesmo, candidiasis bucal.	Cefalea, malestar, parestiasis, mareos.	Exantema maculopapular y eritematoso, urticaria.	Nefrotoxicidad, prurito genital y moniliasis.	Dolor en el sitios de la inyección, flebitis y tromboflebitis con inyección IV; fiebre, disnea, hipersensibilidad
Ceftazidima Ceftriaxona	Eosinofilia, trombocitosis, leucopenia	Enterocolitis pseudomembranosa, náuseas, vómitos, diarrea, cólicos.	Cefaleas, mareos	Exantema maculopapular y eritematoso, urticaria.	Prurito, moniliasis vaginal	Elevación transitoria de las enzimas hepáticas; dolor en el sitios de la inyección, flebitis; fiebre, hipersensibilidad
Cefixima	Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Diarrea, heces flojas, dolor abdominal, náusea, vómito, dispepsia, flatulencia, colitis.	Cefaleas, mareos	Prurito, eritema, urticaria.	Prurito genital, vaginitis, candidiasis vaginal	Fiebre farmacológica, hipersensibilidad

**Bioquímicas.** Prueba de Coombs directa positiva (excepcionalmente acompañada de hemólisis), siendo con Cefalotina la incidencia del 3 a 65%. Aumento ligero de transaminasa y fosfatasas. **(28)(31)** Pueden producir además falsos positivos en la determinación de glucosuria mediante pruebas de reducción de sulfato de cobre (benedict; fehling). La interferencia se produce sólo cuando la concentración urinaria de cefalosporina es superior a 600 mg/L, en general, solamente se alcanzan estos valores durante las primeras 4 horas que siguen a su administración **(28)**.

**Cardiovasculares.** Las reacciones cardiovasculares suelen ser de tipo anafiláctico. **(27)**

**Gastrointestinales.** Las reacciones gastrointestinales incluyen colitis pseudomembranosa, anorexia, diarrea, glositis, dispepsia, cólicos, tenesmo, prurito anal, candidiasis bucal (algodoncillo). **(26)** Náuseas, vómitos y dolor abdominal (3 %) con los preparados orales. Diarrea inespecífica o por *Clostridium difficile*. Las cefalosporinas parenterales se excretan por la bilis (**cefoperazona; ceftriaxona; moxalactam**); causa diarrea en el 2 % de los casos; la **ceftriaxona** puede originar la aparición de barro biliar. **(11)(27)(28)** Tras administración intraperitoneal de **cefalotina** y **cefoperazona** se ha observado diarrea en la que se ha aislado *Clostridium difficile*. **(27)**

**Genitourinarias.** Nefrotoxicidad, prurito, moniliasis genital. **(26)(27)** Nefritis intersticial, en particular en pacientes mayores de 60 años. Se ha dicho que las cefalosporinas pueden ser compuestos nefrotóxicos aunque no dañan tanto al riñón como los aminoglucósidos. Después de administrar dosis de **Cefaloridina** mayores de 4 g/día, se ha observado necrosis tubular renal. Otras cefalosporinas son mucho menos tóxicas y a dosis recomendadas rara vez producen toxicidad renal notable, cuando se utilizan solas. Dosis altas de **cefalotina** han originado necrosis tubular renal en algunos casos. Las dosis usuales (8 a 12 g/día) han ocasionado nefrotoxicidad en personas con nefropatía preexistente. Hay datos adecuados de que la administración concomitante de **cefalotina** y gentamicina o tobramicina actúan de manera sinérgica para causar nefrotoxicidad, situación especialmente notable en personas mayores de 60 años de edad. **(28)** La **cefalotina** puede agravar la nefritis intersticial inducida por meticilina o nafcilina; y así mismo puede formar un precipitado en la orina. La incidencia de necrosis tubular puede aumentar si se añade **cefalotina** al tratamiento con gentamicina o tobramicina. **(27)**

**Hematológicas.** Las reacciones hematológicas indeseables son poco frecuentes y reversibles al suspender el tratamiento. Incluyen: eosinofilia (**cefexitina** 2.9%, **cefotaxima** 1.3%, **moxalactam** 2.6%, **cefoperazona** 8.2%), neutropenia, leucopenia (cefotaxima 0.5%, moxalactam 0.4%) y excepcionalmente trombocitopenia (cefotaxima 3.8%, moxalactam 2.6%, cefoperazona 8.2%) probablemente de naturaleza inmunológica. **(27)(28)** Se ha observado hemorragia intensa que provino de hipoprotrombinemia, trombocitopenia, disfunción plaquetaria o las tres entidades juntas. Todo lo anterior al parecer es un problema particular en algunos pacientes (ancianos desnutridos o quienes portan insuficiencia renal) y que reciben **moxalactam**. **(11)** La estructura química del **Cefamandol**, **Cefoperazona**, **Moxalactam** y **Cefmetazol** incluye la cadena lateral metiltiotetrazol que se ha relacionado con trastornos hemorrágicos. Si hay hemorragia puede detenerse de inmediato administrando vitamina K. Determinar el tiempo de protrombina con regularidad. **(26)**

**Hepáticas.** Con cada cefalosporina se dan leves alteraciones pasajeras del funcionamiento hepático (**cefexitina** 3%; **cefamandol** 4.2%, **moxalactam** 3.4%, **cefoperazona** 12%). Se han descrito elevaciones de SGOT, SGPT, fosfatasas alcalinas y bilirrubina (**cefotaxima** 2.2%). Muy raramente será necesario interrumpir el tratamiento con esto fármacos por alteraciones hepáticas. **(27)**

**Hipersensibilidad:** El efecto adverso más común de las cefalosporinas es la hipersensibilidad y no hay datos de que una sola de ellas tenga mayor o menor propensión a causar esta manifestación. Las reacciones al parecer son idénticas a las generadas por las penicilinas y ello depende de la estructura beta-lactámica compartida por ambos grupos de antibacterianos. Se observan reacciones inmediatas como anafilaxia, broncospasmo y urticaria. Con mayor frecuencia, aparecen erupciones maculopapulares (cefotaxima 1.8%, moxalactam 2.1%, cefoprazona 5% **(27)**) por lo regular después de varios días de administrar los fármacos que a veces se acompañan de fiebre y eosinofilia. Ante la semejanza estructural de las penicilinas y las cefalosporinas, las personas que son alérgicas a una clase de medicamentos pueden presentar reacción cruzada con un miembro de otra clase. Los estudios inmunitarios han mostrado la reactividad mencionada incluso en 20% de sujetos alérgicos a la penicilina, pero los estudios clínicos señalan una frecuencia mucho menor (en promedio, 1%) de las reacciones conocidas. No se cuenta con concentraciones que predigan en forma fiable si un paciente manifestará una reacción alérgica a las cefalosporinas. **(11)** Colonización y sobreinfección por *Candida sp* y *Enterococo*, con mayor frecuencia con cefexitina. **(28)**

**Locales.** Dolor en el sitio de inyección intramuscular, induración, abscesos estériles , con inyección IV: flebitis y tromboflebitis. **(26)(28)(31)** La incidencia de tromboflebitis para **cefoxitina** es de aproximadamente 2.2%; para **cefotaxima** 4.9% y en un 1% con **moxalactam** y **cefoperazona**. **(27)**

**Pulmonares.** Pueden darse Broncoespasmo, respiración sibilante y edema laríngeo, como componentes de una reacción anafiláctica a estos fármacos. **(27)**

**Sistema Nervioso Central.** Cefaleas, malestar, parestesias, mareos. **(26)** A dosis muy altas en presencia de insuficiencia renal las cefalosporinas pueden producir encefalopatía y convulsiones (excepcional). **(28)** Durante el tratamiento con Cefalexina se han descrito convulsiones acompañadas de estado confusional tóxico. Otras reacciones incluyen mareo y dolor de cabeza. **(27)**

## 1.4.2.7 Interacciones Farmacológicas

Tabla 1-9 Interacciones farmacológicas de las Cefalosporinas (11)(16)(26)		
Fármaco	Interacción con	Efecto
Cefaclor Cefadroxil Cefalexina Cefalotina Cefamandol Cefazolina Cefonicida Cefoperazona Ceforanida Cefotaxima Cefotetan Cefoxitina Cefradina Ceftizoxima Cefuroxima sódica Cefuroxima axetilo	Probenecid	Puede inhibir la excreción y aumentar las concentraciones sanguíneas de las cefalosporinas.
Cefalotina sódica Cefmetazol	Aminoglucósidos	Aumenta la nefrotoxicidad. Vigilar las pruebas de la función renal.
Cefaclor Cefadroxil Cefalexina Cefalotina Cefazolina Cefixima Cefmetazol Cefoperazona Cefotaxima Cefradina Cefoxitina	Sulfato de cobre	Las determinaciones de glucosa en orina que emplean sulfato de cobre pueden dar un resultado positivo falso (Clinitest).
Cefamandol Cefmetazol Cefoperazona Cefotetan Moxalactam	Alcohol etílico	Puede causar reacción tipo disulfiram. Advertir al paciente de no tomar alcohol varios días después de interrumpir el fármaco.
Cefamandol Cefoperazona Cefotetan Moxalactam	Anticoagulantes orales, aspirina.	Incrementa el riesgo de hemorragia.
Ceftazidima	Bicarbonato de sodio	Las soluciones que contengan bicarbonato de sodio hacen inestables a la ceftazidima, por lo que no deben mezclarse.

## 1.4.3 BETALACTÁMICOS DE NUEVAS ESTRUCTURAS

### 1.4.3.1 CARBAPENEM: IMIPENEM/ MEROPENEM

#### 1.4.3.1.1 Historia

Más de 50 años transcurrieron desde que fuera descubierto el primero de los Betalactámicos, la penicilina, hasta la aparición en la década de los 80's, de novedosos antibacterianos, lo carbapenémicos, en un intento de la humanidad por ampliar el espectro y la eficacia de los antibacterianos hasta entonces conocidos y motivada también por la aparición de cepas multirresistentes. **(34)**

Fueron descubiertos casi simultáneamente por investigadores de Beecham Research y Merck Sharp and Dohme. Los primeros identificaron tres compuestos, MM4550, MM13902 y MM17880, a partir de un cultivo de *Streptomyces olivaceus*; tales compuestos y sus derivados se llaman ácidos olivánicos. Por otro lado, Merck Sharp and Dohme aisló la **tienamicina**, procedente de *Streptomyces cattieya*.

La tienamicina, a pesar de ser químicamente inestable, presentaba una inusual actividad antibacteriana frente a un amplio espectro de bacterias Grampositivas y Gramnegativas, incluyendo aquellas productoras de beta-lactamasas. Con la intención de obtener mayor estabilidad química fueron investigados derivados semisintéticos de la tienamicina y fue el N-formimidoyl-tienamicina (**Imipenem**) el seleccionado para su desarrollo. **(35)**

El primer fármaco de aplicación terapéutica fue **tienamicina** (Imipenem, originado de *Streptomyces cattieya*), seguido con posterioridad por **Meropenem** (originado de *Streptomyces olivaceus*). Se han obtenido otros carbapenem: ácido olivánico, carpetimicina, asprenomicina (derivado de *S. tokunonensis*), Ciluracidomicina (derivado de *S. sulfanofaciens*) especialmente inhibidores de beta-lactamasas pero de menor potencia antibacteriana. **(7)(11)**

#### 1.4.3.1.2 Relación estructura actividad farmacológica

Los Carbapenems son sustancias de estructura beta-lactámica que se caracterizan por tener condensado con el anillo principal  $\beta$ -lactámico otro no saturado de cinco átomos y que en la posición uno tiene un átomo de carbono.

La característica estructural más importante de **Imipenem** es la sustitución del átomo de azufre, que contienen en su anillo principal la mayor parte de los antibacterianos Betalactámicos por un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>). Esta sustitución aumenta la reactividad del Imipenem con las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs) de las bacterias y por lo tanto le confiere un efecto bactericida más potente.

Además, tiene una cadena lateral hidroxietilica que está unida al anillo β-lactámico en posición trans; esta singular configuración la hace excepcionalmente estable ante las beta-lactamasas bacterianas. **(22)(35)**

**Meropenem** es un compuesto químicamente similar a Imipenem, con un grupo metilo en C1 y un grupo dimetilcarbamoilpirrolidintio en C2 que sustituye a la cadena lateral tioalquímica del Imipenem. Es precisamente esta sustitución la que incrementa la actividad del Meropenem respecto a Imipenem, tanto frente a *Pseudomonas* spp. como frente a otros bacilos Gramnegativos. **(35)**

#### **1.4.3.1.3 IMIPENEM (TIENAM®) (22)**

El Imipenem fue el primer carbapenem que se usó en clínica humana. **(7)(35)** El Imipenem es el medicamento más activo de que se dispone (in vitro) contra muy diversas bacterias. **(11)** Presenta como desventaja su metabolización a nivel de los túbulos renales por la dehidropeptidasa 1 (DHP-I), presente en el riñón, lo que proporciona bajos niveles urinarios de antibacteriano y además se demostró, a nivel experimental, un alto poder nefrotóxico. Estos inconvenientes se resolvieron añadiendo al antibacteriano un inhibidor de la DHP-I en proporción 1-1 (cilastatina) que bloquea su metabolismo a nivel renal, aumentando los niveles de fármaco en orina, al mismo tiempo que previene la toxicidad. **(35)**

#### **Mecanismo de acción**

A semejanza de otros antibacterianos beta-lactámicos, se une a proteínas ligadoras de penicilina, entorpece la síntesis de la pared bacteriana y causa la muerte de microorganismos sensibles. Es muy resistente a la hidrólisis por parte de casi todas las beta-lactamasas (excepto las de *S. Faecium*, *Pseudomonas cepacia* y *P. maltrophyla* y cepas ocasionales de *Bacteroides fragilis*). **(7)(8)(11)(16)**



### Espectro antibacteriano

El espectro bacteriano de Imipenem es muy amplio, más que el de cualquier otro betalactámico y actúa prácticamente contra todos los grupos de las principales bacterias. Entre los microorganismos Grampositivos se destaca la acción contra *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis* y la excelente actividad contra *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* (excepto los estafilococos resistente a meticilina como *S. Aureus* y los enterococos), enterobacterias, *Haemophilus*, *P. Aeruginosa* y la mayoría de los anaerobios. (7)(16) Estudios realizados en hospitales por la Universidad de Chicago (1996-1997), reflejan que 87% de las de *P. Aureoginosa* y 100% de las especies de enterobacterias son sensibles a Imipenem. (36)

Dentro de las Grampositivas también se incluye *Listeria monocytogenes*, pero puede presentar fenómeno de tolerancia. Los microorganismos Gramnegativos son sensibles incluso *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* y *Pseudomonas aeruginosa*, cuya resistencia a otros antibióticos es conocida. Esta acción contra microorganismos Gramnegativos se extiende a las cepas aisladas con resistencia adquirida a otros fármacos. *Acinetobacter calcoaceticus* es sensible. Se menciona también la actividad contra gonococos, meningococos y brúcelas, *Campylobacter*, *Actinomyces* y *Moraxella*. Por otra parte, el Imipenem se destaca por su potente acción contra bacterias anaerobias Grampositivas, como *Clostridium perfringens*, *C. botulinum*, *Peptococcus* y *Propionibacterium acné*s. Las bacterias anaerobias y gramnegativas como *Bacteroides* y *Fusobacterium* tienen la misma sensibilidad. Es equivalente o superior al Metronidazol y la clindamicina. (7)(16)

### Indicaciones y actividad antibacteriana

Imipenem es indicado por la Food and Drug Administration (FDA) como agente terapéutico para el tratamiento de las siguientes infecciones: **Infecciones respiratorias de la porción inferior**, por especies de *Acinetobacter*, especies de *Enterobacter*, *E. Coli*, *H. Influenzae*, *H. Parainfluenzae*, especies de *Klebsiella*, *Serratia marcescens*. **Infecciones de vías urinarias (complicadas y no complicadas)**; *Enterococcus faecalis*, especies de *Enterobacter*, especies de *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *P. Aureoginosa*. **Infecciones intraabdominales**; *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, especies de *Citrobacter*, especies de *Enterobacter*, *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, *Morganella morganii*, especies de *Proteus* (indol positivo y negativo), *Pseudomona aeruginosa*, especies de *Bifidobacterium*, especies de *Clostridium*, especies de *Eubacterium*, especies de *Peptostreptococcus*, especies de *Propionibacterium*, especies de *Bacteroides* incluyendo *B. fragilis*, especies de *fusobacterium*. **Infecciones ginecológicas**;

*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, especies de *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, especies de *Klebsiella*, especies de *Proteus* (indol positivo y negativo), especies de *Bifidobacterium*, especies de *Peptococcus*, especies de *Peptostreptococcus*, especies de *Propionibacterium*, especies de *Bacteroides* incluyendo *B. Fragilis*. **Septicemia por**, *Enterococcus faecalis*, especies de *Enterobacter*, *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, *Pseudomona aeruginosa*, especies de *Serratia*, especies de *Bacteroides* incluyendo *B. Fragilis*. **Infecciones óseas y articulaciones;** *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, especies de *Enterobacter*, *Pseudomona aeruginosa*. **Infecciones de la piel y tejidos;** *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, especies de *Citrobacter*, especies de *Enterobacter*, *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomona aeruginosa*, especies de *Serratia*, especies de *Peptococcus*, especies de *Peptostreptococcus*, especies de *Bacteroides* incluyendo *B. fragilis*, especies de *fusobacterium*. **Endocarditis;** *Staphylococcus*. (36)

Algunos opinan que sólo debería emplearse en infecciones hospitalarias graves o en infecciones extrahospitalarias por *Pseudomonas* en las que ha ocurrido resistencia múltiple. No se lo debe utilizar solo para infecciones graves debidas a *P. Aeruginosa* porque puede ocurrir resistencia. (8)(16)

### Farmacocinética

El Imipenem no se absorbe después de ingerirlo por lo que, la biodisponibilidad oral es baja. Después de administración intravenosa Se distribuye rápida y ampliamente, uniéndose el Imipenem a las proteínas, cerca del 20%, la cilastatina se une en un 40%. (24) Las dosis intravenosas de 0.5 y 1 g c/ 6 a 8 horas dan niveles plasmáticos de 35 y 70µg/mL, respectivamente. El fármaco penetra en las meninges inflamadas. La eliminación es principalmente renal, pero las células tubulares inactivan el fármaco. El inhibidor de la dehidropeptidasa, cilastatina, impide la inactivación y permite la reabsorción tubular. Imipenem y cilastatina tienen una vida media aproximada de 1 hora pero cuando hay anuria su aumento es mucho mayor (16 horas), en comparación con el Imipenem (4 horas). Administrado junto con la cilastatina, en promedio 70% del Imipenem aplicado se recupera en la orina en la forma del fármaco activo y por materia fecal solamente el 1%. En sujetos con insuficiencia renal, es necesario modificar la dosis. (7)(11)(16)

#### 1.4.3.1.4 MEROPENEM (MERREM®) (22)

Las características especiales de este carbapenem, que lo diferencia de Imipenem, es su estabilidad a la hidrólisis producida por la dehidropeptidasa renal humana, por lo que no requiere la coadministración de un inhibidor de la enzima como la cilastatina. (7)(34) Además, tiene una rápida acción bactericida de amplio espectro que cubre a Grampositivos, Gramnegativos, aerobios y anaerobios, bacterias resistentes a la tercera generación de cefalosporinas y se utiliza por vía endovenosa e intramuscular con buenos resultados. (34)

#### Mecanismo de acción

Las moléculas de Meropenem alcanzan las PBPs de las bacterias Gramnegativas produciendo rápidamente la muerte de éstas. La diferencia fundamental entre Imipenem y Meropenem, en cuanto al mecanismo de acción, radica en la mayor afinidad de Meropenem por las PBP. Frente a *S. aureus* el Meropenem ha mostrado una alta afinidad para la mayoría de PBPs, excepto por la PBP3. (35)

#### Espectro de actividad

Meropenem tiene un espectro antibacteriano similar al Imipenem, pero es más activa contra *enterobacterias* y *Pseudomonas aeruginosa* (7) aunque es ligeramente menos activo que Imipenem frente a Grampositivos, pero todos los *Staphylococcus spp.* (excepto *S. aureus* meticilina resistente), *Streptococcus spp.* y *Listeria spp.* son inhibidos por concentraciones clínicamente alcanzables. Contra *E. faecalis* Meropenem es cuatro veces menos activo que Imipenem. (35)

Tanto Imipenem como Meropenem son más estables que las cefalosporinas de tercera generación frente a las beta-lactamasas cromosómicas clase I producidas por *enterobacterias* y *P. aeruginosa* y las beta-lactamasas plasmídicas de espectro ampliado (TEM-3-19 y SHV-2-5). En enterobacterias no se han encontrado carbapenemasas plasmídicas; sin embargo, se ha descrito la presencia de resistencia transferible a Imipenem y Meropenem en una cepa de *Pseudomona aeruginosa*. Sin embargo, algunas beta-lactamasas poseen actividad carbapenemasa de tipo cromosómico, como las producidas por *X. maltophilia*, *F. orodatum*, *B. cercus*, *A. hydrophyla* y *L. gormanii*. (35)

Los estafilococos resistentes a la meticilina, el *Enterococcus faecium* y *Stenotrophomonas maltophilia* le son resistentes, y otras bacterias, como la *P. aeruginosa*, pueden desarrollar resistencia. (8)

Frente a Gramnegativos posee una potente actividad frente a la mayoría de bacterias aerobias, anaerobias y nutricionalmente exigentes. Meropenem es más activo que Imipenem frente a *H. influenzae*, familia *Enterobacteriaceae* y *P. aeruginosa*. Asimismo, Meropenem es más activo que cefoxitina, clindamicina y metronidazol frente a bacterias anaerobias. (35)

En varios estudios realizados se estima que con una concentración plasmática menor de 0,25 mg/L el Meropenem inhibe el 90% de *E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Providencia stuarti*. (Contra este grupo de bacterias es 4 a 16 veces más activa que el Imipenem).

En un estudio comparativo contra *Proteus*, *Morganella* y *Providencia*, se necesitó solamente 0,13 mg/L de Meropenem para producir inhibición contra 4 mg/L de Imipenem. Con una concentración menor 0,03 mg/L inhibe a *Salmonella typhi*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica* y *Campylobacter*, y contra este grupo es 4-8 veces más activa que el Imipenem. La actividad contra *Bacteroides fragilis* es similar a la del Imipenem, pero tiene menor actividad contra el estafilococo y *Acinetobacter*. El enterococo fue menos sensible en comparación con Imipenem, *Enterococcus faecium* fue resistente a ambos fármacos. La actividad antibacteriana contra *Clostridium* incluso *C. difficile*, se obtiene con 0,01 mg/L, una potencia superior a la del Imipenem. La actividad contra anaerobios de importancia clínica es superior a la de metronidazol, clindamicina, cefoxitina. (7)

El amplio espectro de actividad y la alta potencia que presenta el meropenem generalmente excluye la necesidad de usar terapia combinada, con la excepción del tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y de momento en la terapia dirigida al paciente granulocitopénico, donde debe asociarse a un aminoglucósido. Se ha demostrado sinergismo de Meropenem con aminoglucósidos, teicoplanina y vancomicina. (35)

La combinación de Meropenem con gentamicina aumenta la acción bactericida contra *Pseudomona* y la asociación con vancomicina la actividad contra estafilococos.(7)

### **Indicaciones terapéuticas y actividad antibacteriana**

Meropenem es indicado por la FDA como agente terapéutico para el tratamiento de las siguientes infecciones: **Infecciones intraabdominales: apendicitis complicada y peritonitis** causadas por grupos de *Streptococcus viridans*, *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *p. Aureoginosa*, *Bacteroides fragilis*, *B. Thetaiotaomicron* y especies de *Peptostreotococcus*.

**Meningitis bacteriana (pacientes pediátricos de 3 meses de edad)**, causada por *Streptococcus pneumoniae*, *H. Influenzae* y *Neisseria meningitidis*. (36)

Diversos estudios han evaluado favorablemente la utilidad clínica del Meropenem en otros procesos infecciosos como son: **Infecciones respiratorias graves**, por *M. Catarrhalis*, *H. Influenzae* y *s. Pneumoniae*. **Infecciones del tracto urinario, infecciones ginecológicas y en monoterapia en pacientes inmunocomprometidos**. (35)

### **Farmacocinética**

La vida media de Meropenem es de 1 hora y la recuperación en orina es del 79%. Si se aplica por vía intravenosa 1 g se obtiene una concentración plasmática de 23 µg/mL, que declina rápidamente siendo solamente de 0.1 µg/mL a las 6 horas. (7) Meropenem penetra de forma adecuada en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales, incluyendo el líquido cefalorraquídeo (LCR). (35) La falla renal impone una reducción de la dosis, proporcional al grado de insuficiencia porque prolonga la vida media. Tanto Meropenem como su metabolito se clarifican con diálisis. La reducción de la dosis debe realizarse también en personas de edad avanzada porque la eliminación está alterada. (7)

Otra ventaja de Meropenem radica en una de sus propiedades farmacocinéticas alcanza concentraciones terapéuticas en el (LCR) sin producir convulsiones y se tolera muy bien cuando se administra en bolo intravenoso (1 g en cinco minutos), al contrario que imipenem/cilastatina, cuya administración rápida se asocia con náuseas y vómitos. Además el Meropenem, comparte con Imipenem, su efecto postantibiótico, comprendido entre 0,5 y cuatro horas, esto quiere decir que cuando la concentración del antibiótico ha caído por debajo de sus niveles inhibidores, las bacterias que no han muerto no reanudan su crecimiento durante ese lapso de tiempo. Ello implica tener en cuenta este efecto en las pautas de dosificación. (35)

Se supone que Meropenem va reemplazando al Imipenem con cilastatina, aunque es aun más caro, lo cual hace que no se emplee en tratamientos de primera y segunda línea, a menos que las infecciones sean causadas por microorganismos con polifármaco-resistencia comprobada. (8)

## 1.4.4 MONOBACTÁMICOS: AZTREONAM

### 1.4.4.1 Historia

Fueron los primeros antibacterianos Betalactámicos monocíclicos obtenidos de bacterias, fueron desarrollados a partir del año 1981, aunque en la actualidad son producidos sintéticamente. El término monobactámico fue acuñado por Sykes, quien ha resumido las características principales: actividad antibacteriana derivada de su estructura monocíclica y producción natural por bacterias Gramnegativas. Se citan *Chromobacterium violaceum*, *Gluconobacter* sp, *Pseudomonas* sp, *Agrobacterium radiobacter*, *Flexibacter* sp, todas capaces de producir estos nuevos antibacterianos. (7)

La estructura es el anillo B de la penicilina, a la que están fijados el ácido 1-sulfónico y varios otros sustituyentes activadores. Sólo se unen a la proteína fijadora de penicilina 3, de modo que su actividad se limita a las bacterias Gramnegativas aerobias. Los grupos beta-alquílicos confieren resistencia a la mayoría de las  $\beta$ -lactamasas. Los monobactámicos no inducen  $\beta$ -lactamasas. (16)

El conocimiento de la estructura química básica de un solo anillo y de la función química activa en posición 2 del anillo betalactámico ha permitido la síntesis rápida de numerosos derivados en búsqueda de más y mejores condiciones antibacterianas. (7)

### 1.4.4.2 Relación estructura actividad farmacológica

Los monobactámicos, que poseen un núcleo único betalactámico monocíclico, son estructuralmente diferentes a los otros betalactámicos. El ácido sulfónico sustituido en la posición 1 del anillo activa la molécula beta-lactámica; una cadena lateral de aminotiazolil oxima en la posición 3 y un grupo metilo en la posición 4 confieren el espectro antibacteriano específico y la estabilidad ante las betalactamasas. (30)

### 1.4.4.3 AZTREONAM (MONOBAC®) (30)

El Aztreonam fue el primero disponible comercialmente. Originalmente fue aislado de *Chromobacterium violaceum* pero su estructura química permite la producción sintética. Es también bactericida y actúa sobre la síntesis de la pared celular. Sin embargo, su actividad

difiere de la de las nuevas cefalosporinas y del Imipenem en que se restringe a bacterias aerobios Gramnegativos, es muy efectivo contra *P. aeruginosa*. **(7)(8)**

### **Mecanismo de acción y espectro antibacteriano**

El Aztreonam inhibe la síntesis de mucopéptidos de la pared celular bacteriana. Preferentemente se une a la proteína 3 de unión a la penicilina (PPF 3) de Gramnegativos. En las bacteria Grampositivas no se une a alguna PPF esencial; por tanto no tiene actividad o es mínima contra estafilococos y enterococos; anaerobios, como Bacteroides y clostridios. **(24)** El Aztreonam es bactericida.

El Aztreonam tiene gran resistencia a las betalactamasas producidas por microorganismos Gramnegativos, lo cual le otorga gran actividad contra estas bacterias. Es especialmente activo contra el gonococo y *H. Influenzae*. Su espectro de acción alcanza también a *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Meningococo*, *Hafnia alvei*, *e. Coli*, *Providencia*, *Citrobacter freundii*, *e. Cloacae*, *Klebsiella* y *Morganella*.

Se destaca que *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia* y *Serratía* son inhibidas por concentraciones menores de 0.1 µg/mL. Mayor concentración exigen las *Pseudomonas*, 12 a 16 µg/mL.

El Aztreonam no tiene acción contra cocos Grampositivos como estafilococo, estreptococo, ni contra anaerobios como *Bacteroides fragilis*. Esta parcial ineptitud antibacteriana ha sido considerada una ventaja teórica porque causa menor alteración de la flora intestinal. Aunque el Aztreonam es efectivo contra cepas de bacterias Gramnegativas que son causa importante de infecciones adquiridas en el hospital, no alcanza a inhibir cepas de *Acinetobacter*, como tampoco *Pseudomonas maltophilia* y *P. cepacia* que son resistentes, tiene actividad variable frente a *P. aureoginosa*. **(7)**

### **Indicaciones terapéuticas y actividad antibacteriana**

El Aztreonam muestra utilidad en su empleo en las **infecciones del tracto respiratorio** debidas a bacterias Gramnegativas. Esto lo hace especialmente útil en la **neumonía nosocomial** producida habitualmente por este tipo de bacterias. En **infecciones urinarias** de pacientes hospitalizados, causadas por *E. Coli*, *K. Pneumoniae*, *P. Aeruginosa*, *C. Aerogenes* y otros. **(34)** En las **bacteriemias**, las **infecciones intraabdominales**, las **infecciones de la piel y los tejidos blandos**, la eficacia varía entre el 80 y el 90%. **(16)**

### Farmacocinética

La biodisponibilidad oral de Aztreonam es menor del 1%. **(34)** El Aztreonam se administra por vía intramuscular o intravenosa y sus concentraciones máximas en plasma son de 50 µg/ml, en promedio, después de aplicar por vía intramuscular una dosis de 1 g. En plasma un 56 a 60% del fármaco está unido a las proteínas, atraviesa la barrera placentaria. **(11)(16)(24)** El fármaco se distribuye rápida y ampliamente a todos los líquidos y tejidos del cuerpo incluyendo la leche materna y el líquido cefalorraquídeo (LCR). **(24)** El paso al LCR se obtiene con dosis de 2 g cada 8 horas, alcanzando niveles útiles para el tratamiento de meningitis por bacterias Gramnegativas. Hay paso suficiente también al humor acuoso donde alcanza 2.7 a 24 µg/mL. **(7)** La vida media en promedio es de 1.7 horas y gran parte del fármaco se recupera en estado original en la orina, un 7% es convertido en un metabolito y excretado y más del 1% es excretado en la bilis. **(11)(16)** Se excreta sin cambios en las heces entre de un 1.5 a 3.5%. **(24)** En caso de fallas renales la vida media normal, se incrementa hasta 6 horas. La hemodiálisis remueve 40% en un período de 24 horas. En los neonatos la vida media se prolonga 6-9 horas. **(7)**

Como dato interesante, los sujetos alérgicos a penicilinas o cefalosporinas al parecer no reaccionan con el aztreonam. **(11)**



## 1.4.5 INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS: ÁCIDO CLAVULÁNICO/SULBACTAM/TAZOBACTAM

### 1.4.5.1 Historia

El **ácido clavulánico**, se introdujo en 1984 y fue el primero del grupo de los inhibidores de betalactamasa, **sulbactam y tazobactam** tienen una pequeña actividad antibacteriana intrínseca y se usan para ampliar el espectro antibacteriano de algunos betalactámicos. Cuando se emplean en combinación con ampicilina, amoxicilina o ticarcilina, estos últimos se vuelven efectivos frente a algunas bacterias productoras de betalactamasas que de otra manera serían resistentes. **(8)**

La resistencia de los microorganismos a la acción de los antibióticos se efectúa por diversos mecanismos, entre éstos, la secreción de betalactamasas contra la penicilina y la cefalosporina. Estas enzimas hidrolizan el anillo betalactámico y lo abren, con lo cual el fármaco pierde su actividad.

Las betalactamasas son de origen cromosómico o mediadas por plásmidos, especialmente en las cepas bacterianas de origen hospitalario. Algunas de ellas son exoenzimas, secretadas desde la pared bacteriana (bacterias Grampositivas) mientras otras están en el espacio periplasmático (habitualmente bacterias Gramnegativas). Las betalactamasas pueden ser inducibles, se producen en gran cantidad después de una exposición a betalactámicos, o constitutivas, producidas aun en ausencia del antibiótico. Las betalactamasas se clasifican por una metodología descrita por Richmond y Sykes sobre la base de la reunión de varias características: peso molecular, reacciones inmunológicas y puntos isoeléctricos, origen genético, perfil inhibitor. **(7)**

El ácido clavulánico se absorbe adecuadamente después de ingerido y también puede administrarse por vía parenteral. Se le ha combinado con la amoxicilina en un preparado oral y con la ticarcilina en un preparado parenteral (**TIMENTIN®**). **(11)**

### 1.4.5.2 CLAVULANATO POTÁSICO/AMOXICILINA (ACARBIXIN®, AMOXICLAV®, CLAMOXIN®, CLAVUSER®, SERVAMOX®) (22)

El ácido clavulánico es un derivado betalactámico producido por el *Streptomyces clavuligerus* con capacidad para inhibir betalactamasas procedentes de bacterias Grampositivas y Gramnegativas. (7)

El ácido en cuestión tiene muy poca actividad antibacteriana intrínseca, pero es un inhibidor "suicida" (ligador irreversible) de beta-lactamasas producidas por muy diversos microorganismos Grampositivos y Gramnegativos. (11)

#### Mecanismo de acción y espectro antibacteriano

La amoxicilina es una aminopenicilina y es bactericida, se adhiere a las proteínas bacterianas de unión a las penicilinas e impide la síntesis de la pared bacteriana durante replicación activa. Mientras que el ácido clavulánico tiene un anillo beta-lactama y es estructuralmente similar a la penicilina y cefalosporinas; se une de manera irreversible con ciertas betalactamasas y evita que inactiven la amoxicilina, aumentando su actividad bactericida. (24)(26)

Esta combinación actúa contra bacterias Grampositivas productoras y no productoras de penicilinas, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. Meningitidis*, *H. Influenzae*, *E. Coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *p. Vulgaris*, *Salmonella* y *Shigella*. resistentes de *Staphylococcus*, , *Bacteroides fragilis*. (24)

#### Indicaciones terapéuticas

La combinación amoxicilina-ácido clavulánico es útil en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos capaces de segregar betalactamasas, como son las causadas por *H. influenzae* y *B. catarrhalis* en la vía aérea superior e inferior, tanto en la presentación aguda como crónica. Las **infecciones urinarias** por bacterias resistentes a la amoxicilina son eficazmente tratadas con la combinación con ácido clavulánico. Es posible su empleo en **infecciones de la piel** provocadas por estreptococos o estafilococos. Se ha usado en las **mordeduras de animales** y en el **pie diabético**, porque la infección es mixta, de aerobios y anaerobios. En la actualidad, se describen mutantes de betalactamasas capaces de resistir a la combinación de ampicilina y ácido clavulánico. (7)

### **Farmacocinética**

Después de administración oral, la amoxicilina y el clavulanato potásico se absorben bien. Por vía oral se obtienen niveles de 6 µg/mL para una dosis de 250 mg y de 4 µg/mL para 125 mg del fármaco. Cuando se emplea la vía intravenosa, se obtiene un nivel sérico de 11 µg/mL con 200 mg al cabo de 6 horas. **(7)**

Tanto la amoxicilina como el clavulanato potásico se distribuyen en el líquido pleural, pulmones y líquido peritoneal; se alcanzan concentraciones altas en orina. La amoxicilina también se distribuye en líquido sinovial, hígado, próstata, músculo y vesícula biliar, y penetra en derrames del oído medio, secreciones del seno maxilar, amígdalas, esputo y secreciones bronquiales. La amoxicilina y el clavulanato cruzan la placenta y hay concentraciones bajas en la leche materna. **(24)**; pero no atraviesa meninges, salvo cuando están inflamadas. **(7)** La amoxicilina y el clavulanato potásico tienen un mínimo de unión a las proteínas de 17 a 20% y de 22 a 30%, respectivamente.

La amoxicilina sólo se metaboliza parcialmente. No se ha identificado por completo el destino metabólico del clavulanato potásico, aunque parece que pasa por un metabolismo extenso.

La amoxicilina se excreta principalmente en la orina por eliminación tubular renal y filtración glomerular también se excreta en la leche materna.

El clavulanato potásico se excreta por filtración glomerular. La vida media de eliminación de amoxicilina en adultos es de 1 a 1.5 horas se prolonga a 7.5 horas en pacientes con deterioro renal avanzado. En los adultos, la vida media del clavulanato es de 1 a 1.5 horas, se prolonga a 4.5 horas en pacientes con deterioro renal intenso. Ambos fármacos se eliminan fácilmente con hemodiálisis y débilmente mediante diálisis peritoneal. **(24)**

#### **1.4.5.3 CLAVULANATO POTÁSICO/TICARCILINA POTÁSICA (TIMENTIN®) (22)**

Es un fármaco presentado por Beecham Research, con una amplia actividad contra bacterias Grampositivas, Gramnegativas y anaerobios. **(7)**

### **Mecanismo de acción y espectro antibacteriano**

La ticarcilina es bactericida, se adhiere a las proteínas bacterianas de unión a las penicilinas e impide la síntesis de la pared bacteriana durante replicación activa. Mientras que el ácido clavulánico; no altera la acción de ticarcilina y se une de manera irreversible con ciertas betalactamasas y evita que inactiven la amoxicilina, aumentando su actividad bactericida. **(37)**

La ticarcilina con ácido clavulánico tiene un espectro de actividad más amplio que la ticarcilina sola, **(8)** su espectro se asemeja al Imipenem **(11)** y en su acción incluye: *N. gonorrhoeae*, estafilococos y *H. influenzae* productores de betalactamasas, así como *Serratia* y *Bacteroides spp.*, estafilococos, estreptococos, anaerobios y Gramnegativos en combinación con aminoglucósidos. Su actividad contra *E. coli* y *Klebsiella* puede ser variable y no tiene mayor actividad frente a *P. aeruginosa* que la ticarcilina sola. **(8)**

### **Indicaciones**

Son indicaciones los pacientes hospitalizados y los inmunodeprimidos que cursan con septicemias, peritonitis, sepsis intraabdominal, infección posquirúrgica, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones respiratorias, que incluyen *Legionella pneumophila*. **(7)**

Oros estudios revelan su utilización para el tratamiento de infecciones moderadas a severas como, apendicitis, bacteriemia, infecciones óseas (incluyendo osteomielitis), pie diabético, infecciones ginecológicas, infecciones de vías respiratorias bajas (incluyendo neumonía), peritonitis, septicemia, infecciones de piel y tejidos incluyendo celulitis). **(37)**

### **Farmacocinética**

Después de una dosis intravenosa de 3.1g de Timentin®, los niveles séricos de ticarcilina son en promedio de 330µg/mL; mientras que para el ácido clavulánico es de 8µg/mL. La vida media sérica de Ticarcilina y ácido clavulánico es de 68 y 64 minutos respectivamente. Aproximadamente el 45% de ticarcilina se une a proteínas contra un 9% del ácido clavulánico. Estos fármacos se distribuyen el líquido intersticial después de la administración parenteral. Se ha demostrado la presencia de ticarcilina en bilis, líquido biliar y el LCR con las meninges inflamadas. La ticarcilina se excreta en orina, aproximadamente en un 60-70% y el ácido clavulánico de 35-45%, sin cambios. **(22)**

#### 1.4.5.4 SULBACTAM

Es un betalactámico, similar al ácido clavulánico, inhibidor de  $\beta$ -lactamasas, que se emplea asociado a ampicilina (**UNASYNA®**) y amoxicilina (**TRIFAMOX IBL®**).

El modo de acción es por unión a la enzima **beta-lactamasa**, transformándose ambos en incapaces de toda acción futura, por cuyo motivo se ha llamado inhibidor "suicida". La molécula de la **beta-lactamasa** es inactiva y no puede regenerarse porque la unión es irreversible.

El Sulbactam inhibe las betalactamasas de las bacterias Grampositivas y 4 de las 5 clases de bacterias Gramnegativas.

La actividad antibacteriana propia del fármaco es poco significativa excepto contra *Neisseria* s/p, *Bacteroides* y *Acinetobacter*, pero la combinación de sulbactam con ampicilina o amoxicilina actúa de modo sinérgico contra estafilococos, *Klebsiella*, *Haemophilus*, *E. coli*, *Bacteroides*. (7)

#### 1.4.5.5 SULBACTAM SÓDICO/AMPICILINA SÓDICA (UNASYNA®) (22)

##### Mecanismo de acción y espectro antibacteriano

La ampicilina es una aminopenicilina que inhibe la síntesis de la pared bacteriana durante multiplicación activa. Sulbactam inactiva la beta-lactamasa bacteriana, enzima que destruye a la ampicilina y proporciona resistencia bacteriana. (26)

Esta combinación, es muy activa contra una amplia gama de bacterias Grampositivas y Gramnegativas, incluyendo: *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* (incluyendo especies resistentes a penicilina y meticilina), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* y otras especies de *Streptococcus*, *h. Influenzae* y *Parainfluenzae*, *Branhamella catarrhalis*; anaerobios incluyendo *Bacteroides fragilis*; *E. Coli*.; especies de *Klebsiella*, especies de *Proteus*, *Morganella morganii*, especies de *Citrobacter*, especies de *Enterobacter*, *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*. (22) Es resistente a *Pseudomonas* en sus distintas variantes. (7)

### Indicaciones y actividad antibacteriana

La combinación del sulbactam/ampicilina esta indicada para **infecciones de la piel y tejidos** causada por productores de beta-lactamasa como *S. Aureus*, *E. Coli*, especies de *Klebsiella* (incluyendo *K. Pneumoniae*), *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis*, especies de *Enterobacter* y *Acinetobacter calcoaceticus*; **infecciones intraabdominales** por productoras de beta-lactamasa como, *E. Coli*, especies de *Klebsiella* (incluyendo *K. Pneumoniae*), especies de *Bacteroides* (incluyendo *B. Fragilis*) y especies de *Enterobacter*; **infecciones ginecológicas** causadas por productores de beta-lactamasa, *E. Coli* y especies de *Bacteroides* (incluyendo *B. Fragilis*). **(37) Infecciones respiratorias incluyendo sinusitis, otitis media y epiglotitis; neumonías bacterianas; infecciones del tracto urinario; infecciones en la piel, tejidos blandos, huesos y articulaciones e infecciones gonocócicas. Septicemia bacteriana. (22)**

### Farmacocinética

**Vía parenteral.** La administración intramuscular de 0.5 g de sulbactam y 1 g de ampicilina produce una concentración sérica de 13 µg/mL de sulbactam y 18 µg/mL de ampicilina, mientras que la inyección intravenosa de 1 g de sulbactam alcanza concentraciones de 68 µg/mL y 2 g de ampicilina, 124 µg/mL. Ambos componentes se difunden fácilmente en la mayoría e los tejidos corporales. Penetran en el líquido peritoneal, y atraviesan la placenta. La penetración en meninges se realizan cuando están inflamadas o no inflamadas de un modo similar a la ampicilina. **(7)** Ambos compuestos tienen una vida media de 1 hora. La mayor parte de los fármacos se excreta sin cambios en la orina. **(22)**

**Vía oral.** La sultamicina es un doble éster, en el cual la ampicilina y el sulbactam están unidos por medio de un grupo metileno. Después de su administración oral, la sultamicina se hidroliza al momento de su absorción, suministrando sulbactam y ampicilina que pasa a la circulación sistémica en una proporción molar 1:1. La biodisponibilidad de una dosis oral es del 80% de una dosis igual de sulbactam y ampicilina administradas por vía intravenosa. Su administración después de los alimentos no afecta su biodisponibilidad. Las vidas medias de eliminación son aproximadamente de 45 minutos para sulbactam y 1 hora para ampicilina, excretándose por la orina en forma intacta entre 50 y 75% respectivamente. **(22)**

#### 1.4.5.6 SULBACTAM/AMOXICILINA (TRIFAMOX IBL®) (22)

##### **Mecanismo de acción y espectro antibacteriano**

El sulbactam es un inhibidor competitivo irreversible (suicida) de las betalactamasas. Su combinación con derivados sintéticos como la amoxicilina, permite que estos betalactámicos recuperen y/o amplíen su espectro antibacteriano frente a bacterias reasistencia.

La combinación de sulbactam / amoxicilina tiene actividad contra bacterias Grampositivas y Gramnegativas incluyendo: *Staphylococcus spp*, *Enterococcus spp*, *Haemophilus spp*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella spp* y *Neisseria gonorrhoeae*. Presenta pobre actividad frente a cefalosporinas cromosómicas de *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Providencia spp* y *Pseudomona aeruginosa*. (22)

##### **Indicaciones terapéuticas**

La combinación de sulbactam / amoxicilina esta indicada en el tratamiento de, infecciones de vías respiratorias bajas y altas, infecciones otorrinolaringológicas (sinusitis y otitis), infecciones de las vías urinarias, infecciones ginecológicas obstétricas, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones del tracto digestivo (22) y también en pediatría en diversas infecciones. (7)

##### **Farmacocinética**

La amoxicilina es estable en el ácido gástrico y entre el 75 y 90% de la dosis oral es absorbida en el tracto gastrointestinal. Una dosis de 500mg, presenta un nivel sérico de 6 a 8 µg/mL después de 1 a 2 horas. Aproximadamente el 20% de la amoxicilina circulante esta ligada a proteínas plasmáticas. La amoxicilina se distribuye en primer termino en el líquido extracelular. Altas concentraciones son encontradas en bilis y orina. No llega a cerebro ni a LCR a menos que se encuentren inflamadas las meninges. Es rápidamente eliminada por el túbulo renal. La vida media es aproximadamente de 1 hora.

La distribución y penetración tisular de sulbactam con respecto a las aminopenicilinas esta en relación con la vía de administración. En forma de sal sódica, el sulbactam es mal absorbido por vía oral, por lo que se han desarrollado ésteres de sulbactam para obtener una buena absorción oral como PIV sulbactam (éster pivaloioximetílico, presente en la formulación de TRIFAMOX®). Después de la administración oral de 750 mg de PIV sulbactam se alcanzan

picos séricos de 6.4-8.9 mg/L de sulbactam. El sulbactam tiene buena excreción urinarias no se descompone en medio ácido y tiene buena penetración renal a diferencia del ácido clavulánico, que solo se excreta en 40-50% por la orina. La vida media del sulbactam es aproximadamente de 3 horas.

La administración intramuscular de amoxicilina 1g + sulbactam 500 mg en doce mujeres sanas, dio por resultado una concentración sérica promedio de 8.22 µg/mL. (22)

#### 1.4.5.7 TAZOBACTAM/PIPERACILINA (TAZOCIN®)

##### **Mecanismo de acción y espectro antibacteriano**

El Tazobactam sódico es derivado del núcleo de la penicilina y es una sulfona del ácido penicilánico. (22) En común con otros inhibidores disponibles; tiene poca acción contra las beta-lactamasas cromosómicas inducibles de Enterobacteriaceae, pero tiene actividad satisfactoria contra muchas de las beta-lactamasas de plásmido que incluyen algunas de las de espectro extendido. Se ha combinado con piperacilina en la forma de un preparado parenteral (TAZOCIN®). (11)

La piperacilina sódica ejerce una actividad bactericida mediante la inhibición de la formación del septum y de la síntesis de la pared celular. (22)

La combinación de **piperacilina y tazobactam** no incrementa la acción de la piperacilina contra *Pseudomona aeruginosa* dado que la resistencia depende de beta-lactamasas cromosómicas o una menor permeabilidad de la piperacilina en el espacio periplásmico. La combinación de piperacilina y tazobactam debe equivaler en espectro antibacteriano al de ticarcilina y clavulanato. (11)

La combinación de piperacilina/tazobactam ha mostrado ser activa contra las cepas de bacterias productoras de beta-lactamasas, Piperacilina resistentes: Aerobios Grampositivos, *Staphylococcus aureus* (cepas no resistentes a meticilina/oxacilina). Aerobios Gramnegativos, *E. Coli*, *Haemophilus influenzae*. Anaerobios Gramnegativos, *Bacteroides fragilis*. (22)



### **Indicaciones terapéuticas y actividad antibacteriana**

Esa indicado para el tratamiento de pacientes con infecciones moderadas a severas, causadas por cepas productoras de beta-lactamasas resistentes a piperacilina, pero susceptibles a piperacilina/tazobactam, como Apendicitis y peritonitis causadas por *E. Coli*, *Bacteroides Fragilis*, *B. Ovatus*, *B. Thetaiotamicon*. Infecciones de la piel, como celulitis, abscesos cutáneos e infecciones isquemias o pie diabético, causadas por *Staphylococcus aureus* productor de beta-lactamasa resistentes a piperacilina; endometritis posparto o enfermedad pélvica inflamatoria, Neumonía nosocomial. **(22)**

### **Farmacocinética**

La piperacilina y tazobactam se ligan en un 30% a proteínas plasmáticas, son ampliamente distribuidos en tejidos y líquidos corporales, incluyendo mucosa intestinal, vesícula biliar, pulmón, órganos reproductores femeninos, líquido intersticial, la distribución en LCR se da con meninges inflamadas.

La piperacilina se metaboliza a un metabolito desetil menos activo. El tazobactam se metaboliza a un solo metabolito que carece de actividades farmacológicas y antibacterianos. Ambos se eliminan vía renal por filtración glomerular y secreción tubular.

## 1.4.5.4 Vía de administración y dosis.

La dosis y la duración del tratamiento deben establecerse con base en el tipo y la gravedad de la infección, así como el estado del paciente.

Tabla 1-10 Dosis y vías de administración de Betalactámicos de nuevas estructuras (22)(24)(26)(37)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Imipenem/ Cilastatina	Infecciones respiratorias de la porción inferior, Infecciones de vías urinarias (complicadas y no complicadas); Infecciones intraabdominales; Infecciones ginecológicas; Septicemia, Infecciones óseas y articulaciones; Infecciones de la piel y tejidos; Endocarditis.	—	Infusión I.V. 250 mg a 1 g c/6 a 8 hrs. La dosis máxima diaria es de 50mg/kg/día o 4g/día Inyección I.V. 500 a 750 mg c/12 hrs. La dosis máxima es de 1.5 g/día	—	Infusión I.V. Niños de 3 meses de edad: 15 a 25mg/kg c/6 hrs. Infantes de 4 semanas a 3 meses con un peso de 1.5kg o >: 25 mg/kg c/6 hrs. Neonatos de 1 a 4 semanas de nacidos con un peso de 1.5 kg o >: 25 mg/kg c/8 hrs. Neonatos < de 1 semana de nacidos con un peso de 1.5 kg o >: 25 mg/kg c/12 hrs. Dosis máxima: 2 a 4 g/día para todos. Inyección I.V. Niños: 10 a 15 mg/kg c/6 hrs.

**Tabla 1-10 Dosis y vías de administración de Betalactámicos de nuevas estructuras  
(22)(24)(26)(37)**

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Meropenem	Infecciones intraabdominales: apendicitis complicada y peritonitis. Meningitis bacteriana, Infecciones respiratorias graves, Infecciones del tracto urinario, infecciones	---	I.V. o I.M. La dosis diaria recomendada es de 500mg a 1g c/8 horas. En meningitis y en la fibrosis quística, la dosis recomendada es de 2g c/8 horas.	---	I.V. o I.M. Niños de más de 50 kg de peso: 500mg a 1g c/8 hrs. Infantes de 3 meses de edad y niños de menos de 50 kg de peso: 20mg/kg c/8 hrs. En meningitis bacteriana, Infantes de 3 meses de edad y niños de menos de 50 kg de peso: 40mg/Kg c/8 hrs. Máximo: 2g c/8 hrs.
Aztreonam	infecciones del tracto respiratorio, neumonía nosocomial, septicemia infecciones urinarias, bacteriemias infecciones intraabdominales, infecciones de la piel y los tejidos blandos	---	I.V. o I.M. 500 mg a 2 g c/8 a 12 horas. La dosis máxima es de 8g/día.	---	I.V. o I.M. Niños de 9 meses a 16 años de edad. 30 mg/kg c/6 a 8 hrs. infecciones por <i>P. aeruginosa</i> 50 mg/kg c/4 a 6 hrs.
Clavulanato potásico/ Amoxicilina	Infecciones respiratorias inferiores, otitis media, infecciones de la piel, infecciones de vías urinarias, mordeduras de animales y en pie diabético.	P.O. Infecciones leves, 250 mg (basados en amoxicilina) c/8 hrs. Infecciones graves, 500 mg (basados en amoxicilina) c/8 hrs.	---	Niños de 40 kg de peso o mas, 45 mg/kg/día en dosis divididas c/12 hrs. o 40 mg/kg/día c/8 hrs. Niños < de 12 años, 30 mg/kg/día (basados en amoxicilina) en dosis divididas c/12 hrs.	---

Tabla 1-10 Dosis y vías de administración de Betalactámicos de nuevas estructuras (22)(24)(26)(37)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Clavulanato Potásico/ Ticarcilina Potásica	Apendicitis, bacteriemia, infecciones óseas, infecciones ginecológicas, infecciones de vías respiratorias bajas, peritonitis, septicemia, infecciones de piel y tejidos.	—	I.V. 3.1g (3 g de ticarcilina y 100 mg de ácido clavulánico) por infusión durante 30 minutos c/4 a 6 horas.	—	Niños de 12 años o >, 3.1g (3g de ticarcilina y 100mg de ácido clavulánico) por infusión I.V. durante 30 min. c/4 a 6 hrs. Infantes de 3 meses o más, para infecciones moderadas, 200 mg/kg/día en dosis divididas c/6 hrs. Para infecciones severas 300 mg/kg/día (Dosis basadas en el contenido de ticarcilina) en dosis divididas c/4 a 6 hrs.
Sulbactam/ Ampicilina	Infecciones respiratorias incluyendo sinusitis, otitis media y epiglotitis; neumonías bacterianas; infecciones del tracto urinario; infecciones en la piel, tejidos blandos, huesos y articulaciones e infecciones gonocócicas. Septicemia bacteriana	P.O. 375-750 mg dos veces al día	I.V. O I.M. 1.5 (1 g de ampicilina y 0.5g de sulbactam) a 3g (2g de ampicilina y 1g de sulbactam) c/6 hrs. La dosis máxima es de 8 g de ampicilina y 4 g de sulbactam.	Niños con peso inferior a 30Kg, 25-50 mg/kg/día, dividida en dos administraciones. Niños con peso de 30 kg o más, utilizar la dosis para adulto.	I.V. O I.M. Niños de 12 años con un peso de 40 kg o más, 1.5 (1g de ampicilina y 0.5g de sulbactam) a 3g (2g de ampicilina y 1 g de sulbactam) c/6 hrs. La dosis máxima es de 8 de ampicilina y 4g de sulbactam. Niños de 1 año y con menos de 40 kg de peso. 300 mg/kg/día (200 mg de ampicilina y 100 mg de sulbactam) en dosis divididas c/6 hrs.

Tabla 1-10 Dosis y vías de administración de Betalactámicos de nuevas estructuras (22)(24)(26)(37)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Sulbactam/ Amoxicilina	infecciones de vías respiratorias bajas y altas, infecciones otorrinolaringológicas (sinusitis y otitis), infecciones de las vías urinarias, infecciones ginecológicas obstétricas, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones del tracto digestivo	P.O. Infecciones leves, 250 mg c/8 horas. Infecciones moderadas, 500 mg c/8 a 12 horas Infecciones graves, 1g c/12 horas. La dosis es con base en la amoxicilina.	I.M O I.V. 500 mg c/8-12 horas. En casos severos 1g c/8-12 horas. Con base en amoxicilina.	—	Niños: I.M O I.V. 25 a 50 mg/kg/día, dividida c/8-12 horas. En casos severos hasta 100mg/kg/día, c/8-12 horas. Con base en amoxicilina.

## 1.4.5.5 Reacciones adversas

Tabla 1-11 Reacciones adversas a Betalactámicos de nuevas estructuras (22, 24, 26, 37)						
Fármaco	Reacciones adversas					
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	Locales	G.U.	Otros
Imipenem/ Cilastatina	Rara vez eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, trombocitosis, disminución de hemoglobina, aumento del tiempo de protrombina.	Náusea y vómitos, (1 al 20%), diarrea, colitis tromboflebitis.	Convulsiones, mareo, encefalopatía, confusión.	Tromboflebitis, dolor en el sitio de inyección.	Oliguria, anuria, poliuria, raros casos de insuficiencia renal aguda.	Hipotensión, hipersensibilidad: erupción, urticaria, prurito. Sobreinfección. Aumento de las transaminasas, la bilirrubina y/o la fosfatasa alcalina en suero.
Meropenem	Trombocitopenia, eosinofilia, y neutropenia reversibles.	Náusea, vómitos, diarrea, candidiasis oral. Anorexia, constipación, colitis pseudomembranosa.	Cefalea, parestesias.	Inflamación y dolor en el sitio de inyección, flebitis.	Candidiasis vaginal, hematuria, falla renal.	Rash, prurito, raramente eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson. Aumentos reversibles de las transaminasas, la bilirrubina, la fosfatasa alcalina en suero.
Aztreonam	Neutropenia, leucocitosis, anemia.	Calambres abdominales, diarrea, náuseas, vómitos, alteraciones del sentido del gusto, halitosis, adormecimiento de la lengua, úlceras bucales.	Debilidad, cefalea, malestar general, convulsiones, confusión, vértigo, parestesias, insomnio, mareos.	Tromboflebitis, flebitis y dolor en el sitio de inyección I.V. Molestias leves en el sitio de inyección I.M.	Candidiasis vaginal, vaginitis.	Hipotensión. Congestión nasal, tinnitus, diplopia. Hepatitis, ictericia. Púrpura, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, prurito. Hipersensibilidad mamaria.
Clavulanato potásico/ Amoxicilina	Anemia, trombocitopenia, púrpura	Náuseas, vómito, diarrea, colitis	Agitación, ansiedad	---	Hematuria, nefritis intersticial.	Reacciones alérgicas, eritema

Tabla 1-11 Reacciones adversas a Betalactámicos de nuevas estructuras (22, 24, 26, 37)

Fármaco	Reacciones adversas					
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	Locales	G.U.	Otros
	trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia. Agranulocitosis, neutropenia	pseudomembranosa, estomatitis, glositis.	, cambios de comportamiento, confusión, insomnio		candidiasis vaginal.	multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, prurito, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.
Clavulanato potásico/ Ticarcilina	Leucopenia, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia, anemia hemolítica.	Náuseas y diarrea. colitis pseudomembranosa y vomito.	---	Dolor en el sitio de inyección, irritación venosa, flebitis.	Proteinuria.	Hipotasemia. eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, prurito.
Sulbactam sódico/ Ampicilina sódica	Agranulocitosis, anemia, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, purpura trombocitopenica.	Diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia, distensión abdominal, diarrea, flatulencia, colitis pseudomembranosa, gastritis.	Fatiga, malestar, cefaleas, escalofrío.	Dolor en el sitio de inyección, tromboflebitis.	Disuria, retención urinaria.	Exantema, prurito, candidiasis, anafilaxis, eritema multiforme, rash, dermatitis exfoliativa.
Sulbactam/ Amoxicilina	---	Náusea, vómito, diarrea y colitis pseudomembranosa.	---	---	---	Lesiones eritematosas, maculopapulosis, rash cutáneo.
Tazobactam/ Piperacilina	---	Diarrea, náuseas, vómito, dispepsia, cambios en las heces, dolor abdominal, dolor torácico.	Insomnio, dolor de cabeza, mareo, ansiedad, temblor, convulsiones, vértigo.	Flebitis, dolor, inflamación, tromboflebitis y edema en el sitio de inyección	Retención urinaria, disuria, oliguria, hematuria.	Exantema maculopapuloso, urticaria, prurito, fiebre, taquicardia

## 1.4.5.6 Interacciones farmacológicas

Tabla 1-12. Interacciones farmacológicas de Betalactámicos de nuevas estructuras (22)(26)(24)(37)		
Fármaco	Interacción con	Efecto
Imipenem	Aminoglucósidos	El Imipenem puede ser físicamente incompatible con aminoglucósidos; evite su mezcla.
	Probenecid	El probenecid aumenta la concentración y la semivida plasmática de la cilastatina.
	Ganciclovir	Se han reportado convulsiones generalizadas en pacientes que recibieron Ganciclovir y TIENAM®.
Meropenem Aztreonam	Probenecid	El probenecid inhibe la excreción renal de Meropenem y del Aztreonam.
Aztreonam	Aminoglucósidos y/o beta-lactámicos : azlocilina, piperacilina, moxalactam, cefoperazona, cefotaxima.	Se presentan efectos sinérgicos o aditivos cuando se combinan dichos fármacos.(Mc van) Los aminoglucósidos incrementan el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad.
	Cefoxitina, Imipenem	Los inductores potentes de producción de beta-lactamasas pueden inactivar al Aztreonam.
	Ácido clavulánico	El uso del ácido clavulánico puede ser sinérgico o antagonista, dependiendo del microorganismo implicado.
	Furosemida	La Furosemida aumenta los valores séricos del Aztreonam.
Clavulanato potásico/ Amoxicilina	Aminoglucósidos	El uso simultáneo con un aminoglucósido causa efecto bactericida sinérgico contra algunas cepas de enterococo y estreptococos del grupo B. Sin embargo, los fármacos son física y químicamente incompatibles y se inactivan si se mezclan o se administran juntos. También se ha informado la inactivación <i>in vivo</i> de los aminoglucósidos cuando éstos y penicilinas se usan juntos.
	Alopurinol	El uso concomitante con Alopurinol parece aumentar la frecuencia de exantema cutáneo por ambos fármacos.
	Probenecid	El probenecid bloquea la excreción tubular de amoxicilina, elevando sus concentraciones séricas no tiene efecto sobre el clavulanato.
	Metotrexato	Las dosis grandes de penicilinas pueden interferir con la excreción tubular renal del metotrexato, retardando por tanto su eliminación y prolongando las concentraciones séricas elevadas de metotrexato.
	Cloramfenicol, Eritromicinas, sulfonamidas, tetraciclinas	Reducen el efecto bactericida de amoxicilina.
	Heparina y anticoagulante orales	Posible incremento del riesgo de hemorragia con dosis altas de amoxicilina + clavulanato potásico.



Tabla 1-12. Interacciones farmacológicas de Betalactámicos de nuevas estructuras (22)(26)(24)(37)		
Fármaco	Interacción con	Efecto
	Anticonceptivos orales con estrógeno	Posible reducción de los efectos de anticonceptivos.
Clavulanato potásico/ Ticarcilina	Aminoglucósidos	El uso simultáneo con un aminoglucósido causa efecto bactericida sinérgico contra algunas bacterias. Sin embargo, los fármacos son física y químicamente incompatibles y se inactivan si se mezclan o se administran juntos. También se ha informado la inactivación <i>in vivo</i> de los aminoglucósidos cuando éstos y penicilinas se usan juntos.
	Anticoagulantes	Posible interferencia con agregación plaquetaria.
	Metotrexato	Las dosis grandes de penicilinas pueden interferir con la excreción tubular renal del metotrexato, retardando por tanto su eliminación y prolongando las concentraciones séricas elevadas de metotrexato.
	Probenecid	El probenecid bloquea la excreción tubular de ticarcilina, elevando sus concentraciones séricas no tiene efecto sobre el clavulanato.
Sulbactam sódico/ Ampicilina sódica	Alopurinol	El uso concomitante con Alopurinol parece aumentar la frecuencia de exantema cutáneo por ambos fármacos.
	Aminoglucósidos	Los fármacos son física y químicamente incompatibles y se inactivan si se mezclan o se administran juntos. También se ha informado la inactivación <i>in vivo</i> de los aminoglucósidos cuando éstos y penicilinas se usan juntos.
	Anticoagulantes orales y heparina	La administración de penicilinas por vía parenteral puede provocar alteración de la agregación plaquetaria y en las pruebas de coagulación. Estos efectos pueden ser aditivos con anticoagulante.
	Anticonceptivos orales con estrógenos	Puede haber disminución de la efectividad de los anticonceptivos orales.
	Probenecid	El probenecid bloquea la excreción tubular de ampicilina, elevando sus concentraciones séricas no tiene efecto sobre el clavulanato.
	Metotrexato	Las dosis grandes de penicilinas pueden interferir con la excreción tubular renal del metotrexato, retardando por tanto su eliminación y prolongando las concentraciones séricas elevadas de metotrexato.
Sulbactam/ Amoxicilina	Anticonceptivos orales con estrógenos	Puede haber disminución de la efectividad de los anticonceptivos orales.
	Alopurinol	El uso concomitante con Alopurinol parece aumentar la frecuencia de exantema cutáneo.
Tazobactam/ Piperacilina	Aminoglucósidos	Los fármacos son física y químicamente incompatibles y se inactivan si se mezclan o se administran juntos. También se ha informado la inactivación <i>in vivo</i> de los aminoglucósidos cuando éstos y penicilinas se usan juntos.
	Tobramicina	Inactivación de la tobramicina en presencia de piperacilina/tazobactam.

<b>Tabla 1-12. Interacciones farmacológicas de Betalactámicos de nuevas estructuras (22)(26)(24)(37)</b>		
<b>Fármaco</b>	<b>Interacción con</b>	<b>Efecto</b>
	Probenecid	Se ha estimado que el probenecid prolonga la vida media de piperacilina en un 21% y la de tazobactam en un 71%.

## 1.5. TETRACICLINAS

### 1.5.1. Historia

Las tetraciclinas forman una de las familias de antibacterianos más antiguas. Desde 1945, cuando Benjamín Duggan trabajaba con cepas de *Streptomyces aureofaciens*, obtuvo el aislamiento de una sustancia de valor terapéutico (aureomicina), se suceden nuevos descubrimientos de antibacterianos similares en su origen y efectos, reunidos todos con el nombre de tetraciclinas. En esta búsqueda incesante se investigan muchas especies de *Streptomyces (rimosus, vivifaciens)* y se acoplan también cambios químicos a la molécula con lo que se logran múltiples derivados con nuevas y mejores características farmacológicas.

El primer fármaco aislado fue **Clortetraciclina**, se aisló de *Streptomyces aureofaciens* en 1948 y en 1950 se aisló de *Streptomyces rimosus* la **Oxitetraciclina**. Las modificaciones químicas introducidas logran otros compuestos: rolitetraciclina (1958), demetilclortetraciclina (1959), limeciclina (1961), metaciclina (1964) y doxiciclina (1966), minociclina (1967). La tetraciclina obtenida por deshalogenación catalítica de la Clortetraciclina, ha estado disponible desde 1953 y la **demeclociclina** se obtuvo por desmetilación de la Clortetraciclina **metaciclina, doxiciclina y minociclina** son derivados semisintéticos. **(7)(11)(18)(20)**

Después de su obtención inicial, se advirtió que las tetraciclinas eran muy eficaces contra rickettsias, diversas bacterias Grampositivas y Gramnegativas. Al definir su actividad antibacteriana in vitro, su eficacia en infecciones experimentales y propiedades farmacológicas, rápidamente se utilizaron en forma amplia en farmacoterapia **(11)**

### 1.5.2 Relación estructura actividad farmacológica

Las estructura química de estos antibióticos es tetracíclica, de ahí su denominación, siendo su núcleo central el octahidronaftaceno. **(20)**

Las tetraciclinas libres son sustancias amfotéricas 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 y trivalentes. Esta quelación es responsable de su incorporación

al material de los dientes y los huesos y de su mala absorción en el tubo digestivo en presencia de alimentos y otras sustancias. **(17)(18)**

### 1.5.3 Mecanismo de acción

Se piensa que las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas bacterianas por fijarse reversiblemente al ribosoma bacteriano 30 S. Bloqueando la fijación del aminoacil ARNt al sitio aceptor del complejo ARNm-ribosoma y, en consecuencia, la adición de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento. **(11)(20)**

El sitio P (peptidil) de la subunidad 50 S del RNA ribosómico contiene la cadena de polipéptidos "recién formada"; en circunstancias normales, el aminoacil tRNA cargado con el siguiente aminoácido por agregar a la cadena se desplaza al sitio aceptor con la presencia de un par de bases complementarias entre la secuencia del anticodón de tRNA y la secuencia de codón de mRNA. Las tetraciclinas inhiben la síntesis mencionada al unirse a la subunidad 30 S que bloquea la unión de tRNA al sitio A. **(11)**

Además de este mecanismo básico, las tetraciclinas pueden quelar el magnesio necesario para que se produzca la unión ribosómica e inhibir algunos sistemas enzimáticos bacterianos, entre otros los implicados en la fosforilación oxidativa. **(20)**

Al interferir la síntesis proteica, el efecto tetraciclínico es bacteriostático pero, si la concentración en sangre es muy alta puede ser bactericida. Consignado así su modo de acción, se deduce que las tetraciclinas atacan a las bacterias ubicadas en el espacio extracelular pero también a aquellas alojadas en el espacio intracelular. Para esto el fármaco debe introducirse en la célula y este ingreso depende de la liposolubilidad o, mejor dicho, del coeficiente de partición lípido / agua de cada antibacteriano. **(7)(11)**

Para que los antibacterianos lleguen a los ribosomas de bacterias Gramnegativas se necesitan como mínimo dos procesos: difusión pasiva a través de los canales hidrófilos formados por porinas, proteínas de la membrana externa del germen patógeno y transporte activo por un sistema que depende de energía y que "bombea" todas las tetraciclinas a través de la membrana citoplásmica interna. No se conoce en detalle la penetración de dichos fármacos en las bacterias Grampositivas. pero también necesita de un sistema que dependa de energía. **(11)**

### 1.5.4 Espectro antibacteriano

Las tetraciclinas poseen acción antibacteriana contra Grampositivos y Gramnegativos aerobios y anaerobios, que muestra en muchos aspectos "traslape" con la de otro antibacterianos. (**Hardman**) No existen diferencias notables en la actividad de los diferentes componentes de esta familia aunque la **minociclina y la doxiciclina**, que son los fármacos más lipófilos, por lo común son los más activos y les sigue en acción la **tetraciclina**. **(11)(20)**

En términos generales, las bacterias Grampositivas son afectadas por menores concentraciones de tetraciclina que las especies Gramnegativas (**Tabla 1-13**). Sin embargo, este grupo de productos rara vez está indicado en infecciones causadas por bacterias Grampositivas por problemas de resistencia y por el hecho de que se cuenta con mejores antibacterianos. Casi todas las cepas de enterococos son resistentes a la tetraciclina; los estreptococos del grupo B muestran sensibilidad en 50% de los casos y sólo 65% de *Staphylococcus aureus* siguen siendo sensibles. La **tetraciclina y doxiciclina** son muy activos contra casi todas las cepas de *Streptococcus pneumoniae* aunque en muchas zonas geográficas han aparecido neumococos resistentes. *N gonorrhoeae* y *N meningitidis* son inhibidas por las tetraciclinas, pero muchas cepas son resistentes y este fenómeno puede surgir si se utiliza una tetraciclina como único tratamiento de la gonorrea.

En los comienzos se advirtió que las tetraciclinas eran útiles para tratar infecciones por bacilos Gramnegativos aerobios, pero en la actualidad muchas Enterobacteriaceae son relativamente resistentes. No obstante, más de 90% de las cepas de *H. influenzae* aún son sensibles a la doxiciclina. A pesar de que todas las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes, 90% de las cepas de *Pseudomonas pseudomallei* es sensible. Casi todas las cepas de *Brucella* también son sensibles. Las tetraciclinas son particularmente útiles en infecciones causadas por *H ducreyi* (chancroide), *Brucella* y *vibrio cholerae*. También bloquean la proliferación de *Legionella pneumophila*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Yersinia pestis* (peste), *Y enterocolitica*, *Francisella tularensis* (tularemia) y *Pasteurella multocida*. Las CMI de algunas bacterias se resumen en la **Tabla 1-13**. **(7)(11)(20)**

<b>Tabla 1-13 Actividad antibacteriana in vitro de las tetraciclinas. (20)(38)</b>				
<b>Intervalos de CMI (µg/ml)</b>				
<b>Bacterias</b>	<b>Tetraciclina</b>	<b>Demeclociclina</b>	<b>Doxiciclina</b>	<b>Mínociclina</b>
<b>Grampositivas</b>				
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.6- >100	0.78- >100	0.39- >100	0.39 - 12.5
<i>Staphylococcus pyogenes</i>	0.19-50	0.19-25	0.09-25	0.09-25
<i>Staphylococcus pneumoniae</i>	0.19-3.1	0.09-1.6	0.04-0.39	0.04-0.78
<i>Staphylococcus viridans</i> spp	3.9-100	0.39-50	0.09-50	0.09-50
<i>Enterococcus faecalis</i>	6.3- >100	1.6 - >100	1.6- >100	1.6 - >100
<i>Streptococcus del grupo A</i>	0.78	---	0.39	0.39
<i>Streptococcus viridans</i>	3.1	---	0.39	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	> 100	---	> 100	> 100
<b>Gramnegativas</b>				
<i>Escherichia coli</i>	3.1- >500	3.1- >500	1.6- >500	3.1- >500
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6.3-50	6.3-25	12.5-25	6.3-12.5
<i>Klebsiella</i> spp	6.3-500	6.3-500	6.3-300	3.1-500
<i>Serratia</i> spp	200	100-200	50	25
<i>Proteus mirabilis</i>	50- >500	25- >100	50- >100	50- >100
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.39-6.3	0.39-3.1	0.09-3.1	0.19-3.1
<i>Haemophilus influenzae</i>	3.1-12.5	1.6-6.3	1.6-6.3	1.6-6.3
<i>Pseudomonas aureoginosa</i>	50-300	25-100	25-300	100-200
<i>Shigella</i>	1.6- >500	---	1.6- >500	---
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.3-3.1	---	0.8-6	1.6
<i>Bacteroides fragilis</i>	12.5	---	---	---
<b>Otras</b>				
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1.6	---	1.6	1.6
<i>Treponema pallidum</i>	0.4	---	0.1	---
<i>Chlamydia</i>	2.0	---	2.0	2.0

Las tetraciclinas han sido utilizadas ampliamente para tratar enfermedades infecciosas y como aditivo de alimento para animales para facilitar el crecimiento de éstos. Uno y otro usos han ocasionado un incremento extraordinario en la resistencia bacteriana a ellas, razón por la que su utilización ha disminuido. No obstante siguen existiendo algunas enfermedades infecciosas en las que tienen una indicación electiva; en otras se consideran fármacos de segunda elección (Tabla 1-14). (11)(20) Las diferencias en eficacia clínica son menores y atribuibles principalmente a las características farmacocinéticas de absorción distribución y excreción de los antibacterianos individuales. (18)

<b>Tabla 1-14 Indicaciones de las tetraciclinas (en paréntesis, duración del tratamiento) (20)</b>	
<b>PRIMERA ELECCIÓN</b>	<b>SEGUNDA ELECCIÓN</b>
<i>Brucella spp</i> : brucelosis (2-4 semanas) <i>Vibrio Cholerae</i> : cólera (4 días) <i>Rickettsia spp</i> : fiebre de las montañas rocosas, fiebre Q (15 días) <i>Mycoplasma spp</i> : neumonías, uretritis, enfermedad inflamatoria pélvica (15 días) <i>Borrelia recurrentis</i> : fiebre recurrente (15 días) <i>Pseudomonas pseudomallei</i> : melioidosis <i>Yersenia pestis</i> : peste <i>Clamidia spp</i> : neumonía, tracoma, (3 semanas) <i>Calymmatobacterium granulomatis</i> : granuloma inguinal	Infecciones producidas por: <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>pneumoniae, agalactie</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Legionella</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Borrelia burgdoferi</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Listeria</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Francisella tularensis</i> .

### 1.5.5 Mecanismo de resistencia bacteriana

Las tetraciclinas son antibacterianos de amplio espectro, activos contra Grampositivos y Gramnegativos aerobios y anaerobios. Sin embargo, la resistencia a ellas ha aminorado su utilidad clínica en los últimos años. **(7)(20)**

La penetración de las tetraciclinas en el citoplasma bacteriano se realiza mediante difusión pasiva a través de poros de la pared bacteriana y posteriormente por mecanismos de transporte activo asociado a algún transportador. Precisamente, la alteración del sistema de transporte activo es el principal sistema de resistencia de las bacterias a las tetraciclinas. Esta resistencia parece estar mediada por plásmidos y ser inducible. **(20)**

Se han descrito tres mecanismos de resistencia a las tetraciclinas:

1. Acumulación intracelular disminuida de tetraciclinas debida tanto al ingreso impedido como al egreso aumentado por una bomba de transporte activo.
2. Protección ribosomal debida a producción de proteínas que interfieren con la unión de tetraciclinas a los ribosomas.
3. Inactivación enzimática de las tetraciclinas. **(11)(18)**

### 1.5.6 Clasificación de las Tetraciclinas

Las tetraciclinas son muy similares con respecto a sus espectros antimicrobianos y a los efectos adversos que producen. La diferencia entre ellas radica principalmente en su absorción y la duración de su acción. **(16)** Los diferentes representantes de este grupo se diferencian entre sí, por los radicales que contiene el grupo químico básico. Las tetraciclinas son congéneres cercanos de la naftacenocarboxamida policíclica.

Con base a sus características farmacocinéticas las tetraciclinas pueden clasificarse en tres grupos como de acción corta, acción intermedia y de acción larga **(Tabla 1-15). (20)**

<b>Tabla 1-15 Clasificación de las tetraciclinas en base a sus características farmacocinéticas (11)(16)(20)</b>				
<b>Clasificación</b>	<b>Biodisponibilidad (%)</b>	<b>Unión a proteínas (%)</b>	<b>Semivida (h)</b>	<b>Recuperación urinaria (%)</b>
<b>De acción corta</b>				
Clortetraciclina	30	47	6	18
Oxitetraciclina	58	35	6-10	70
Tetraciclina	77	65	8	60
<b>De acción intermedia</b>				
Demeclociclina	66	91	12	39
Metaciclina	58	90	14	60
<b>De acción larga</b>				
Doxiciclina	93	93	18	42
Minociclina	95	76	16	6



### 1.5.6.1 OXITETRACICLINA (ANDOCICLINA®, OXITRAKLIN®, TERRAMICINA®) (22)

#### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

Las susceptibilidades relativas de las distintas bacterias a este fármaco son prácticamente las mismas que para la Clortetraciclina y la tetraciclina, con algunas excepciones. Este fármaco se utiliza en infecciones causadas por bacterias sensibles, brucelosis, sífilis y gonorrea en pacientes sensibles a la penicilina, también se utiliza en el tratamiento de la amebiasis intestinal. (24)

#### **Farmacocinética**

Después de administración oral en adultos en ayunas, la Oxitetraciclina se absorbe un 58%, los valores séricos máximos ocurren en 2 a 4 horas. La absorción se reduce importantemente por alimentos, leche o ambos y por otros productos lácteos. La absorción intramuscular es irregular e incompleta. Se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos del cuerpo, incluyendo líquidos sinovial, pleural, prostático y seminal, secreciones bronquiales, saliva y humor acuoso; su penetración al LCR es escasa. Cruza la placenta; está unida a las proteínas 35%. No se metaboliza. La vida media biológica es de 6 a 10 horas. La Oxitetraciclina absorbida sistémicamente se excreta principalmente sin cambios en la orina por filtración glomerular (70%). (16)(24)

### 1.5.6.2 TETRACICLINA (ACROMICINA®, AMBOTETRA ORAL®, QUIMOCYCLAR®, TETREX®) (22)

#### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

La tetraciclina esta indicada para el tratamiento de infecciones por bacterias grampositivas y gramnegativas sensibles, tracoma, rickettsias, micoplasma, Clamydia, infecciones uretrales, endocervicales o rectales no complicadas, por Clamydia trachomatis, brucelosis, sífilis y gonorrea en pacientes sensibles a la penicilina, acné, shigelosis e infecciones oculares superficiales y conjuntivitis por inclusión. (26)

Los usos clínicos más destacables son: uretritis no gonocócica debida a ureaplasma o Clamydia. Neumonía atípica por micoplasma o Clamydia. Cólera por V. cholerae. Brucelosis, bronquitis crónica y enfermedad de Lyme, acné, fiebre recurrente por Barrellia. (23)

### **Farmacocinética**

Después de administración oral, la tetraciclina se absorbe 75 a 80%; los valores máximos en el suero ocurren en 2 a 4 horas. Los alimentos, productos lácteos o ambos reducen importantemente la absorción por vía oral. Se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos del cuerpo, incluyendo los líquidos sinovial, pleural, prostático y seminal, secreciones bronquiales, saliva y humor acuoso; su penetración al LCR es escasa. Cruza la placenta; está unida 20 a 67% a las proteínas. No se metaboliza. Se concentra en el hígado y se elimina por bilis y heces. En la obstrucción biliar se acumula en sangre. Se excreta principalmente sin cambios en la orina por filtración glomerular(60%); la vida media plasmática es de 6 a 12 horas en adultos con función renal normal. Algo del fármaco se elimina en la leche materna. Sólo cantidades mínimas de tetraciclina son eliminadas por hemodiálisis o diálisis peritoneal. **(23)(24)**

### **1.5.6.3 DEMECLOCICLINA**

#### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

En general la demeclociclina tiene los mismos usos que las otras tetraciclinas. Sin embargo posee una utilidad singular en los procedimientos de centellograma óseo y en el tratamiento de la secreción inadecuada de hormona antidiurética; el mecanismo no se conoce; algunos consideran que éstos son los únicos usos legítimos, dado que este fármaco es demasiado costoso para situaciones donde de otra tetraciclinas sea apropiado. La lenta velocidad de excreción de la demeclocilina compromete su eficacia contra las infecciones urinarias.

La potencia de demeclocilina in vitro contra la mayoría de las bacterias susceptibles al grupo es igual al de la tetraciclina, excepto en que es dos veces más potente contra *Streptococcus viridans*, *Klebsiella*, *Serratia*, *P. Aureoginosa*, gonococo y *H. Influenzae*. **(16)**

#### **Farmacocinética**

La demeclociclina se absorbe mejor (66%) después de la administración oral que la Oxitetraciclina (58%) pero no tan bien como la tetraciclina (77%). Del 75 al 91% del fármacos e une a las proteínas plasmáticas. **(16)** Los valores máximos en el suero ocurren a las 3 a 4 horas. La comida o la leche reducen la absorción en un 50%; los antiácidos se que las con las tetraciclinas y reducen aun más la absorción. La demeclociclina penetra fácilmente en las cavidades, los líquidos y las células del organismo, incluyendo los líquidos sinovial, pleural,

prostático y seminal; secreciones bronquiales; saliva y humos acuoso; no penetra al LCR, atraviesa la placenta. **(24)** Su vida media es de unas 10 a unas 17 horas, salvo en los pacientes con insuficiencia renal, en los que es hasta de 60 horas. La demeclociclina no se metaboliza y se excreta principalmente sin cambios en la orina por filtración glomerular (39 al 42%). algo del fármaco puede excretarse en la leche materna. **(16)(24)**

#### 1.5.6.4 DOXICICLINA (DAMIKEN®, VIBRAMICINA®) (22)

##### Indicaciones y actividad antibacteriana

La doxiciclina está indicada para el tratamiento de infecciones por bacterias grampositivas y gramnegativas sensibles, tracoma, rickettsias, micoplasma, Clamidia, y enfermedad de Lyme. **(26)** Combinada con la eritromicina se emplea en el tracoma. Las indicaciones más precisas son: Brucelosis, Uretritis y cervicitis no (dolorosa) gonocócica y no embarazo, de primera elección en psitacosis y de 2da. línea en neumopatías atípicas, Cólera, Chancroide, de segunda elección en la enfermedad de Syme, leptospirosis y sífilis, profilaxis de paludismo en áreas resistentes a la cloroquina, enfermedades producidas por rickettsias. **(23)** La doxiciclina es el fármaco de primera elección para la profilaxis de la "diarrea de los viajeros", causada habitualmente por *E. Coli* enterotoxigénica. La doxiciclina es la mejor tetraciclina contra los anaerobios. **(16)**

El efecto antibacteriano de la doxiciclina es similar a las otras tetraciclinas, aunque hay evidencias de que algunas cepas de *Bacteroides fragilis*, resistentes a otras, son susceptibles. Además ha demostrado efectividad sobre: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* incluyendo el *S. pneumoniae* y la *E. coli*. **(23)**

La actividad de doxiciclina contra las bacterias grampositivas es aproximadamente dos veces más potente que la tetraciclina, pero es hasta 10 veces más potente contra *Streptococcus viridans*. Además, las cepas de *Streptococcus faecalis* que son resistentes a otras tetraciclinas pueden ser sensibles a este fármaco. Contra las bacterias gramnegativas es igual o dos veces más potente que la tetraciclina. **(16)**

### Farmacocinética

La doxiciclina se absorbe de forma más completa (90 a 100%) después de la administración oral que otras tetraciclinas y su absorción no parece ser inhibida por los alimentos. La unión a las proteínas plasmáticas es de un 93%. El fármaco penetra fácilmente en las células, los líquidos corporales y las cavidades. La eliminación es de un 65% por metabolismo hepático y de un 35% por excreción biliar/renal. La vida media es la más larga de las tetraciclinas a saber, de 12 a 22 horas. La lenta velocidad de excreción significa que las concentraciones urinarias son más bajas que con otras tetraciclinas, lo que compromete su eficacia en las infecciones urinarias en las cuales es importante la concentración en la orina. **(16)**

Es necesario hacer una diferenciación importante en el caso de la **doxiciclina**. Con dosis habitual dicho antibiótico no es eliminado por las mismas vías que las demás tetraciclinas y no se acumula en cantidades importantes en sujetos en insuficiencia renal. Por tal razón, esta sustancia constituye una de las tetraciclinas más inocuas para tratar infecciones extrarenales en dichas personas. Se la excreta por heces, en gran medida como conjugado inactivo y tal vez como un producto quelado; por tal razón, muestra menor influencia en la microflora intestinal. **(11)(23)**

#### **1.5.6.5 MINOCICLINA (MYCROMICIN®, MINOCIN 50®, MINOCIN 100®)(22)**

### Indicaciones y actividad antibacteriana

La minociclina esta indicada en infecciones causadas por bacterias sensibles, gonorrea en pacientes sensibles a penicilina, sífilis en pacientes sensibles a la penicilina, estado portador de meningococo, infección uretral, endocervical o rectal no complicada; uretritis gonocócica no complicada en varones. **(24)**

La minociclina actúa contra la mayoría de Grampositivos en general parece ser 2 a 4 veces más potente que la tetraciclina, pero comparte una potencia igualmente baja contra *Streptococcus faecalis*. Contra *Streptococcus viridans* la minociclina es 8 veces más potente. En general contra las bacterias Gramnegativas es 2 a 4 veces más potente que la tetraciclina. La minociclina es especialmente eficaz contra *Mycobacterium marinum* y es el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones causadas por esa bacteria. **(16)**

**Farmacocinética**

La minociclina se absorbe en un 90-100% cuando se la administra oral; los valores máximos en el suero ocurren en 2 a 3 horas. Su absorción es ligeramente disminuida por los alimentos y la leche y muy disminuida por los antiácidos no sistémicos y los preparados de hierro. La minociclina se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos del cuerpo, incluyendo líquidos sinovial, pleural, prostático y seminal, secreciones bronquiales, saliva y humor acuoso; la penetración al LCR es escasa. La **minociclina** alcanza una concentración en lágrimas y saliva suficiente para erradicar el estado de portador meningocócico, característica que le es propia y singular entre las tetraciclinas y se ha atribuido a su mayor liposolubilidad. La minociclina cruza la placenta. Del 55 al 88 % del fármacos se une a las proteínas plasmáticas. La minociclina se metaboliza parcialmente. La vida media es de 11 a 17 horas. Solo un 6% se excreta sin modificaciones en la orina por filtración glomerular. A diferencia de otras tetraciclinas, la minociclina es sometida a la circulación enterohepática y se excreta en las heces. **(16)(24)**

**1.5.7 Dosis y vía de administración**

<b>Tabla 1-16 Dosis y vía de administración de las Tetraciclinas (16)(24)(26)(37)</b>					
<b>Fármaco</b>	<b>Indicación</b>	<b>Dosis</b>			
		<b>Adulto</b>		<b>Niños</b>	
		<b>Vía Oral</b>	<b>Vía parenteral</b>	<b>Vía Oral</b>	<b>Vía parenteral</b>
Oxitetraciclina	Infecciones causadas por bacterias sensibles	PO, 250 a 500 mg c/6 hrs. (McVan) Máximo: 4 g/día.	I.M. 100 mg c/8 hrs., o 150 mg c/12 hrs. (McVan) Máximo: 500 mg/día.	PO. Niños de 8 años o más, 6.25 a 12.5 mg/kg c/6 hrs. Máximo: 250 mg.	I.M. Niños de 8 años o más, 5 a 8.3 mg/kg c/8 hrs. Máximo 250 mg/día.
	Brucelosis	PO, 500 mg c/6 hrs. por 3 semanas.	Con estreptomomicina 1g I.M. c/12 hrs. la primera semana, 1 vez al día la segunda semana. Máximo: 4 g/día.	----	---

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
	Gonoreea en pacientes sensibles a penicilina.	PO. Inicialmente 1.5 g seguidos por 500 mg c/6 hrs. Dosis total de 9 g para todo el tratamiento.	---	---	---
	Sífilis en pacientes alérgicos a la penicilina	PO. 500 a 1000 mg c/6 hrs. por 10 a 15 días. (McVan) Dosis total de 30 a 40 g para todo el tratamiento.	---	---	---
Tetraciclina	Infecciones sistémicas	PO, 250 a 500 mg c/6 hrs. o 500 mg a 1 g c/12 hrs.	I.M. 100 mg c/8 hrs. o 150 mg c/12 hrs. I.V. 250 a 500 mg/día (sólo la sal de clorhidrato IM o IV).	PO. Niños de 8 años o más, 25 a 50 mg/kg/día fraccionados c/6 hrs.	I.M. Niños de 8 años o más, 5 a 8.3 mg/kg c/8 hrs. Máximo: 250 mg/día. I.V. 5 a 10 mg/kg c/12 hrs.
	Acné	PO. Inicial 1 g/día en dosis fraccionadas, después de la mejoría 125 a 500 mg/día. Máximo 4g/día.	---	---	---
	Infección uretral, endocervical o rectal no complicada.	PO, 500 mg c/6 hrs. por 7 días. Máximo: 4g/día.	---	---	---
	Brucelosis	PO, 500 mg c/6 hrs. durante 5 días.	Con estreptomomicina 1g I.M. c/12 hrs. la primera semana, 1 vez al día la segunda semana.	---	---

Tabla 1-16 Dosis y vía de administración de las Tetraciclinas (16)(24)(26)(37)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
	Gonorrea (causada por Neisseria gonorrhoeae) en pacientes sensibles a la penicilina	PO, Inicial: 1.5g, luego 500 mg c/6 hrs durante 5 a 7 días. (Remin, McVan) Máximo: 4 g/día.	---	---	---
	Sífilis (causada por Treponema pallidum) en pacientes sensibles a la penicilina	PO, 500 mg c/6 hrs. por 15 días (para sífilis temprana) o 30 días (para sífilis tardía). Máximo 4 g/día.	---	---	---
	Shigelosis	PO, 2.5 g en 1 dosis.	---	---	---
Demeclociclina	Como antibacteriano y antiprotozoario	PO, 150 mg c/6 hrs. o 300 mg c/12 hrs. Máximo 2.4 g/día.	---	PO. Niños de 8 años y mas 6 a 12 mg/kg/día divididos en 2 o 4 dosis.	---
	Acné	PO. Inicial: 300 mg 2 veces/ día, luego una reducción gradual hasta llegar de 75 a 300 mg/día.	---	---	---
	Para la secreción inadecuada de hormona antidiurética ADH.	PO, 3.25-3.75 mg/kg c/6 hrs.	---	---	---
	Gonorrea	PO. Inicial: 600 mg, después 300 mg c/12 hrs. por 4 días.	---	---	---
	Infección uretral, endocervical o rectal no complicada	PO, 300 mg 4 veces al día por lo menos 7 días.	---	---	---

Tabla 1-16 Dosis y vía de administración de las Tetraciclinas (16)(24)(26)(37)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Doxiciclina	Como antibacteriano y antiprotozoario	PO, 100 mg c/12 hrs. el primer día seguido por 50 a 100 mg c/12 hrs. Máximo: 300 mg/día.	---	PO. Niños > de 8 años y de < de 45 kg de peso, 4.4 mg en dosis divididas c/12 hrs. el primer día; después 2.2 a 4.4 mg/kg diarios. Niños > de 8 años y de más de 45 kg de peso, utilizar dosis de adulto.	---
	Diarrea del viajero	PO, 100 mg una vez por día durante 3 semanas.	---	PO. Niños > de 8 años y de 45 kg de peso o menos, inicial: 2 dosis de 2.2 mg/kg a intervalos de 12 hrs. el primer día, seguidas por dosis de 1.1 a 2.2 mg/kg c/12 hrs.	---
	Gonorrea en pacientes alérgicos a la penicilina	PO, Inicial: 200 mg, seguidos por 100 mg en la noche y 100 mg dos veces al día, durante 3 días.	---	---	---
	Sífilis primaria o secundaria en pacientes alérgicos a la penicilina	PO, 300 mg/día en dosis divididas durante 10 días.	---	---	---



<b>Tabla 1-16 Dosis y vía de administración de las Tetraciclinas (16)(24)(26)(37)</b>					
<b>Fármaco</b>	<b>Indicación</b>	<b>Dosis</b>			
		<b>Adulto</b>		<b>Niños</b>	
		<b>Vía Oral</b>	<b>Vía parenteral</b>	<b>Vía Oral</b>	<b>Vía parenteral</b>
Minociclina	Como antibacteriano y antiprotozoario	PO, 200 mg al principio seguidos por 100mg c/12 hrs.	---	PO. Niños > de 8 años, inicialmente 4 mg/kg, seguidos por 2 mg/kg c/12 hrs.	---
	En el estado portador del meningococo.	PO, 100 mg c/12 horas durante 5 días.	---	---	---
	Gonorrea en pacientes sensibles a penicilina.	PO, inicial: 200 mg, luego 100 mg c/12 hrs. por 4 días.	---	---	---
	Sífilis en pacientes alérgicos a la penicilina	PO. Inicial: 200 mg, luego 100 mg c/12 hrs. por 10 a 15 días.	---	---	---
	Infección uretral, endocervical o rectal no complicada	PO, 100 mg c/12 hrs. por 5 a 7 días.	---	---	---

## 2.5.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas pueden ser frecuentes y graves. La mayor parte de ellas puede relacionarse con su mecanismo de acción y efectos farmacológicos (superinfección) o con su capacidad para fijarse a determinados tejidos ( huesos, dientes, hígado y riñón). (20)

Tabla 1-17 Reacciones adversas a Tetraciclinas (26)(37)					
Fármaco	Reacciones adversas				
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	G.U.	Otros
Oxitetraciclina	---	Calambres abdominales, diarrea, indigestión, náusea, vómito.	Vértigo, debilidad, cansancio	Frecuencia urinaria	Decoloración de los dientes (en infantes y niños menores de 8 años); fotosensibilidad.
Tetraciclina	---	Candidiasis oral; dolor abdominal, diarrea, hepatotoxicidad, náusea, candidiasis rectal, vómito.	Vértigo	Candididasis vaginal	Decoloración de los dientes; fotosensibilidad
Demeclociclina	Eosinofilia, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia.	Calambres abdominales, diarrea, náusea, colitis pseudomembranosa, vómito.	Vértigo	---	Tinnitus, cambios de visión; fotosensibilidad, prurito, rash, urticaria.
Doxiciclina	Eosinofilia, anemia hemolítica, neutropenia, púrpura trombocitopenica	Candidiasis oral, faringitis, estomatitis, decoloración de dientes, anorexia, diarrea, ulcera esofágica, náusea, vómito, candidiasis rectal.	Parestesis	Lesiones anogenital, orina amarilla o café, candidiasis vaginal.	Dermatitis, fotosensibilidad, rash, urticaria; flebitis.
Minociclina	Eosinofilia, anemia hemolítica, neutropenia, púrpura trombocitopenica	Dolor o calambres abdominales, anorexia, diarrea, disfagia, enterocolitis, irritación esofagea, indigestión, náusea, pancreatitis, vómito, hepatitis, hepatotoxicidad.	Vertigo, fiebre, dolor de cabeza, inestabilidad.	Candididasis genital, nefrotoxicidad.	Pericarditis; visión borrosa, glositis, decoloración de los dientes, cambios de visión; eritema multiforme, dermatitis exfoliativa; rash, fotosensibilidad, síndrome de Steven Johnson, urticaria.

**Dientes y estructura ósea.** Las tetraciclinas son capaces de depositarse en dientes y huesos, especialmente si se encuentran en fase de desarrollo, formando un quelato con el calcio. Pueden interferir la osteogénesis. Los depósitos de estos fármacos parecen ser irreversibles, mientras que los presentes en el hueso pueden desaparecer a medida que progresa la remodelación de este tejido. Las consecuencias prácticas son relevantes al producir manchas en los dientes de color amarillo o marrón si se administran durante el embarazo, especialmente a partir del tercer mes y hasta el momento en que se produce la calcificación completa de los dientes en el niño, es decir, 7 u 8 años. La Oxitetraciclina puede producir menor efecto. **(11)(18)(20)(31)**

**Fotosensibilidad.** Demeclociclina, doxiciclina y en menor grado, otros derivados producen a veces reacciones leves o graves de la piel en personas tratadas y expuestas a la luz solar o ultravioleta; dicho fenómeno es una reacción de fotosensibilidad y se la detecta en 1 a 2% de pacientes que reciben Demeclociclina. Pueden ocurrir en forma simultánea onicólisis e hiperpigmentación de las uñas. **(11)(18)(20)**

**Gastrointestinales.** Todas las tetraciclinas irritan las vías gastrointestinales en grado variable en algunos individuos lo que ocasiona náuseas, vómito, diarrea. Se observan a veces ardor y molestias epigástricas, molestias abdominales, anorexia, náusea y vómito; que pueden afectar hasta al 15% de los pacientes tratados. Las molestias gástricas pueden disminuir si se administra el fármaco junto con los alimentos, pero no conviene usar tetraciclinas junto con productos lácteos. Se han señalado esofagitis y úlceras esofágicas y también una relación con pancreatitis. Es relativamente frecuente la alteración en la mucosa oral y faríngea, así como la coloración negra en la lengua relacionada con superinfección micótica. Las tetraciclinas modifican la flora normal suprimiendo a los organismos coliformes susceptibles y permitiendo el sobrecrecimiento de *Pseudomonas*, *Proteus*, estafilococos, coliformes resistentes, clostridios y *Candida*. Son frecuentes las diarreas producidas por superinfección por *Staphylococcus*, *Enterococcus*, levaduras e incluso casos aislados de colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*. Las sobreinfecciones por *Candida albicans* están localizadas preferentemente en la cavidad oral y en la vagina. **(11)(18)(20)(31)**

**Genitourinarias.** Las tetraciclinas pueden agravar la uremia en individuos con nefropatías al bloquear la síntesis de proteínas y desencadenar un efecto catabólico; de este modo se intensifica la hiperazoemia por el metabolismo de aminoácidos. Según algunas publicaciones, la doxiciclina produce menos efectos adversos en riñón, que las otras

tetraciclinas; sin embargo, también se ha sugerido una posible relación entre ella y la aparición de insuficiencia renal. En algunas personas que reciben Demeclociclina, se ha observado diabetes insípida nefrótica y dicho fenómeno se ha explotado para tratar la secreción crónica inapropiada de hormona antidiurética. En personas que ingieren tetraciclina "caduca" y degradada, se ha observado un síndrome clínico caracterizado por náusea, vómito, poliuria, polidipsia, proteinuria, acidosis, glucosuria y aminoaciduria macroscópica es decir, una forma del síndrome de Fanconi. Esto es consecuencia del efecto tóxico del fármaco en túbulos renales proximales. **(11)(20)(24)**

**Hematológicas.** Son procesos extremadamente raros entre los que se encuentran: anemia hemolítica, neutropenia, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia y anemia aplásica. **(24)(26)(31)** La administración de la tetraciclina por largo tiempo puede producir cambios en la sangre periférica y se han observado leucocitosis, linfocitos atípicos, granulaciones tóxicas de granulocitos y púrpura trombocitopénica. **(11)**

**Hepáticas.** La Oxitetraciclina y Tetraciclina al parecer constituyen los medicamentos menos hepatotóxicos de este grupo. Casi todos los casos de toxicidad en hígado surgen en personas que reciben 2 g o más del fármaco al día por vía parenteral; sin embargo, dicho efecto también puede aparecer después de ingerir grandes cantidades. El cuadro se caracteriza por náuseas, vómitos, picos febriles, ictericia, acidosis, uremia, hematemesis y melenas, y shock hipovolémico terminal. Estos cuadros se han referido también en mujeres embarazadas y en tratamiento con tetraciclinas, por lo que estos fármacos deben evitarse durante la gestación. **(11)(31)**

**Hipersensibilidad.** Después de utilizar cualquiera de las tetraciclinas surgen reacciones cutáneas que incluyen erupciones morbiliformes, urticaria, erupciones medicamentosas fijas y dermatitis exfoliativa generalizada aunque son cuadros infrecuentes. Entre las respuestas alérgicas más intensas están angioedema y anafilaxia; pueden aparecer reacciones anafilactoides incluso después de la ingestión de estos compuestos. Otros efectos son ardor de ojos, queilosis, glositis atrófica o hipertrófica, prurito anal o vulvar y vaginitis. Los efectos suelen persistir semanas o meses después de interrumpir el uso de tetraciclinas. Es frecuente la sensibilización cruzada entre las diversas tetraciclinas. **(11)**

**Locales.** La inyección intramuscular produce dolor local, irritación y debe ser evitada. **(18)**. Después de la administración intravenosa, suele aparecer tromboflebitis, sobre todo, cuando se usa una sola vena para goteo repetido; este efecto irritante de las tetraciclinas se ha utilizado con fin terapéutico en sujetos con derrames pleurales de origen canceroso, en el cual se instila el fármaco en el espacio pleural. **(11)**

**Neurológicas.** Se ha descrito en niños el síndrome de hipertensión intracraneal benigna y abombamiento de las fontanelas (seudotumor cerebral) en lactantes de corta edad incluso a dosis terapéuticas usuales. Salvo la hipertensión, el líquido cefalorraquídeo es normal. Asimismo se produce agravamiento de la «miastenia gravis» en tratamientos con algunas tetraciclinas; posiblemente debido al ascorbinato magnésico presente en algunos preparados. De todas formas, y en términos generales, el tratamiento con tetraciclinas debe evitarse en apacientes con miastenia. Con algunos de estos productos, como la minociclina, se pueden producir sensaciones vertiginosas severas. **(31)** En un estudio realizado, los individuos que recibieron doxiciclina a dosis superiores a los 100 mg y minociclina con dosis de 200 a 400 mg/día; pueden mostrar toxicidad vestibular que se manifiesta por mareos, ataxia, náusea y vómito, del 35 al 70% de los pacientes tuvieron dichas reacciones. El cuadro surge poco después de la primera dosis y a menudo desaparece en término de 24 a 48 h de haber interrumpido su administración. La frecuencia de este efecto adverso guarda relación directa con la dosis y éste se ha observado con mayor frecuencia en mujeres que en varones. **(11)(18)**

**Oftalmológicos.** La miopía transitoria aguda puede ser causada por alteraciones en la refracción durante tratamientos con tetraciclinas.

### 1.5.9 Interacciones Farmacológicas

Las tetraciclinas pueden estar implicadas en gran número de interacciones con otros fármacos, como se muestra en la **Tabla 1-18**.

<b>Tabla 1-18 Interacciones Farmacológicas de las Tetraciclinas (11)(24)(26)(37)</b>		
<b>Fármaco</b>	<b>Interacción con</b>	<b>Efecto</b>
Demeclocilina, Doxiciclina Minociclina Oxitetraciclina Tetraciclina	Antiácidos (incluso Bicarbonato de sodio), suplementos con calcio, colestiramina, colina, colestipol, laxantes que contengan aluminio, calcio y magnesio, suplementos con hierro, magnesio, zinc, alimento, leche y otros lácteos.	Disminución de la absorción de tetraciclinas debido a la quelación de cationes divalentes y trivalentes.
Demeclocilina, Doxiciclina Minociclina Oxitetraciclina	Anticoagulantes orales	Incremento de efectos anticoagulantes.
Demeclocilina Minociclina Oxitetraciclina Tetraciclina	Anticonceptivos orales	Disminuye la eficacia del anticonceptivo y aumenta el riesgo de hemorragia.
Doxiciclina	Barbitúricos, carbamacepina, fenitoína, alcohol.	Incrementa el aclaramiento y decrecen los niveles de doxiciclina.
Minociclina	Cimetidina	Disminución de la absorción gastrointestinal y efecto de la minociclina.
Doxiciclina, Minociclina Tetraciclina	Colestiramina, colestipol	Disminuye la absorción de doxiciclina.
Demeclocilina, Doxiciclina Minociclina Oxiciclina Tetraciclina	Digoxina	Aumento de la biodisponibilidad de digoxina.
Minociclina	Insulina	Posible disminución de la necesidad de insulina.
Minociclina Oxiciclina	Litio	Posible disminución de los niveles de litio en sangre.
Demeclocilina, Minociclina Oxiciclina Tetraciclina	Metoxifurano	El metoxifurano puede originar nefrotoxicidad en presencia de tetraciclinas.

**Tabla 1-18 Interacciones Farmacológicas de las Tetraciclinas (11)(24)(26)(37)**

Fármaco	Interacción con	Efecto
Demeclocilina, Doxiciclina Minociclina Oxitetraciclina Tetraciclina	Penicilinas	Antagonismo del efecto bactericida de los $\beta$ -lactámicos: Las tetraciclinas inhiben las síntesis de algunas proteínas y enzimas que participan en la síntesis de la pared celular; por ello, al no producirse ésta, no actuarían los $\beta$ -lactámicos.
Demeclocilina Minociclina Oxitetraciclina Tetraciclina	Vitamina A	Posible hipotensión intracraneal.

## 1.6. FENICOLES

### 1.6.1. Historia

Bajo esta denominación se incluyen dos fármacos, el **cloramfenicol** y el **tiamfenicol**. **(20)** El cloranfenicol, originalmente llamado cloromicetina, denominación utilizada por Parke Davis, laboratorio descubridor de este antibiótico, es un antibacteriano producido a partir de *Streptomyces venezuelae*, microorganismo aislado originalmente en 1947 de una muestra de tierra reunida en Venezuela. **(7)** Una vez que se identificó la estructura relativamente simple del material cristalino, se preparó el antibacteriano por métodos de síntesis. A finales de 1947, se utilizó la escasa reserva de cloranfenicol de que se disponía para tratar un brote de tifo endémico en Bolivia y se obtuvieron resultados impresionantes. Después de ello, se probó con magníficos resultados en casos de tifo de los matorrales (tsutsugamushi) en la península Malaya. En 1948, se produjo cloranfenicol en cantidades suficientes para uso clínico general. Sin embargo, en 1950 se advirtió que podría ocasionar discrasias sanguíneas graves y letales. Por la razón comentada, se le ha reservado para pacientes con infecciones graves como meningitis, tifo y fiebre tifoidea, en que no se cuenta con otras posibilidades farmacológicas por resistencia o alergia. También es eficaz en la fiebre manchada de las Montañas Rocosas. **(11)(18)**

### 1.6.2 Relación estructura actividad farmacológica

Los fenicoles son derivados del ácido dicloroacético. El cloramfenicol posee un grupo nitro en posición para del anillo bencénico; este grupo es sustituido por otro sulfometil en el tiamfenicol. El cloramfenicol es un compuesto liposoluble que carece de grupos ácidos y básicos que puedan formar sales. Es único entre los compuestos naturales por su fracción nitrobenzeno, la cual puede ser reducida por el citocromo P450. La forma biológicamente activa es la levorrotatoria. El cloranfenicol cristalino es un compuesto neutro, estable. Consiste de cristales incoloros de sabor intensamente amargo. Es altamente soluble en alcohol y muy poco en agua. El succinato de cloramfenicol es muy soluble en agua y se hidroliza en los tejidos con liberación de cloramfenicol libre; se usa para inyección parenteral. Su peso molecular es bajo, 323, característica de cierto valor para explicar su capacidad de difusión. **(7)(11)(18)(20)**



### 1.6.3. Mecanismo de acción

Ambos fármacos el cloramfenicol y el tiamfenicol se fijan de manera reversible a la subunidad 50 S del ribosoma (cerca del sitio de acción de los antibacterianos macrólidos con quienes establece inhibición competitiva) tras penetrar por difusión facilitada en el citoplasma bacteriano. De este modo, no altera la unión de rRNA al sitio de reconocimiento de codón en la subunidad ribosómica 30 S, pero el cloranfenicol al parecer evita la unión del extremo con el aminoácido, del aminoacil tRNA al sitio aceptor en la subunidad ribosómica 50 s. De esta manera no se produce la interacción entre la peptidiltransferasa y su aminoácido que actúa como sustrato, y tampoco se forma el enlace peptídico por lo que se detiene la síntesis proteica. El cloranfenicol podría inhibir también la síntesis proteica de células eucariotas lo que justificaría en gran medida algunos aspectos de su toxicidad. La consecuencia para la bacteria sensible es la inhibición de su multiplicación, por lo que el efecto es bacteriostático.

**(11)(20)**

El cloranfenicol bloquea también la síntesis proteínica de mitocondrias en células de mamíferos tal vez porque los ribosomas de las mitocondrias se semejan a las bacterianas (ambas poseen 70 S) en mayor grado que los ribosomas citoplásmicos de 80 s de las células de mamíferos. **(11)**

### 1.6.4. Espectro antibacteriano

Los dos fármacos de esta familia pueden considerarse antibacterianos de amplio espectro. **(20)** El espectro bacteriano comprende microorganismos aerobios y anaerobios grampositivos y gramnegativos, lo cual explica su cualidad de amplio espectro. **(7)** Ambos fármacos tienen un espectro similar, en el que destaca la gran sensibilidad de *Haemophilus influenzae*, productor de enfermedades graves en la infancia, *Salmonella*, especialmente la causante de fiebre tifoidea, *E. Coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas mallei* y *Bacteroides*. La actividad antibacteriana del cloranfenicol se extiende al meningococo, neumococo, colibacilo, *Vibrio*, *Shigella*, *Actinomyces*, *Mycoplasma*, *Listeria*, *Clamidia Rickettsias* y a diferentes especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus*. **(7)(20)**

Aunque el cloranfenicol es bacteriostático contra casi todos los organismos, es bactericida in vitro contra la mayoría de las cepas de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. Se desconoce el mecanismo de esta acción bactericida. **(11)(18)(38)**

Son muy sensibles los microorganismos inhibidos por una concentración sérica de 4 µg/mL y moderadamente sensibles cuando necesitan hasta 16 µg/ml (Tabla 1-19). (7)

<b>Tabla 1-19 Actividad antibacteriana in vitro del Cloramfenicol. (11)(20)(38)</b>	
<b>BACTERIAS</b>	<b>INTERVALOS DE CMI (µg/mL)</b>
<b>GRAMPOSITIVAS</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	3.1-12.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.6-25
<i>Streptococcus del grupo A</i>	0.3-6.0
<i>Streptococcus viridans</i>	0.6-2.5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.3-6.0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.06-12.5
<i>Enterococcus faecalis</i>	6.3->100
<i>Listeria</i>	4-16
<b>GRAMNEGATIVAS</b>	
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.78-6.25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.78-6.3
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.2-3.5
<i>Salmonella spp</i>	5-10
<i>Shigella</i>	2.5-6.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1->20
<i>Escherichia coli</i>	5->20
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	8.0-1000
<i>Proteus mirabilis</i>	3.0-25.0
<i>Serratia marcescens</i>	2.5-5.0
<b>ANAEROBIAS</b>	
<i>Bacteroides fragilis</i>	0.5-16.0
<i>Bacteroides spp</i>	0.1-16.0
<i>Clostridium perfringens</i>	1.6-6.2
<i>Fusobacterium spp</i>	0.1-6.2
<i>Peptococcus</i>	0.1->25
<i>Peptostreptococcus</i>	0.2-6.2

### 1.6.5. Resistencia bacteriana

Los principales mecanismos de resistencia adquirida al cloranfenicol son la producción de acetiltransferasa bacteriana que inactiva el fármaco y la pérdida de permeabilidad de la pared celular bacteriana al cloranfenicol. (38) El mecanismo de resistencia bacteriana mas

importante es la elaboración de enzimas inactivantes. Se trata de acetiltransferasas capaces de acetilar al cloranfenicol utilizando como fuente la acetilcoenzima A y transformarlo en derivados inactivos. Este mecanismo es extracromosómico y está mediado por plásmidos constitutivos en el caso de bacilos Gramnegativos, e inducibles en el de cocos Grampositivos. Existe también resistencia cromosómica consistente en impermeabilidad de la bacteria para el antibacteriano. (20)

Las bacterias con mayor tasa de resistencia pertenecen a la familia de bacilos gramnegativos: *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas aeruginosa*. (20) Las cepas de *H. influenzae* que son resistentes al cloranfenicol contienen plásmidos que codifican la producción de acetiltransferasa y también invariablemente la resistencia a las tetraciclinas. (11)

En la epidemia de 1972 a 1973, en México y Estados Unidos, surgió la resistencia al cloranfenicol en *Salmonella typhi* mediada por plásmido como un problema significativo así también la resistencia adquirida de la *Shigella* en Vietnam. (7)(11)

Ha aumentado la prevalencia de la resistencia de los estafilococos al cloranfenicol y varía de un hospital a otro e incluso llega a 50% en algunos nosocomios. Las cepas resistentes de *Staphylococcus aureus* contienen una de las formas inducibles similares de la acetiltransferasa de cloranfenicol. La resistencia al cloranfenicol por lo común depende de la acetilación del fármaco, pero también se han descrito disminución de la permeabilidad de los microorganismos a él (que se ha observado en *E. coli* y *Pseudomonas*) y la mutación a insensibilidad ribosómica. (11)

#### 1.6.6. Farmacocinética

**Absorción.** Ambos fármacos pueden administrarse por vía oral. El cloranfenicol se absorbe de manera rápida y completa en el tubo digestivo, en general se administra como palmitato insípido, que debe hidrolizarse para convertirse en base libre activa en la luz del intestino antes de que ocurra la absorción. La concentración máxima en suero es casi la misma que la lograda después de una dosis similar por vía intravenosa, pero después de una dosis oral no se alcanza el máximo sino hasta dos horas más tarde. Después de una dosis oral se produce niveles séricos de 8-15 µg/ml al término de 2-3 horas con una dosis equivalente a 7 mg/kg (500 mg del adulto). Se alcanzan mayores niveles cuando se aumenta la dosis a 15 mg/kg (1 g en el adulto). No obstante, no es conveniente promover niveles sanguíneos muy altos porque cuando se exceden los 25 µg/ml se ingresa en la

franja tóxica. La formulación para la administración por vía parentela, el succinato de cloranfenicol, produce cloranfenicol libre por hidrólisis, produciendo concentraciones sanguíneas más bajas que las producidas por administración oral. Luego de una dosis intravenosa de 500 mg el fármaco libre produce concentraciones en suero de 6 a 10 µg/mL. **(7)(18)(20)(38)**

**Distribución.** La difusión de estos fármacos es muy elevada, alcanzando concentraciones activas en casi todos los órganos y líquidos corporales, como el humor acuoso, el tejido prostático, la sangre fetal, SNC, incluido el paso al LCR con las meninges inflamadas, las concentraciones en el LCR suelen alcanzar el 70 a 80% de los niveles séricos. **(7)(20)(38)** De hecho la concentración del cloramfenicol en el tejido cerebral puede ser igual a la determinada en el suero, una propiedad única para el tratamiento de las infecciones en el SNC. La conjugación con proteínas plasmáticas es superior en el caso de cloranfenicol (45-60%) respecto al tianfenicol (5-10%). **(18)(20)**

La vía oral permite su acumulación en las estructuras linfáticas del intestino precisamente, en los ganglios mesentéricos, donde se acantona la *Salmonella typhi*, lo cual explica su notable acción en la fiebre tifoidea. Si se mide la cantidad de cloranfenicol en el conducto torácico que recoge la linfa procedente de las estructuras linfáticas del intestino, se comprueba una elevada concentración, superior a la alcanzada en la circulación sanguínea. **(7)**

**Biotransformación.** El cloranfenicol es metabolizado primariamente por el hígado mediante conjugación con el ácido glucurónico. Por esto en la bilis hay solamente compuestos biológicamente inactivos, lo cual explica la inoperancia del cloranfenicol en el medio biliar y la potencialidad tóxica cuando la glándula hepática está afectada y no puede cumplir su función depuradora. Explica también el síndrome tóxico del recién nacido por inmadurez de las funciones del hígado, lo cual permite una elevada concentración del fármaco. En este caso, la vida media del cloranfenicol es de 25 horas contra 12 horas en un lactante de 2-4 semanas y 3 a 4 horas en un adulto normal. **(7)**

**Eliminación.** La mayor diferencia entre los fármacos fenicoles radica en el sistema que el organismo utiliza para su eliminación. Así mientras que el tianfenicol es excretado en su mayor parte en forma activa por el riñón a través de filtración glomerular, el cloramfenicol solo se elimina en forma activa por esta vía en escasa cantidad (10% de la dosis). El cloranfenicol se elimina a través de metabolismo hepático mediado por componentes del

sistema microsomal y, concretamente mediante conjugación con ácido glucurónico por la intervención de la glucuronil-transferasa. **(20)** Los individuos con cirrosis hepática poseen menor eliminación por metabolismo y es necesario ajustar las dosis en ellos. **(11)**

### 1.6.7. Aplicaciones terapéuticas

Debido a su potencial tóxico, a la resistencia bacteriana y a la biodisponibilidad de otros fármacos eficaces, es difícil encontrar el lugar exacto que puede ocupar el cloranfenicol en la terapéutica antibacteriana actual. **(18)** Por lo que es importante utilizar sólo el cloranfenicol en infecciones en que sus beneficios excedan los riesgos de toxicidades posibles. Si se dispone de otros antibacterianos igualmente eficaces y que pueden ser menos tóxicos que el cloranfenicol, éstos deben utilizarse. **(11)** Estas son las principales indicaciones de l cloranfenicol:

**Infección sintomática por salmonelas**, por ejemplo la fiebre tifoidea (algunas cepas en Centroamérica y Sudamérica ahora son resistentes). **(18)(20)**

**Meningitis, neumonía o laringotraqueitis por *Haemophilus influenzae*** (el cloranfenicol es bactericida contra este microorganismo) que no responde a la ampicilina o bien en pacientes alérgicos a  $\beta$ -lactámicos. **(11)(18)(20)**

**Bacteriemia** ocasional causada por bacterias gramnegativas que sean resistentes a otros medicamentos. **(18)**

**Infección con Bacterioides y otros anaerobios**, así como abscesos cerebrales atribuidos a una flora mixta o a anaerobios. **(18)** El cloranfenicol es muy eficaz contra casi todas las bacterias anaerobias que incluyen especies de *Bacteroides*. Puede utilizársele en vez de Metronidazol o clindamicina en sujetos con infecciones graves por anaerobios, originadas de focos en intestino o pelvis. El cloranfenicol junto con la penicilina se utilizan en el tratamiento de abscesos cerebrales. Sin embargo, muchas autoridades se inclinan ahora por la combinación de penicilina y metronidazol. **(11)**

**Infecciones meningocócicas** en pacientes hipersensibles a penicilina. **(18)**

**Infecciones graves por rickettsia que incluyen tífus epidémico, tífus murino, y tísú de lo matorrales, fiebre manchada de las Montañas Rocosas, viruela rickettsiósica y**

**fiebre Q.** Los compuestos preferidos en el tratamiento de las rickettsiasis son las tetraciclinas. Sin embargo, en personas sensibilizadas a ellas, en quienes hay disminución de la función renal, en embarazadas, en niños menores de 8 años de edad y en algunos pacientes que necesitan terapéutica parenteral por la gravedad de su enfermedad, el cloranfenicol es el medicamento más indicado. **(11)(16)(20)(38)**

**Otras infecciones.** Es alternativa de las tetraciclinas en el tratamiento de: brucelosis, psitacosis, linfogranuloma venéreo, fiebre recurrente, tularemia; se emplea asociado a las tetraciclinas en las meloidosis. En algunas infecciones oculares resulta particularmente útil por su buena penetración en el humor acuso y vítreo, tanto en administración tópica como por vía sistémica. **(11)(20)**

### 1.6.8. Vías de administración y Dosis

La dosificación debe ir dirigida a conseguir niveles séricos estables, con máximos entre 10 y 20  $\mu\text{g/ml}$  y mínimos entre 5 y 10  $\mu\text{g/ml}$ ; máximos superiores a 25 $\mu\text{g/ml}$  pueden ocasionar toxicidad hematológica. La variabilidad para una misma dosis puede ser muy grande en recién nacidos, niños pequeños, enfermos hepáticos, enfermos renales que reciban succinato y pacientes que tomen otros fármacos que puedan originar interacciones; en estos grupos se deben monitorizar los niveles plasmáticos. **(20)**

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
<b>Cloranfenicol</b> (CHLOROMYCE TIN®, CLOMICIN®, CLORDIL®)  <b>Palmitato de</b> <b>Cloranfenicol</b> (CHLOROMYCE TIN®)		12.5 mg/kg c/6 horas. Dosis máxima: 4g/día.	I.V. 12.5 mg/kg c/6 horas. Dosis máxima: 4g/día.	Niños mayores de 4 semanas: 50-75mg/kg/día c/6hrs.	I.V. Niños mayores de 4 semanas: 50-75mg/kg/día c/6 hrs. Recién nacido < de 2 semanas o de peso inferior a 2Kg: 12.5 mg/kg c/6 hrs. o 25mg/kg c/12 hrs.

## 1.6.9. Reacciones adversas

Tabla 1-21 Reacciones adversas al cloranfenicol					
Fármaco	Reacciones adversas				
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	G.U.	Otros
Cloranfenicol	Anemia aplástica, depresión de médula ósea.	Diarrea, náusea, vómito, anorexia, diarrea, dolor abdominal, candidiasis oral.	---	---	Síndrome gris en neonatos, neuropatía periférica; dermatitis de contacto, rash maculopapuloso, Broncoespasmo severo, urticaria.

**Gastrointestinales.** Después de la ingestión de cloranfenicol en adultos pueden aparecer náusea, vómito, sabor desagradable e irritación perineal. Así también puede presentarse anorexia, diarrea, dolor abdominal, en niños es raro. Puede ocurrir candidiasis oral por alteración de la flora microbiana. **(11)(18)(20)**

**Hematológicas.** El principal efecto adverso del cloranfenicol se manifiesta en la médula ósea. En ella, el fármaco afecta al sistema hematopoyético en dos formas:

- 1) **Depresión medular dosis-dependiente** que puede presentarse en dosis superiores a 4 g al día o en los pacientes que padecen una alteración hepática severa que condiciona el incremento de los niveles plasmáticos (concentraciones séricas mayores de 20 a 25µg/mL) del producto. Es una afección de carácter reversible que se produce como consecuencia de la inhibición de la síntesis proteica en las mitocondrias. Los hallazgos encontrados en este proceso son: a) Anemia con disminución del número de reticulocitos, b) Leucopenia, c) Trombocitopenia, d) Combinación de estas tres alteraciones, e) Disminución de la síntesis de hemoglobina. **(20)(31)(38)**
- 2) **Aplasia medular por fenómenos de idiosincrasia.** Cuadro muy raro, pero frecuentemente fatal. Puede presentarse hasta semanas después de haber suspendido el tratamiento y no es dosis-dependiente. El mecanismo c: etiopatogénico es desconocido y se ha presentado incluso con dosis tan mínimas como las que pueden administrarse en un colirio.

El tiamfenicol puede producir el mismo cuadro hematológico dosis-dependiente del cloranfenicol, pero no la aplasia medular. **(31)**

**Hipersensibilidad.** Los cuadros típicos de procesos de hipersensibilidad son: dermatitis de contacto, rash maculopapuloso, Broncoespasmo severo, urticaria, colapso cardiovascular. **(31)**. La fiebre puede surgir en forma simultánea o como única manifestación. **(11)**

**Neurotoxicidad.** La neurotoxicidad es posible, expresándose a nivel ocular por trastornos visuales pero también a nivel periférico como neuritis o central como confusión mental. Usualmente, estos signos neurotóxicos se disipan poco tiempo después de la supresión del fármaco. **(7)(31)** También se han descrito alteraciones del VIII par craneal, con pérdida de audición tras la instilación de gotas óticas. **(20)**

**Síndrome gris del recién nacido.** El síndrome gris del recién nacido supuso una auténtica epidemia en los años 60 al estar muy extendido el uso del cloranfenicol en prematuros. **(20)** El cuadro clínico comienza dos a nueve días después de haber comenzado el tratamiento (en promedio cuatro días). Las manifestaciones de las primeras 24 h son vómito, inapetencia para mamar, respiración irregular y rápida, distensión abdominal, periodos de cianosis y expulsión de heces laxas y verdosas. El cuadro es muy grave al final del primer día, y en las siguientes 24 h los niños se tornan flácidos, su color es gris ceniciento y presentan hipotermia. Uno de los signos tempranos del síndrome comentado es la acidosis metabólica, especialmente en niños con hepatopatía **(11)(20)** Al parecer son dos los mecanismos que explican la toxicidad del cloranfenicol en neonatos : 1) el hecho de que el fármaco no se conjuga con ácido glucurónico por la actividad inadecuada de la glucuroniltransferasa en hígado, deficiencia que es característica en las primeras tres a cuatro semanas de vida, y 2) excreción renal inadecuada del fármaco no conjugado, en el neonato. En adultos y niños mayores que recibieron accidentalmente cantidades excesivas de cloranfenicol, se ha señalado un síndrome semejante al "gris". También se han detectado alteraciones potencialmente reversibles en la función del miocardio. En 40% de los enfermos, se produce la muerte y entre quienes se recuperan, por lo regular no quedan secuelas. **(11)**



## 1.6.10. Interacciones farmacológicas

Tabla 1-22 Interacciones Farmacológicas del Cloranfenicol (11)(38)(18)(37)		
Fármaco	Interacción con	Efecto
Cloranfenicol	Acetaminofen	El acetaminofen puede prolongar la vida del cloranfenicol y ocasionar la acumulación de este fármaco, quizá debido a la disminución de su velocidad de biotransformación por glucuronidación.
	Penicilinas y Aminoglucósidos	Puede antagonizar la acción bactericida tanto de penicilinas y aminoglucósidos debido a que el cloranfenicol inhibe la síntesis de proteínas bacterianas.
	Dicumarol y Fenilhidantoína	El cloranfenicol inhibe de modo reversible a las enzimas del citocromo P450 microsómico en hígado, y con ello prolonga la vida media de estos medicamentos que son metabolizados por dicho sistema.
	Fenobarbital y Rifampicina	La administración de Fenobarbital a largo plazo o la Rifampicina, a dosis altas y por corto tiempo, incrementan la depuración del cloranfenicol, reduciendo las concentraciones séricas por inducción enzimática.
	Fenitoína, Hipoglucemiantes orales (Clorpropamida y Tolbutamida) y anticoagulantes orales.	El cloranfenicol puede inhibir el metabolismo de fenitoína, hipoglucemiantes orales y anticoagulantes orales mediados por citocromo P450, con la consecuente toxicidad por fenitoína, hipoglucemia o hemorragia respectivamente.

## 1.7 AMINOGLUCÓSIDOS

### 1.7.1. Historia

Los aminoglucósidos fueron descubiertos entre 1943 y 1975, derivados del *Streptomyces*. El primero que se obtuvo fue la **estreptomina** (1943) a partir del *Streptomyces griseus*. Fue el primer antibacteriano activo frente a *Mycobacterium tuberculosis*, lo que le valió al científico Waksman obtener el premio Nóbel. A partir de otras especies de *Streptomyces* posteriormente se obtuvieron **neomicina** (1949) que fue aislada de *Streptomyces fradiae* y **kanamicina** (1956) se elaboró por *Streptomyces kanamyceticus*. Para mejorar la actividad antibacteriana y disminuir la toxicidad se continuó investigando y así surgieron: **tobramicina** (1967) que es uno de los componentes del complejo de aminoglucósidos (nebramicina) producidos por *Streptomyces tenebrarius*; **amikacina** (1972), **dibekacina** (1971) y **netilmicina** (1975) que son semisintéticos, excepto el primero que es derivado de la **kanamicina** y **netilmicina** es un derivado de la **sisomicina**. A partir de distintas especies del género *Micromonospora* se obtuvieron **gentamicina** (1958) y **sisomicina** (1978). (7)(11)(20)

### 1.7.2 Relación estructura actividad farmacológica

Los aminoglucósidos consisten en dos o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un núcleo de hexosa que, por lo común, está en una posición central. La hexosa o aminociclitol es una estreptidina (como en la estreptomina) o una 2-desoxiestreptamina (característica de todos los demás aminoglucósidos disponibles). Por esa razón, dichos compuestos son aminociclitales aminoglucósidos aunque el término **aminoglucósido** es más sencillo y así se les describe. (11)(18)(20)

Los distintos aminoazúcares proporcionan las diferencias en actividad, farmacocinéticas y tóxicas de los aminoglucósidos. La **espectinomicina**, un fármaco adicional, es un aminociclitol que no contiene aminoazúcares. Aunque estructuralmente es un aminoglucósido, pues tiene un anillo aminociclitol, el hecho de no contener ninguna molécula de azúcar ni enlaces glucosídicos le confiere diferentes propiedades. (Hardman)

La familia de los aminoglucósidos se diferencia por los aminoazúcares unidos al aminociclitol. En la subfamilia de la **neomicina**, se incluye la **neomicina B** y **paromomicina**, un aminoglucósido oral que se utiliza para tratar amibiasis y criptosporidiosis en sujetos con SIDA; éstos son tres aminoazúcares unidos a la 2-desoxiestreptamina central, lo cual es

diferente en las subfamilias de la kanamicina y gentamicina que poseen solamente dos aminoazúcares de esa índole. En la subfamilia de la **kanamicina**, que incluye las **kanamicinas A y B**, la **amikacina** y la **tobramicina**, dos aminoazúcares están unidos a una fracción central de 2-desoxiestreptamina; uno de ellos es una 3-aminohexosa. La subfamilia de la **gentamicina**, que incluye las gentamicinas C, C1a y C<sub>2</sub>, **sisomicina** y **netilmicina** (derivado 1-N-etil de sisomicina), contiene un 3-aminoazúcar diferente. Las variaciones en la metilación del otro aminoazúcar genera componentes diferentes de la gentamicina; dichas modificaciones al parecer tienen poco efecto en la actividad biológica. La **estreptomicina** difiere de los otros aminoglucósidos en que contiene estreptidina y no 2-desoxiestreptamina, y su aminociclitol no está en posición central. **(11)**

Los aminoglucósidos son solubles en agua, estables en solución y más activos en un medio alcalino que en un pH ácido. **(20)**

### 1.7.3 Mecanismo de acción

En condiciones de aerobiosis los aminoglucósidos ejercen una acción bactericida. **(20)** La destrucción de la bacteria depende de la concentración, y cuanto más alta es ésta, mayor es la rapidez con que destruye a las bacterias. **(11)**

Para ejercer su acción, los aminoglucósidos tienen que penetrar en el interior de las bacterias; esto ocurre por un proceso activo puesto que estos fármacos son compuestos catiónicos, hidrofílicos, que pasan con dificultad las membranas por simple difusión pasiva. Para que el acceso del antibacteriano se produzca tiene que difundir por medio de canales acuosos formados por porinas, proteínas que se encuentran en la membrana externa de bacterias Gramnegativas y de este modo penetran en el espacio periplásmico. El transporte ulterior de aminoglucósidos por la membrana citoplásmica (interna) depende del transporte de electrones, en parte por la necesidad de que haya un potencial de membrana (negativo interior) para impulsar el paso del aminoglucósido al interior de la bacteria; esta fase de transporte ha sido llamada **fase 1** que depende de energía. Es cinético-limitante y puede ser bloqueada por cationes divalentes como los de calcio y magnesio, hiperosmolaridad, disminución en pH y anaerobiosis. Los dos últimos factores reducen la capacidad de la bacteria para conservar la fuerza impulsora necesaria para el transporte (potencial de membrana). Los aminoglucósidos después de penetrar por la membrana citoplásmica se ligan a polisomas e interfieren en la síntesis proteínica al causar una "lectura errónea" y terminación prematura de la traducción de mRNA. Las proteínas aberrantes producidas pueden ser insertadas en la membrana bacteriana, con lo cual se altera su permeabilidad y

se estimula el paso de más aminoglucósido. Esta fase del transporte de aminoglucósidos, llamada **fase II** que depende de energía ( $EDP_2$ ), no se conoce a fondo pero se ha sugerido que en alguna forma está vinculada con la perturbación de la estructura de la membrana citoplásmica quizá por proteínas aberrantes. Todos los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas, aunque existen diferencias notables entre la **estreptomina**, con **estreptidina** como anillo aminociclitol, y los restantes componentes del grupo cuyo anillo aminociclitol es la 2-desoxiestreptamina. **(11)(20)**

La **estreptomina** interactúa de forma específica con la subunidad 30S del ribosoma, esta unión induce cambios de conformación en el ribosoma y produce la inhibición de la síntesis de proteínas en los primeros pasos. Tras evitar que los ribosomas se unan al RNAm; de este modo los polisomas que se formarían en condiciones normales son sustituidos por "monosomas-estreptomina". Aunque los restantes aminoglucósidos se unen a los ribosomas los sitios de unión son diferentes de los de la estreptomina, no compitiendo con ella. Al parecer se unen a ambas subunidades ribosómicas 30S y 50S.

Ni en el caso de la estreptomina ni en el de los restantes aminoglucósidos, la inhibición de la síntesis proteica o la síntesis de proteínas anormales son mecanismos suficientes para explicar totalmente su acción bactericida, sobre todo si se tiene en cuenta que otros antibacterianos, que también inhiben la síntesis de proteínas, solo producen efecto bacteriostático. Como mecanismos adicionales, se sugieren las alteraciones en la membrana citoplasmática con salida de elementos intracelulares, y alteraciones en el metabolismo y respiración celular, además de otros mecanismos posibles sin aclarar todavía. **(Florez)**

#### 1.7.4 Espectro antibacteriano

Aunque el espectro de actividad es semejante para todo el grupo, existen diferencias importantes de sensibilidad debidas fundamentalmente al grado de susceptibilidad de cada antibacteriano a los diferentes mecanismos de resistencia. **(20)**

El espectro de actividad antibacteriana de este grupo abarca especialmente a las bacterias aeróbicas Gramnegativas: enterobacterias, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Providencia*, causantes de infecciones hospitalarias, por lo cual son de empleo empírico inicial contra estas infecciones. Las bacterias Grampositivas tienen discreta sensibilidad a los aminoglucósidos, pero su mayor empleo es en el tratamiento combinado con penicilina para actuar contra enterococo y otros estreptococos. Algunos integrantes de la familia de los aminoglucósidos tienen especial actividad contra determinadas bacterias. Las bacterias

anaeróbicas son resistentes a los aminoglucósidos y otras bacterias habitualmente sensibles pueden presentar resistencia adquirida según el empleo del fármaco en determinada institución. (7) En la **Tabla 1-23** se muestra la actividad antibacteriana in vitro de los aminoglucósidos más representativos.

<b>Tabla 1-23 Actividad in vitro de los Aminoglucósidos</b>				
<b>CMI (µg/ml)</b>				
<b>Bacterias</b>	<b>Gentamicina</b>	<b>Tobramicina</b>	<b>Amikacina</b>	<b>Netilmicina</b>
<b>Bacterias Grampositivas</b>				
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.03-0.12	0.12-0.25	0.4-3.1	0.05-0.8
<i>Staphylococcus pyogenes</i>	16	--	12.5	---
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16-32	---	12.5	---
<i>Enterococcus faecalis</i>	2-4	2-8	---	3.1-25
<b>Bacterias Gramnegativas</b>				
<i>E. coli</i>	0.25-1	1.25-1	1.6-3.1	0.2-6.3
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1-2	---	---	---
<i>Klebsiella spp</i>	0.06-1	0.25-1	1.6-3.1	0.2-6.3
<i>Proteus mirabilis</i>	0.25-2	1-4	3.1	0.2-25
<i>Proteus vulgaris</i>	1-4	---	1.6	0.2-12.5
<i>Proteus morganii</i>	1-4	---	3.1	---
<i>Proteus rettgeri</i>	1-8	---	1.6	---
<i>Salmonella spp</i>	0.25-1	---	---	0.2-1.6
<i>Shigella spp</i>	1-2	---	---	0.2-1.6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.25-2	1-4	1.6-12.5	0.2-12.5
<i>Serratia marcescens</i>	0.25-0.5	1-4	0.8-3.1	0.4-50
<i>Providencia stuartii</i>	---	---	0.8-3.1	0.4-25
<i>Enterobacter</i>	---	---	0.8-3.1	0.2-63
<b>Micobacterias</b>				
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	---	---	0.6	---

Aunque su espectro incluye *Haemophilus influenzae*, *Salmonella* y *Shigela* los aminoglucósidos no se utilizan por existir antibacterianos más activos y menos tóxicos.

La actividad de **kanamicina** es inferior a la de **Gentamicina**, **tobramicina**, **netilmicina** y **amikacina**, por lo que normalmente no se utiliza en infecciones sistémicas. La **sisomicina** posee una actividad y un espectro semejante a los restantes aminoglucósidos. (20)

### 1.7.5 Mecanismo de resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana a los aminoglucósidos puede producirse por varios mecanismos:

- Alteraciones en los puntos de unión en el ribosoma bacteriano.** Este mecanismo es bien conocido para la estreptomina, pero no se ha demostrado para los demás aminoglucósidos. En el caso de estreptomina se sabe que, por una mutación en la proteína S12, se origina una proteína aberrante sin capacidad de unión con el antibacteriano, esto confiere un alto grado de resistencia para el antibacteriano.
- Reducción en el acceso de los aminoglucósidos al citoplasma bacteriano.** Se debe a la alteración de los sistemas de transporte. En las mutantes bacterianas resistentes por este mecanismo son defectuosas las vías de fosforilación del ADP acopladas al transporte de electrones, que es necesario para establecer el gradiente de protones requeridos para el transporte de aminoglucósidos al interior de la célula.
- Síntesis de enzimas bacterianas.** Este es el mecanismo más importante desde el punto de vista clínico ya que dichas enzimas al modificar la estructura química de los diferentes aminoglucósidos, reducen su actividad antibacteriana. **(20)**

### 1.7.6 Clasificación

Para fines de la exposición de los fármacos aminoglucósidos, estos pueden clasificarse en tres grupos. En el grupo I se encuentran los aminoglucósidos de empleo más actual, en el grupo II se describen otros que la práctica profesional ha utilizado en años anteriores y el grupo III incluye a espectinomicina de estructura similar a los aminoglucósidos, aunque no idéntica porque no posee aminoazúcar ni la unión glucosídica. **(7)** En la **Tabla 1-24** se enlistan los aminoglucósidos correspondientes a cada grupo.

<b>GRUPO I</b>	<b>GRUPO II</b>	<b>GRUPO III</b>
Amikacina	Aminosidina	Espectinomicina
Estreptomina	Dibekacina	
Gentamicina	Kanamicina	
Neomicina	Paramomicina	
Netilmicina	Ribostamicina	
Tobramicina	Sisomicina	

En función a sus diferencias en cuanto a sensibilidad antimicrobiana, cabe analizar individualmente los usos terapéuticos de los diferentes aminoglucósidos.

## 1.7.6.1 AMINOGLUCÓSIDOS DEL GRUPO I

### 1.7.6.1.1 AMIKACINA (AMIKAFUR®, AMIKALEM®, AMIKAYECT®, OPRAD®, LISOBAC®, YECTAMID®)(22)

#### Indicaciones y actividad antibacteriana

El espectro de actividad antibacteriana de la *amikacina* es el más amplio de todo el grupo, inhibe la síntesis proteica, al actuar sobre la subunidad 30s de los ribosomas. Presenta una resistencia peculiar a las enzimas que inactivan aminoglucósidos. A diferencia de otros aminoglucósidos no es inactivada por tres de las cuatro enzimas que inactivan a gentamicina y por dos de las tres que inactivan a tobramicina. Por esto su espectro bacteriano es muy amplio. (7)

**Infecciones nosocomiales.** La amikacina se ha vuelto el compuesto preferido en el tratamiento inicial de infecciones nosocomiales graves por bacilos gramnegativos, en hospitales en que la resistencia a gentamicina y tobramicina se ha vuelto un problema importante. Algunas instituciones de ese tipo han limitado su empleo para evitar la aparición de cepas resistentes. La amikacina, por su resistencia peculiar a enzimas inactivadoras de aminoglucósidos, es activa contra muchos de los bacilos gramnegativos aerobios de origen comunitario y nosocomial, los cuales incluyen casi todas las cepas de *Serratia*, *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa*. El fármaco es activo contra casi todas las cepas de *Klebsiella*, *Enterobacter* y *E. coli*, que son resistentes a gentamicina y tobramicina. Es activa también contra estafilococos, estreptococos y neumococos. A semejanza de la tobramicina, la amikacina es menos activa que la gentamicina contra enterococos y no debe utilizarse. No genera efectos contra la mayor parte de las bacterias anaerobias grampositivas. Es eficaz contra *M. tuberculosis* (99% de las cepas fue inhibida por 4pg/ml) y algunas micobacterias atípicas, y se ha utilizado en el tratamiento de infecciones sistémicas por micobacterias atípicas en sujetos con SIDA. (7)(11)

## **Farmacocinética**

La farmacocinética de la amikacina es la de los aminoglucósidos en general (ver farmacocinética de aminoglucósidos). La inyección intramuscular de 7.5 mg/kg da una concentración plasmática máxima de 17 a 25 µg/mL en 1 hora y la infusión intravenosa de 500 mg en 30 minutos da un nivel medio de 38µg/mL. El fármaco se elimina totalmente inalterado en orina. **(16)**

### **1.7.6.1.2 ESTREPTOMICINA**

#### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

La estreptomycinina a altas concentraciones se considera como bactericida y a concentraciones bajas como bacteriostático. En el primer caso inhibe la síntesis proteica mientras que, en el segundo produce falsas codificaciones con síntesis de proteínas útiles. **(16)**

La estreptomycinina fue el primer agente antituberculoso con el que se contó. Actualmente sigue formando parte de los esquemas antituberculosos, si bien se emplea como fármaco de segunda línea, ya que ha sido desplazada por medicamentos que se administran por vía oral. También se emplea, en combinación con penicilina G, en el tratamiento de la endocarditis bacteriana. **(39)** Las únicas infecciones en las cuales el sulfato de estreptomycinina es el fármaco de elección para utilizar sola son la tularemia y la peste bubónica. En términos generales, es menos activa que otros miembros de esta clase de fármacos contra bacilos gramnegativos aerobios. También a veces se utiliza contra la tuberculosis. **(11)(16)**

**Endocarditis bacteriana.** La estreptomycinina y la penicilina producen un efecto bactericida sinérgico in vitro y en modelos animales de infección contra cepas de enterococos, estreptococos del grupo D y los estreptococos orales del grupo *viridans*. Muchas autoridades recomiendan una combinación de ambos antibacterianos, para tratar la endocarditis originada por las bacterias mencionadas. Algunas autoridades recomiendan la gentamicina en todos los casos de endocarditis por enterococos porque su toxicidad es más bien renal y reversible, en tanto que la de la estreptomycinina es vestibular e irreversible.

**Tularemia.** Las personas con este padecimiento se benefician de modo impresionante con la administración de estreptomycinina. Los mejores resultados se obtienen si se emprende tempranamente el tratamiento; sin embargo, el hecho de que sea crónica la enfermedad no



descarta la posibilidad de conseguir la curación completa.

**Peste.** La estreptomina es uno de los compuestos más eficaces en el tratamiento de todas las formas de la peste.

**Tuberculosis.** La estreptomina quizá sea uno de los pocos medicamentos al que sean sensibles cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a múltiples fármacos. En el tratamiento de esta enfermedad, debe utilizarse siempre la estreptomina en combinación con uno o dos compuestos antifímicos más aquellos a los que sea sensible la cepa patógena.

(11)

### Farmacocinética

La farmacocinética de la estreptomina es la de los aminoglucósidos en general (ver farmacocinética de aminoglucósidos). Una dosis intramuscular de 1 g produce una concentración plasmática máxima de 30 a 48µg/mL en el adulto. Las dosis deben reducirse si existe deterioro de la función renal. (16)

**1.7.6.1.3 GENTAMICINA** (GARALEN®, GARAMICINA®, GENKOVA®, GEVRAMYCIN®, SERVIGENTA®, TONDEX®, YECTAMICINA®)(22)

### Indicaciones y actividad antibacteriana

Es el aminoglucósido de primera elección por su bajo costo y su actividad fiable contra casi todos los aerobios gramnegativos, excepto los más resistentes. Sin embargo, la aparición de microorganismos resistentes en algunos hospitales han constituido un problema grave y puede limitar el uso futuro de este medicamento. (11)(16)

Es posible utilizar indistintamente **gentamicina, tobramicina, amikacina y netilmicina** en el tratamiento de casi todas las infecciones siguientes y, por ello, serán analizadas en un solo apartado.

Los antibacterianos mencionados a menudo se utilizan (en combinación con una penicilina o una cefalosporina) en la terapéutica de infecciones microbianas graves, probadas o que se sospecha son generadas por gramnegativos y en particular, las causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia* y otras especies resistentes a antibióticos

menos tóxicos; infecciones de vías urinarias, bacteriemia, quemaduras infectadas, osteomielitis, neumonía, peritonitis y otitis. A pesar de lo expuesto, es mejor no mezclar nunca penicilinas y aminoglucósidos en el mismo recipiente porque las primeras inactivan a los segundos en grado importante. Existen in vitro incompatibilidades similares de diverso grado entre gentamicina y heparina, anfotericina B y diversas cefalosporinas.

**Infecciones de vías urinarias.** Los aminoglucósidos casi nunca están indicados en el tratamiento de infecciones no complicadas de vías urinarias, aunque ha sido eficaz una sola dosis intramuscular de gentamicina (5 mg/kg de peso) o kanamicina (500 mg) para curar más de 90% de las infecciones no complicadas de vías urinarias inferiores. En individuos en muy grave estado con **pielonefritis**, el uso de un aminoglucósido solo o en combinación con un betalactámico permite un ataque o protección inicial amplio y eficaz.

**Neumonía.** La mayor parte de los microorganismos que causan neumonía de origen comunitario son sensibles a betalactámicos de amplio espectro, y casi nunca es necesario agregar un aminoglucósido. La combinación de un aminoglucósido con un betalactámico están indicados como tratamiento empírico de neumonía de origen nosocomial, en que los agentes causales tal vez sean aerobios gramnegativos con resistencia a múltiples medicamentos. También se recomienda la terapéutica por combinación para tratar neumonía causada por *Pseudomonas aeruginosa*. En muchos hospitales, han surgido cepas de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* y *Pseudomonas* resistentes a gentamicina y tobramicina. Los aminoglucósidos son ineficaces para tratar la neumonía por anaerobios o por *Streptococcus pneumoniae*, que son causas comunes de neumonía de origen comunitario; conviene no considerar su empleo como fármacos únicos y eficaces contra cualesquiera de los cocos grampositivos aerobios (que incluyen *Staphylococcus aureus* o estreptococos), que son los que a menudo causan la neumonía supurada o los abscesos pulmonares. Sobre tal base, nunca se administrará gentamicina (u otros aminoglucósidos) como medicamento único para combatir la neumonía adquirida en la comunidad o como tratamiento inicial de la neumonía de origen nosocomial.

**Meningitis.** La meningitis generada por gramnegativos constituye un grave problema terapéutico. La disponibilidad de las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona), ha disminuido la necesidad de utilizar aminoglucósidos en casi todos los casos, excepto en cepas infrecuentes y resistentes a betalactámicos (*p. ej.*, especies de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*). Si se necesita usar un aminoglucósido, se ha sugerido la aplicación directa de gentamicina u otros fármacos de esta familia en los ventrículos cerebrales, y para ello se utilizan 0.03 mg de gentamicina o tobramicina por mililitro de líquido cefalorraquídeo, o 0.1 mg de amikacina por mililitro de dicho líquido cada 24 h. Sin embargo,

en una investigación no se advirtió efecto beneficioso de la administración directa de gentamicina en los ventrículos cerebrales de niños con meningitis bacilar por gérmenes gramnegativos.

**Peritonitis.** Las personas que muestran peritonitis como consecuencia de diálisis peritoneal pueden beneficiarse de la administración de un aminoglucósido.

**Infecciones por grampositivos.** Existen poquísimas indicaciones para utilizar aminoglucósidos en infecciones por bacterias grampositivas, pero a veces su uso es necesario. En sujetos con **endocarditis** por **enterococos**, la mitad de las cepas de estas bacterias no es destruida por la combinación de penicilina y estreptomina; sin embargo, dichas cepas casi siempre son sensibles a la penicilina administrada con gentamicina. La gentamicina o la tobramicina también pueden utilizarse en regímenes de dos semanas en combinación con nafcilina para tratar casos escogidos de endocarditis de válvula tricúspide debida a estafilococos, en quienes abusan de sustancias intravenosas.

**Sepsis.** Cuando una persona sufre granulocitopenia e infección (sepsis) y se sospecha de *Pseudomonas aeruginosa*, se recomienda administrar una penicilina contra *Pseudomonas* en combinación con gentamicina, tobramicina, amikacina o netilmicina. Ha mejorado el tratamiento de la sepsis causada por bacilos gramnegativos, sobre todo en sujetos neutropénicos con la utilización de las combinaciones de fármacos sinérgicos.

**Aplicaciones locales.** La absorción de la gentamicina es muy lenta si se aplica en pomada, pero puede acelerarse si se emplea una crema local. Cuando se administra un antibacteriano en grandes zonas de superficie corporal cruenta, como en los quemados, las concentraciones plasmáticas pueden llegar a 1 µg/ml, y quizás aparezca en la orina 2 a 5% del fármaco usado.

### **Farmacocinética**

La farmacocinética de la gentamicina es la de los aminoglucósidos en general (ver farmacocinética de aminoglucósidos).

**1.7.6.1.4 NEOMICINA** (ALOSOL®, BAYCUTEN®, KAOMYCIN®, NEOSPORIN®, PRIORIX®, SCHERIDERM®, SYNALAR®, TREDA®) (22)

#### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

La neomicina actúa de un modo similar a la kanamicina. El mecanismo es de tipo **bacteriostático**, pero se hace **bactericida** apenas se eleva su concentración.

**Infecciones.** La neomicina se ha utilizado ampliamente en aplicación local en diversas infecciones de piel y mucosas causadas por bacterias sensibles a ella; éstas comprenden infecciones en quemaduras, heridas, úlceras, otitis externa, conjuntivitis y dermatosis; así como para la irrigación de la vejiga y la uretra durante sondeo, como profilaxis. Sin embargo, dicho tratamiento no erradica a las bacterias de las lesiones. La neomicina oral (por lo común, en combinación con eritromicina base) se ha utilizado más bien en la "preparación" o desinfección del intestino para intervención quirúrgica. (11)(16) También se emplea como tratamiento de diversas afecciones gastrointestinales agudas y crónicas. Por vía oral se utiliza para producir antiseptis intestinal antes de la cirugía del intestino grueso, para el tratamiento de la gastroenteritis causada por *E. Coli* toxigénica. Cuando se lo administra por esta vía la neomicina interfiere sobre la absorción del colesterol y por ende se emplea en el tratamiento de la hipercolesterolemia. (7)(16)

**Coma hepático.** Como complemento del tratamiento del coma hepático, se administra por sonda, en dosis elevadas, con el objeto de disminuir la formación de amonio por las bacterias intestinales. (7) Puede surgir insuficiencia renal grave en etapas finales de la insuficiencia hepática y, por tal razón, el tratamiento con neomicina debe ser vigilado con el máximo cuidado y se le interrumpirá en caso de surgir signos de ototoxicidad o mayor daño a los riñones.

El espectro antibacteriano comprende: gramnegativos como *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus vulgaris*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *N. Meningitidis*, *v. Cholerae* y *Bordetella pertusis*. y grampositivos como, *D. Anthracis*, *C. Dipheteriae*, *Listeria*, *Borrelia*, *Leptospira*, *M tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, y *Streptococcus Faecalis*, *Streptococcus pyogenes* del grupo A y *Streptococcus viridians*. (7)(11)

### **Farmacocinética**

La farmacocinética de la neomicina es la de los aminoglucósidos en general (ver farmacocinética de aminoglucósidos). Alrededor del 97% del fármaco administrado por vía oral es eliminado sin modificaciones en las heces; una dosis oral de 3 g produce un nivel sérico máximo de solo 1 a 4 µg/mL. Una dosis intramuscular de 1g produce un nivel sérico máximo de 20µg/mL. A diferencia de otros aminoglucósidos solo 50% de la dosis I.M. es excretada sin modificaciones. La vida media es de 2 horas. **(16)**

#### **1.7.6.1.5 NETILMICINA (NETICIN®, NETROMICINA®) (22)**

### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

La *netilmicina* es el último aminoglucósido que se ha distribuido en el mercado. Es semejante a la gentamicina y a la tobramicina en sus propiedades farmacocinéticas y posología. Su actividad es amplia contra bacilos gramnegativos aerobios. A semejanza de la amikacina, no es metabolizada por la mayor parte de las enzimas inactivadoras de aminoglucósidos y puede tener acción contra bacterias que son resistentes a la gentamicina. Su modo de acción y espectro bacteriano es similar a la gentamicina, podría aventajarla con algunas cepas resistentes, pero en los trabajos consultados hay disparidad de criterios acerca de esta actividad superior o no frente a *Pseudomonas* enterobacterias y *Serratia*.

**infecciones contra gramnegativos.** La netilmicina es un antibacteriano útil en el tratamiento de infecciones graves por Enterobacteriaceae y otros bacilos gramnegativos aerobios, sensibles. Se ha demostrado que es eficaz contra algunos gérmenes patógenos resistentes a gentamicina, excepto los enterococos. **(11)**

### **Farmacocinética**

La farmacocinética de la amikacina es la de los aminoglucósidos en general (ver farmacocinética de aminoglucósidos).

**1.7.6.1.6 TOBRAMICINA (EYEBREX®(22), OBRY®, TOBREX® (25))****Indicaciones y actividad antibacteriana**

Las indicaciones para utilizar tobramicina son esencialmente iguales a las que privan para la gentamicina. La actividad superior de la tobramicina contra *Pseudomonas aeruginosa* tal vez la vuelvan conveniente en el tratamiento de bacteriemia, osteomielitis y neumonía debidas a especies de *Pseudomonas*. Casi siempre ha de utilizarse, junto con una penicilina antipseudomónica, aztreonam o ceftazidima.

A diferencia de la gentamicina, la tobramicina posee escasa actividad en combinación con la penicilina contra enterococos. La tobramicina es ineficaz contra micobacterias aunque casi todos los demás aminoglucósidos son activos contra dichos microorganismos. **(11)**

El espectro de acción de la tobramicina es similar al de gentamicina. Actúa contra las principales bacterias gramnegativas como son *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Providencia*, *Citrobacter*. Se destaca su buena actividad contra *Pseudomonas* y estafilococo dorado. No actúa contra enterococos, salvo cuando se administra junto con penicilina. **(7)**

**Farmacocinética**

La farmacocinética de la tobramicina es la de los aminoglucósidos en general (ver farmacocinética de aminoglucósidos). La inyección intramuscular de 1 mg/kg da una concentración plasmática máxima de unos 4µg/mL. La eliminación esta alterada en la insuficiencia renal. **(16)**

## 1.7.6.2 AMINOGLUCÓSIDOS DEL GRUPO II

### 1.7.6.2.1 AMINOSIDINA

Es un antibacteriano descubierto por los laboratorios de investigación de Farmitalia. Procede del *Streptomyces chrestomyceticus* y *fradiae*, variedad *itálicas*. Por sus características químicas pertenece al grupo de los aminoglucósidos. Por sus propiedades y su estructura es similar a la paromomicina, pero con la diferencia de que es posible emplearlo por vía inyectable en forma de sulfato de aminosidina. (7)

#### Indicaciones y actividad antibacteriana

Ejerce sobre las bacterias un efecto bacteriostático y bactericida, según el microorganismo y la dosis empleada. Actúa contra gramnegativos, *Klebsiella*, *Escherichia coli* y también cocos grampositivos, en especial estafilococos. Obra, asimismo, contra la *Entamoeba histolytica*. Tiene resistencia cruzada con otros antibióticos de este grupo, sobre todo con la neomicina. (7)

#### Farmacocinética

La farmacocinética de la aminosidina es la de los aminoglucósidos en general (ver farmacocinética de aminoglucósidos). Por vía oral se absorbe escasamente. Con administración intramuscular se observan niveles hemáticos eficientes. Se elimina por vía urinaria en un 60%, con elevada concentración. (7)

### 1.7.6.2.2 DIBEKACINA

Es un derivado semisintético de la kanamicina, desarrollado por Umezawa mediante estudio del mecanismo de la resistencia de las bacterias. Se propuso obtener un nuevo antibiótico invulnerable a la acción enzimática de determinadas bacterias.

#### Indicaciones y actividad antibacteriana

Es activo contra cepas de estafilococos, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Serrana* y *Haemophilus*. En estudios seriados con muchas cepas aisladas de procesos clínicos, se ha

mostrado muy activo incluso contra cepas resistentes a otros aminoglucósidos. Su empleo clínico se extiende a infecciones provocadas por microorganismos sensibles en distintas áreas corporales.

### **Farmacocinética**

La farmacocinética de la dibekacina es la de los aminoglucósidos en general (ver farmacocinética de aminoglucósidos). La vida media del fármaco en personas sanas es de 2,1 horas, pero en pacientes con falla renal es de 27 horas y de 54 horas en pacientes sometidos a hemodiálisis. Se difunde bien en los tejidos infectados. (7)

#### **1.7.6.2.2 KANAMICINA** (Disponible en E.U. como KANTREX®) (11)

La kanamicina fue aislada del *Streptomyces kanamyceticus* por el investigador japonés Umezawa, en 1956. Contiene tres componentes denominados kanamicina A, B, C, pero la proporción del específico comercial es del 98% de kanamicina A. Se expende en forma de sulfato de kanamicina A, con un peso molecular de 484.

### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

Son pocas las indicaciones para el uso parenteral de la kanamicina:

**Tuberculosis.** Se la ha utilizado para tratar la tuberculosis en combinación con otros fármacos eficaces. La terapéutica antifimica dura largo tiempo y entraña la administración de grandes dosis totales del fármaco, y con ello surge el peligro de ototoxicidad y nefrotoxicidad; por tal razón, la kanamicina debe administrarse sólo en la terapéutica de pacientes con microorganismos resistentes a los medicamentos de uso más común. (Hardman)

**Coma hepático.** La kanamicina se ingiere como tratamiento coadyuvante en casos de coma hepático. El efecto en las bacterias intestinales quizá no sea sostenido a pesar de que se proporcionen dosis de kanamicina de esa magnitud. (11)(18)

Debido a su toxicidad, mayor a la del resto de los fármacos de este grupo, se ha suspendido el uso de kanamicina. (39)



### **Farmacocinética**

La farmacocinética de la kanamicina es la de los aminoglucósidos en general (ver farmacocinética de aminoglucósidos). La inyección intramuscular de 0.5 g permite alcanzar niveles eficaces del fármaco, que van declinando lentamente hasta 8-12 horas después de su aplicación. Las inyecciones se aplican con este intervalo. Es posible utilizar la vía intravenosa en casos muy graves, ya fuere en inyección directa o en perfusión venosa gota a gota. La vía venosa directa provee elevadas concentraciones séricas. La difusión a pleura y articulaciones es del 15-30% del nivel sérico. Hay excreción por bilis pero principalmente por vía renal, la cual filtra del 50 al 80% del total. Las deficiencias de la función renal retardan considerablemente la excreción. Por lo tanto, es un antibiótico que no debe darse en caso de insuficiencia renal, porque provoca ototoxicidad. Se lo administrará con precaución en pacientes oligúricos, diabéticos, cardíacos, ancianos o en lactantes de menos de 2 semanas. (7)

#### **1.7.6.2.2 PARAMOMICINA**

La paramomicina fue descubierta por Coffey y col, quienes trabajan en los laboratorios de Parke Davis. Se extrajo del *Streptomyces rimosus*, variedad *paromycinus*. Su fórmula química es semejante a la de la neomicina B. (7)

### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

La paramomicina es activa contra *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella* y *Shigella*. Tiene acción contra el estafilococo. Se destaca su eficacia contra *Entamoeba histolytica* y también *Trichomonas vaginalis*

**Amebiasis intestinal.** La amebiasis intestinal es tratada con dosis algo menores: 20 mg/kg y por día, que representan para un adulto 1,5 g diarios, el cual se reparte cada 6-8 horas. La duración de la terapia es de 5 días. La paramomicina se utiliza también en el preoperatorio de abdomen para reducir la flora intestinal. En el adulto se emplean 500 mg cada 6 horas durante 4 días. En pediatría, 35 mg/kg y por día. (11)

**Coma hepático.** También puede usarse para esterilización intestinal en el coma hepático, en dosis altas equivalentes a 6 g diarios.(11)

### Farmacocinética

La farmacocinética de la paramomicina es la de los aminoglucósidos en general (ver farmacocinética de aminoglucósidos). El empleo de paromomicina únicamente por vía oral se debe a la posibilidad de los efectos tóxicos cuando se aplica en forma parenteral. La vía oral permite una absorción mínima que carece de importancia clínica. (7)

#### 1.7.6.2.6 SISOMICINA

La sisomicina fue aislada en 1970, en cultivos de *Micromonospora inyoensis*, de muestras de tierra recogidas del Parque Forestal de Inyo, en California. Es un trabajo de investigación conjunta de Schering Corp. de EE.UU. y de Bayer AG de Alemania. Su estructura química se relaciona con el complejo G de la gentamicina. (7)

### Indicaciones y actividad antibacteriana

Su modo de acción es similar al de otros aminoglucósidos: provoca la inhibición de la síntesis proteica. El espectro bacteriano comprende microorganismos gramnegativos y grampositivos, con acción similar a gentamicina, pero más activo contra *Proteus mirabilis*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Serratia*. También, como la gentamicina, actúa contra grampositivos y tiene acción sinérgica con la penicilina cuando se aplica al enterococo. No actúa contra los anaerobios *Bacteroides* y *Clostridium*. El empleo simultáneo de **sisomicina** con **ampicilina** desarrolla efecto sinérgico frente a cepas de *Serratias*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*. El tratamiento combinado con **carbenicilina** es de efecto favorable frente a *Pseudomonas Aeruginosa*. Es más activa cuando el pH del medio es alcalino, hecho interesante cuando se tratan infecciones urinarias.

El empleo clínico se ha realizado en patología séptica en distintas áreas tanto en el adulto como en el niño, considerándose satisfactorio el rendimiento y la tolerancia. Pero es necesario destacar el ajuste de dosis según el peso, la edad y la función renal, como también vigilar la diuresis. (7)

### Farmacocinética

La farmacocinética de la sisomicina es la de los aminoglucósidos en general (ver farmacocinética de aminoglucósidos).

### 1.7.6.3 AMINOGLUCÓSIDOS DEL GRUPO III

#### 1.7.6.3.1 ESPECTINOMICINA

##### Indicaciones y actividad antibacteriana

La espectinomicina fue aislada en 1961 del *Streptomyces spectabilis* y *S. flavopersicus* por Laboratorio Upjohn. (7)

La espectinomicina inhibe en forma selectiva la síntesis proteínica en bacterias gramnegativas. Se liga a la unidad ribosómica 30S y actúa en ella. Su acción posee semejanza a la de los aminoglucósidos; sin embargo la espectinomicina, no es bactericida ni causa "lectura equivocada" de los polirribonucleotidos. (11)

Si bien este aminoglucósido actúa contra distintas bacterias, especialmente gramnegativas, éstas adquieren resistencia con facilidad, por lo que su indicación está restringida a la blenorragia del hombre y la mujer. Por otra parte, es una indicación precisa para tratar al paciente con gonorrea causada por cepas resistentes a fármacos de primera elección. No obstante, debe conocerse que se han descrito cepas de gonococos resistentes a espectinomicina. (7)(11)

Las recomendaciones más recientes de los Centres for Disease Control and Prevention para el tratamiento de infecciones gonocócicas no complicadas recomiendan a la espectinomicina como una alternativa para pacientes que no toleran los betalactámicos y las quinolonas o que son alérgicos a ellos. (11)

##### Farmacocinética

La espectinomicina se absorbe rápidamente después de inyección intramuscular. La aplicación intramuscular produce concentraciones altas en suero sanguíneo, que se atenúan en las horas siguientes. No se liga a las albúminas y se elimina por vía renal con una elevada concentración, superior 90 veces a la del suero sanguíneo. La penetración en líquido cefalorraquídeo es posible en casos de meninges inflamadas. La vida media en sangre es de 2.5 horas, pero en la insuficiencia renal se prolonga en razón inversa al clearance de la creatinina. La aplicación intramuscular de 2 g en el hombre y 4 g en la mujer logra curaciones en el 90% de los casos. Toda la dosis administrada se recupera en la orín al término de 48 h. (7)(11)

#### 1.7.6.4 Farmacocinética de aminoglucósidos

**Absorción.** Por ser sustancias intensamente básicas (pKa 7.5-8), al pH de estómago y del intestino delgado están muy ionizadas, por lo que su absorción es casi nula; pero pueden ser absorbidos si hay ulceraciones. Solo en pacientes con insuficiencia renal grave, la administración por vía oral puede llegar a producir concentraciones plasmáticas detectables, aunque no suelen ser suficientes para el tratamiento de infecciones sistémicas. Menos de 1% de las veces se absorbe después de la ingestión o de la aplicación rectal. Sin embargo, la ingestión por tiempo duradero o la administración rectal pueden hacer que se acumulen los aminoglucósidos hasta llegar a concentraciones tóxicas en personas con insuficiencia renal. La instilación de estos fármacos en cavidades corporales con superficies serosas puede estimular su absorción rápida y toxicidad inesperada, como sería bloqueo neuromuscular. En forma semejante, la intoxicación puede aparecer si se aplican en forma local por periodos largos, en grandes heridas, quemaduras o úlceras cutáneas, en particular si hay insuficiencia renal. Después de recibir una inyección intramuscular, los aminoglucósidos son bien absorbidos, dando concentraciones máximas en la sangre en 30-90 minutos y son semejantes a las observadas 30 min. después de haber terminado el goteo intravenoso de una dosis igual en un lapso de 30 min. En sujetos en estado crítico y, sobre todo, en quienes se encuentran en choque, puede disminuir la absorción del compuesto desde sitios de aplicación intramuscular por el riego sanguíneo deficiente. Sólo 10%, aproximadamente, de los medicamentos absorbidos se fijan a las proteínas plasmáticas. **(11)(18)(20)**

**Distribución.** Los aminoglucósidos, por su naturaleza polar, son excluidos en gran medida de casi todas las células de sistema nervioso central y ojo. Excepto la estreptomina. Las concentraciones de aminoglucósidos en secreciones y tejidos son pequeñas. No atraviesan la barrera hematoencefálica, pero sí la barrera placentaria, pudiendo alcanzar concentraciones tóxicas en el líquido amniótico y en el feto. Se detectan cifras altas únicamente en la corteza renal, y en la endolinfa y perilinfa del oído interno; ello puede contribuir a su nefrotoxicidad y ototoxicidad. Las concentraciones en bilis se acercan a 30% de las detectadas en plasma. Es poca la penetración en las secreciones respiratorias. La difusión en los líquidos pleural y sinovial es relativamente lenta, pero después de administración repetida se pueden alcanzar concentraciones próximas a las del plasma. La inflamación incrementa la penetración de los aminoglucósidos en cavidades peritoneal y pericárdica. Las cifras de aminoglucósidos LCR que se obtienen con su administración parenteral por lo regular son subterapéuticas. En animales de experimentación y seres humanos, las concentraciones en LCR son menores de 10% de las correspondientes al plasma en ausencia de inflamación; dicha cifra puede llegar a 25% en casos de meningitis.

Por tal motivo, las cifras alcanzadas son inadecuadas en el tratamiento de meningitis por bacilos gramnegativos en adultos. Los resultados terapéuticos de la administración sistémica de aminoglucósidos en neonatos con meningitis no indican beneficio adicional con el uso de las vías intrarraquídea o intraarticular, tal vez por la inmadurez de la barrera hematoencefálica. La penetración de aminoglucósidos en líquidos del ojo es tan insignificante que la terapéutica eficaz de la endoftalmitis bacteriana obliga a la inyección periorcular e intraocular de los fármacos. **(11)(18)**

**Eliminación.** Los aminoglucósidos se excretan casi por completo mediante filtración glomerular y se alcanzan concentraciones de 50 a 200 µg/ml en la orina. Una fracción grande de la dosis parenteral se excreta intacta en las primeras 24 h, y la mayor parte de ella aparece en las primeras 12 h. Se excretan en un 60 a 100% por filtración glomerular, 1% por secreción tubular y < 1% en heces y saliva. A pesar de ser poco absorbidos por vía oral o rectal (< 1%), en pacientes con falla renal pueden acumularse y alcanzar niveles tóxicos en sangre. La eliminación de los aminoglucósidos por la leche materna, con excepción de la amikacina, es escasa. Las vidas medias plasmáticas de los aminoglucósidos son semejantes y varían de 2 a 3 horas en individuos con función renal normal, mientras que la vida media tisular puede alcanzar una 700 horas. Los aminoglucósidos son eliminados del organismo por hemodiálisis o diálisis peritoneal. La diálisis peritoneal es menos eficaz que la hemodiálisis para eliminar los aminoglucósidos. Las velocidades de excreción son de 5 a 10 mL/min con respecto a los medicamentos de esta categoría, pero son muy variables. **(11)(16)(20)(39)**

## 1.7.7 Vías de administración y dosis

Tabla 1-25 Vías de administración y dosis de los Aminoglucósidos (16)(24)(26)(37)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Amikacina	Infecciones nosocomiales	---	IM o IV 15 mg/kg/día divididos en dosis c/8 a 12 hrs. o I.V. sin exceder los 1.5 g/día. infecciones no complicadas de vías urinarias 250 mg IM o IV 2 veces al día.	---	Niños. IM 15 mg/kg/día divididos en dosis c/8 a 12 hrs. o I.V. Neonatos. 10 mg/kg IM o venoclisis, seguidos de 7.5 mg/kg c/12 hrs, sin exceder los 1.5 g/día.
	Endocarditis estreptocócica, asociada con betalactámicos	---	IM 10 mg/kg (máximo 0.5 g) c/12 horas por 2 semanas con penicilina.	---	---
Estreptomicina	Endocarditis enterocócica, asociada con beta-lactámicos	---	1 g IM c/12 horas durante 2 semanas; después 500 mg por vía IM c/12 horas durante 4 semanas con penicilina.	---	---
	Tuberculosis causada por Mycobacterium tuberculosis, asociada con otros antituberculosos.	---	1g IM diario por 2 a 3 meses, después 1g 2 o 3 veces a la semana. Máximo, 2g/día.	---	Niños. 20 a 40 mg/kg IM diarios en dosis divididas, sin exceder 1g/día.
	Tularemia causada por Francisella tularensis	---	IM 1 a 2 g/día en dosis divididas por 7 a 14 días.	---	---
	Peste causada por Yersinia pestis	---	IM, 2 a 4 g/día divididos en 2 a 4 dosis. Mínimo durante 3 días.	---	Niños. 30 mg/kg IM diarios en dosis divididas, por 10 días.

**Tabla 1-25 Vías de administración y dosis de los Aminoglucósidos (16)(24)(26)(37)**

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Gentamicina	Infecciones graves causadas por microorganismos susceptibles	---	IM o IV 1 a 1.7 mg/kg c/8 h por 7 a 10 días. O para adultos con peso mayor a 60 kg, 3mg/kg/día en 3 dosis iguales durante 7 a 10 días.	---	Niños, IM o IV 2 a 2.5 mg/kg c/8 hrs. por 7 a 10 días. Infantes, 2.5 mg/kg c/8 a 16 h rs. por 7 a 10 días. Prematuros o neonatos de más de 1 semana de edad, 2.5 mg/kg c/12 a 24 hrs. por 7 a 10 días.
Neomicina	Diarrea infecciosa causada por E. Coli enteropatógena	PO. 50 mg/kg/día, en 4 dosis fraccionadas por 2 a 3 días.	---	PO. Niños, 50 a 100 mg/kg/día, en dosis divididas c/ 4 a 6 hrs. por 2 a 3 días.	---
	Supresión de bacterias intestinales en el preoperatorio	1g PO c/hora por 4 dosis, después 1g c/4 horas para un equilibrio de 24 horas. Antes del tx se dara un catártico salino.	---	Niños, 40 a 100 mg/kg/día, PO en dosis divididas c/ 4 a 6 hrs. por 2 a 3 días. Antes de la primera dosis se dará un catártico salino.	---
	Tratamiento auxiliar en el coma hepatico	4 a 12 g/día PO dividido en 4 dosis, por 5 a 6 días.	---	Niños, 50 a 100 mg/kg/día, PO en dosis divididas c/ 6 hrs. por 5 a 6 días.	---
	Hipercolesterolemia	350 mg PO, 4 veces por día.	---	---	---

Tabla 1-25 Vías de administración y dosis de los Aminoglucósidos (16)(24)(26)(37)

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Netilmicina	Infecciones sistémicas graves	---	IM o IV, 1.3 a 2.2 mg/kg c/8 hrs o 2 a 3.25 mg/kg c/12 hrs por 7 a 14 días. La dosis máxima es de 7.5 mg/kg/día.	---	Niños mayores de 12 años, misma dosis de adulto. Niños de 6 semanas a 12 años, IM o IV, 1.8 a 2.7 mg/kg c/8 hrs o 2.7 a 4 mg/kg c/12 hrs por 7 a 14 días. (Handbook) Neonatos de menos de 6 semanas, 2 a 3.25 mg/kg c/12 hrs por 7 a 14 días
Tobramicina	Infecciones por microorganismos sensibles	---	IM o IV, 3 a 6 mg/kg/día en dosis divididas c/8 a 12 hrs. Durante un período de 7 a 10 días. Infecciones que ponen en peligro la vida hasta 5mg/kg/día divididos en 3 a 4 dosis iguales.	---	IM o IV, Niños > de 5 años, 2 a 2.5 mg/kg c/8 hrs. Niños < de 5 años, 2.5 mg/kg c/8 a 16 hrs. Neonatos > de 7 días y con un peso mayor de 2 kg, 2.5 mg/kg c/8 hrs. Neonatos > de 7 días y con un peso de 1.2 a 2 kg, 2.5 mg/kg c/8 a 12 hrs Neonatos con un peso menor de 1 kg, 3.5 mg/kg c/24 hrs.
Kanamicina	Infecciones por microorganismos sensibles	---	IV, 5 mg/kg c/8 hrs o 7.5 mg/kg c/12 hrs por 7 a 10 días. Máximo, 1.5g/día. IM, 3.75 mg/kg c/6 hrs, 5 mg/kg c/8 hrs o 7.5 mg/kg c/12 hrs por 7 a 10 días. Máximo, 1.5g/día.	---	Niños, misma dosis que el adulto. Neonatos, 15 mg/kg/día IM o IV en dosis divididas c/12 hrs.



<b>Tabla 1-25 Vías de administración y dosis de los Aminoglucósidos (16)(24)(26)(37)</b>					
<b>Fármaco</b>	<b>Indicación</b>	<b>Dosis</b>			
		<b>Adulto</b>		<b>Niños</b>	
		<b>Vía Oral</b>	<b>Vía parenteral</b>	<b>Vía Oral</b>	<b>Vía parenteral</b>
	Supresión de bacterias intestinales en el preoperatorio	1g PO c/hora por 4 dosis, después 1g c/6 hrs. Por 36 a 72 hrs.	---	---	---
	Tratamiento auxiliar en el coma hepático.	8 a 12 g/día PO dividido en 4 dosis.	---	---	---

## 1.7.8 Reacciones adversas y efectos tóxicos

Tabla 1-26 Reacciones adversas a Aminoglucósidos (24)(26)(37)

Fármaco	Reacciones adversas					
	Hemáticas	G.I.	Otícas	Hepáticas	G.U.	Otros
Amikacina	Eosinofilia	---	Toxicidad coclear	Elevación pasajera de enzimas hepáticas.	Nefrotoxicidad	Bloqueo neuromuscular
Estreptomycin	Anemia aplásica, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia, púrpura, eosinofilia, linfocitosis, leucocitosis	Estomatitis, náusea y vómito.	Toxicidad vestibular	Necrosis hepática aguda. Elevación pasajera de enzimas hepáticas	Nefrotoxicidad	Erupciones maculopapulares pruriginosas, urticaria, dermatitis exfoliativa, dermatitis de contacto, eritema tóxico con pústulas foliculares generalizadas, edema angioncurótico de párpados y labios, erupción del tipo eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson
Gentamicina	Eosinofilia	---	Toxicidad vestibular	Elevación pasajera de enzimas hepáticas.	Nefrotoxicidad	Bloqueo neuromuscular, urticaria y erupciones maculopapulares con fiebre y eosinofilia.
Netilmicina	Eosinofilia	---	Toxicidad coclear	Aumento de fosfatasas alcalinas	Nefrotoxicidad	Bloqueo neuromuscular
Neomicina	Eosinofilia	Vómitos y diarrea, alteración de la microflora intestinal	Toxicidad coclear	Elevación pasajera de enzimas hepáticas	Nefrotoxicidad	Bloqueo neuromuscular, urticaria y erupciones maculopapulares con fiebre y eosinofilia, dermatitis de contacto
Tobramicina	Eosinofilia	---	Toxicidad coclear.	Elevación pasajera	Nefrotoxicidad	Bloqueo neuromuscular.

Tabla 1-26 Reacciones adversas a Aminoglucósidos (24)(26)(37)

Fármaco	Reacciones adversas					
	Hemáticas	G.I.	Oícas	Hepáticas	G.U.	Otros
			toxicidad vestibular	de enzimas hepáticas		urticaria y erupciones maculopapulares con fiebre y eosinofilia

**Bloqueo neuromuscular.** Aunque se observa con poca frecuencia, puede ser grave. Se relaciona directamente con las dosis altas. Se observa casi exclusivamente como resultado de una irrigación peritoneal o administración I.V. rápida. Se potencia en pacientes con hipokalemia, hipermagnesemia, enfermedades neuromusculares, miastenia gravis o cuando se utiliza concomitantemente con medicamentos curarizantes. La administración de calcio I.V. y neostigmina, contribuyen a revertir el cuadro con rapidez. **(16)** El mecanismo del bloqueo consiste tanto en la inhibición de la liberación de acetilcolina a nivel presináptico como en el bloqueo de receptores colinérgicos postsinápticos. A nivel presináptico parece que los aminoglucósidos compiten con el  $Ca^{++}$  por sus sitios de unión, evitando su participación en la liberación de acetilcolina. Esto explica el hecho de que el bloqueo sea antagonizable por calcio y también, aunque en menor grado, por neostigmina. Es, sin embargo, potenciado por los fármacos bloqueantes de placa motriz, por el magnesio y por la toxina botulínica. así como en pacientes con miastenia grave. **(20)(39)** En una revisión de 83 publicaciones de parálisis muscular duradera, se señaló que una de las causas más frecuentes era el uso de **neomicina**. El orden decreciente de capacidad para producir bloqueo es: **neomicina kanamicina, amikacina, gentamicina y tobramicina. (11)**

**Dermatológicas.** Las reacciones cutáneas alérgicas constituyen un efecto secundario poco frecuente relacionado con la administración intravenosa de estos fármacos aminoglucósidos. Entre el 1 y el 3% de pacientes pueden presentar urticaria y erupciones maculopapulares con fiebre y eosinofilia tras la administración de **gentamicina, tobramicina y netilmicina**. Existe un elevado riesgo de reacción cruzada alérgica en pacientes con hipersensibilidad a otros aminoglucósidos sobre todo a la **neomicina** tópica. Con el uso tanto de neomicina como **estreptomicina** se han reportado erupciones alérgicas. Con una incidencia del 10% se ha descrito dermatitis de contacto tras la aplicación de neomicina tópica. Las reacciones cutáneas a la **estreptomicina** incluyen erupciones maculopapulares pruriginosas (3-6%), urticaria (0,3%), dermatitis exfoliativa, dermatitis de contacto, eritema tóxico con pústulas foliculares generalizadas, edema

angioncurótico de párpados y labios, erupción del tipo eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. **(27)(31)**

**Gastrointestinales.** Los efectos gastrointestinales indeseables, tales como vómitos y diarrea, se han asociado con el uso de **neomicina** oral. La administración oral prolongada de estos fármaco a dosis de hasta 12 g/día se ha asociado como causa del síndrome de malabsorción reversible. Las manifestaciones clínicas incluyen esteatorrea y pérdida de peso. Tras la administración oral de **neomicina** puede producirse una alteración de la microflora intestinal, lo que lleva a la sobreproducción de bacterias resistentes al fármaco. Se ha reportado la aparición de enterocolitis por estafilococos severa en pacientes tratados prequirúrgicamente con neomicina oral. **(27)** Con la administración de **estreptomicina** puede producirse estomatitis, así como náuseas y vómitos. **(31)**

**Hemáticas.** La eosinofilia es relativamente común con todos los aminoglucósidos. **(Remington)** Muy raramente se han observado discrasias sanguíneas. Las reacciones hematológicas asociadas con la administración de **estreptomicina** incluyen anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia, púrpura, eosinofilia, linfocitosis, leucocitosis (como parte de una reacción por hipersensibilidad). **(27)(31)**

**Hepáticas.** En pacientes tratados con aminoglucósidos, se ha descrito raramente (menos del 1%) una elevación pasajera de enzimas hepáticas (normalmente SGOT y fosfatasa alcalinas), especialmente con **gentamicina y tobramicina**. Un informe cita un aumento de fosfatasa alcalinas en el 43 % de pacientes tratados con **netilmicina**. Con **estreptomicina** se han descrito casos de necrosis hepática aguda. **(27)(31)**

**Hipersensibilidad.** Se manifiesta principalmente como erupciones, fiebre y discrasias sanguíneas, se presentan en el 5 al 10% de los receptores. **(16)**

**Nefrotoxicidad.** La toxicidad renal de los aminoglucósidos es un cuadro reversible que habitualmente aparece varios días después de comenzar el tratamiento y cuya gravedad aumenta con rapidez. Se observa en 5 a 20% de los pacientes tratados con aminoglucósidos. Se relaciona directamente con la cantidad del fármaco administrado (dosis altas y tratamientos prolongados). Estos fármacos se acumulan en la corteza renal donde

inducen cambios morfológicos. La lesión más importante se produce en las células del túbulo renal proximal. También se producen lesiones en el glomérulo. La entrada del aminoglucósido a la célula epitelial utiliza un mecanismo saturable dosis dependiente, por lo que la administración fraccionada o en infusión continua resultan más nefrotóxicas que la dosis diaria única. Se manifiesta por disminución de la capacidad de concentración, proteinuria, cilindruria y reducción del filtrado glomerular. Se produce aumento de creatinemia, hipokalemia, hipocalcemia e hipofosfatemia. **(20)(31)(38)(39)**

La infusión continua es más nefrotóxica que las dosis intermitentes, y ésta más que la dosis diaria única. La nefrotoxicidad habitualmente es reversible al suspender el tratamiento. Los factores que se asocian a mayor riesgo de toxicidad son: edad avanzada, sexo femenino, insuficiencia hepaticística o renal previa, hipotensión arterial, administración concomitante de otros fármacos nefrotóxicos tales como: furosemida, cis-platino, ciclosporina, ácido etacrínico, cefalotina, vancomicina, anfotericina B). **(20)(31)(38)** Cuando exista falla renal de cualquier grado, deberá ser monitorizados los niveles séricos de creatinina y el aminoglucósido, para ajustar las dosis del medicamento. **(39)**

Se ha estipulado claramente que no todos los aminoglucósidos poseen la misma capacidad nefrotóxica. Entre los de más común empleo, el orden de mayor a menor grado de toxicidad es: **neomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina y netilmicina**. Aunque está probado que la gentamicina es más tóxica que la tobramicina, en pacientes sin factores de riesgo y en tratamientos con dosis no elevadas y no prolongadas no esta justificada la utilización de tobramicina. **(31)**

**Ototoxicidad.** La ototoxicidad es uno de los efectos más importantes de los aminoglucósidos. Esta afectación puede ser de dos tipos: lesión coclear (auditivo) o lesión vestibular. **(27)** Se presenta en 0,5 a 5% de los pacientes tratados con aminoglucósidos. **(20)**

El mecanismo de entrada de los aminoglucósidos a las células del oído interno depende de la dosis. Los aminoglucósidos alcanzan concentraciones muy altas en la perilinfa y endolinfa del oído interno, donde la semivida se prolonga hasta 10-12 horas. Así una vez que alcanzan una determinada concentración en la sangre, pasan a los líquidos laberínticos, llegando al órgano de Corti (situado en la cóclea) y a los epitelios neurosensoriales del laberinto posterior (máculas y crestas), donde ejercen su actividad destructiva. La lesión celular ocurre por efecto directo del aminoglucósido sobre la membrana celular y sobre la membrana mitocondrial. Otro factor patogenético de vital importancia es la permanencia del fármaco en el medio interno: cuanto más tiempo persista y a una mayor concentración,

mayor será el efecto nocivo del mismo. La acumulación en el órgano coclear sería mayor cuando la administración del fármaco es continua, en relación con la discontinua. **(11)(20)(40)**

En los primeros estadios el deterioro puede ser reversible, pero a menudo se torna irreversible si no se suspende la medicación. El primer síntoma clínico de toxicidad coclear es la pérdida de la percepción auditiva de los sonidos de alta frecuencia (tinnitus de tono agudo). Puede persistir después de algunos días o semanas de haber interrumpido el tratamiento. En el caso de toxicidad vestibular, uno o dos días antes de que comience la disfunción laberíntica, puede haber cefalea moderadamente intensa y, tal vez surja una etapa aguda en que aparecen náusea, vómito y dificultad para conservar el equilibrio, cuadro que persiste durante una a dos semanas. **(11)(16)**

Existen factores que pueden incrementar el efecto ototóxico, los más importantes podrían ser: dosis diaria y duración prolongada del tratamiento, administración concomitante de otros ototóxicos (p.ej. Ácido etacrínico, furosemida, vancomicina o anfotericina B), insuficiencia renal previa, función audiovestibular previamente anormal, edad avanzada, sepsis, deshidratación, hipertermia, tratamientos previos con aminoglucósidos. **(31)(39)**

La diferencia más importante entre los aminoglucósidos en cuanto a sus efectos ototóxicos, es que son selectivos en causar disfunciones vestibulares o cocleares. La **gentamicina** y **estreptomicina** provocan mayor toxicidad vestibular que coclear, en tanto que la **amikacina**, **kanamicina** y **neomicina** afectan la función del nervio auditivo. La **tobramicina** afecta a ambas ramas por igual. La **netilmicina**, por otra parte, causa más disfunción auditiva que vestibular. **(11)(20)(27)(40)** La toxicidad coclear de la neomicina es tan grave que excluye su uso generalizado. **(38)**

Varios estudios realizados a gran escala han estimado la incidencia de ototoxicidad en un 2% para gentamicina, un 1% para tobramicina y un 2% para netilmicina. **(27)** Los estudios iniciales en animales de laboratorio y seres humanos sugirieron que la **netilmicina** es menos tóxica que otros aminoglucósidos. **(11)** En animales, la **gentamicina** lesiona por igual a ambos órganos, mientras que la tobramicina resulta sensiblemente menos vestibulotóxica. Estas variantes se deben al grado de penetración y concentración en la perilinfa, en función de las características físico-químicas de cada droga.

**Otras. Embarazo.** La mayoría de los aminoglucósidos pertenecen a la categoría C de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica, es decir, que existen estudios que constatan el riesgo fetal. Sin embargo, siempre deberá valorarse el

potencial beneficio para el binomio madre-hijo al momento de prescribirse, principalmente la **estreptomycin** en el tratamiento de tuberculosis materna. (39)

La administración de aminoglucósidos a mujeres a finales del embarazo puede hacer que se acumulen los compuestos en plasma fetal y líquido amniótico. La **estreptomycin** causa pérdida auditiva en hijos de mujeres que la recibieron durante el embarazo. No se cuenta con datos suficientes respecto a los demás aminoglucósidos y por ello se recomienda utilizarlos con cautela en el embarazo y sólo por indicaciones clínicas de gran importancia, al no contar con otras alternativas idóneas. (11)

### 1.7.9 Interacciones farmacológicas

Fármaco	Interacción con	Efecto
Amikacina Estreptomycin Gentamicina Kanamycin Neomicina Netilmicin Tobramycin	Betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas)	El anillo betalactámico reacciona con el grupo amino de los aminoglucósidos y los inactiva in vitro, también puede ocurrir in vivo si el paciente padece insuficiencia renal.
	Fármacos nefrotóxicos: metoxiflurano, anfotericina B, Vancomycin, cisplatino, ciclosporina, Cefaloridina, cefalotina.	Dichos fármacos aumentan la nefrotoxicidad.
	Acido etacrínico	Aumenta el riesgo de ototoxicidad.
	Anestésicos generales (metoxiflurano, enflurano), bloqueadores musculares (succinilcolina, tubocurarina)	Puede potenciar el bloqueo neuromuscular.
	Dimenhidrinato	Puede enmascarar síntomas de ototoxicidad.
	Diuréticos de ASA IV (ej. furosemida)	Aumento de la ototoxicidad y nefrotoxicidad
	Neomicina Kanamycin	Anticoagulantes orales
Neomicina	Digoxina, Espironolactona	La neomicina reduce la absorción de dichos fármacos.
	Metotrexato	La neomicina reduce la absorción y la biodisponibilidad del metotrexato.

## 1.8 MACRÓLIDOS

### 1.8.1 Historia

El término macrólido abarca varios antibacterianos caracterizados en su estructura por un anillo lactónico macrocíclico, de donde deriva el nombre y al que se unen diversos desoxiazúcares. **(7)(20)**

Los macrólidos fueron descubiertos en 1942 por Garder y Chain cuando describieron la picromicina, primer antibacteriano de este grupo. **(35)** Pero no fue hasta diez años más tarde cuando McGuire et al., a partir de los productos metabólicos de una cepa del hongo *Streptomyces erythreus*, obtenida originalmente de una muestra de tierra recolectada en la isla Panay, del archipiélago de las Filipinas, logran obtener la eritromicina que será el antibacteriano tipo del grupo. **(7)(11)(35)(38)**

Existen 37 miembros conocidos de esta clase pero solo la eritromicina y sus derivados han sido ampliamente utilizados. En 1991 se aprobaron otros dos macrólidos, la **claritromicina** y la **azitromicina**, que son químicamente similares al macrólido con anillo de 14 miembros que es la eritromicina. **(16)**

La irrupción experimental, clínica y comercial de nuevos derivados macrólidos con ventajas apreciables con relación a la eritromicina acrecienta el interés de estos fármacos.

### 1.8.2 Mecanismo de acción y actividad antibacteriana

Los macrólidos inhiben la síntesis de proteínas de las bacterias por unirse al sitio P en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Actualmente se acepta que los macrólidos del grupo de la eritromicina bloquean el proceso de translocación del peptidil-ARNt en el ribosoma, mientras que los del grupo de la espiramicina inhiben la formación del enlace peptídico previo al proceso de translocación. Estas diferencias en el mecanismo de acción se explican por la existencia de diferentes sitios de fijación: la proteína L22, a la que se une la eritromicina y la proteína L27, que es el lugar de fijación para los macrólidos del grupo de la espiramicina. Ambas proteínas forman parte de la compleja estructura de la subunidad 50S del ribosoma, constituida por dos moléculas de ARN y 33 proteínas diferentes. **(11)(20)**

Se ha demostrado que la eritromicina interfiere en la unión del cloranfenicol que también



actúa en dicho sitio. No se ligan al fármaco algunos microorganismos resistentes con cambios mutacionales en sus componentes de dicha subunidad ribosómica. Las bacterias grampositivas acumulan unas 100 veces más eritromicina que los microorganismos gramnegativos. Los gérmenes son mucho más permeables a la forma no ionizada del fármaco y este hecho hace que se explique la mayor acción antibacteriana que se observa a pH alcalino. **(11)**

El efecto de los macrólidos puede ser bactericida o bacteriostático, dependiendo de la especie bacteriana sobre la que actúen., hay que tener en cuenta que los macrólidos se caracterizan por requerir de 2-4 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) para conseguir la concentración mínima bactericida (CMB) y que esta concentración debe mantenerse el tiempo suficiente ya que el efecto bactericida es tiempo-dependiente. **(20)**

### 1.8.3 Resistencia bacteriana

El desarrollo de resistencia bacteriana contra los macrólidos es poco común, pero puede aparecer por:

- I) Alteración en la proteína simple ribosómica 50S del receptor. Este tipo de resistencia se produce en un solo paso, y se ha demostrado en *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pyogenes* y *E. Coli*; probablemente ocurre también en *Staphylococcus aureus*.
- II) Alteración mediada por plásmido (o sea, metilación de la fracción adenina) en el ARN ribosómico 50S. Esta modificación reduce la fijación del antibacteriano a la subunidad ribosómica. Se ha demostrado este mecanismo en *S. Aureus* y probablemente exista en *Streptococcus pyogenes* y *Enterococcus faecalis*.
- III) Inactivación enzimática por esterasas y fosforilasas bacterianas. En cepas de *E. Coli* se ha identificado una esterasa capaz de hidrilar el anillo lactónico de los macrólidos de 14 átomos.
- IV) Disminución de la permeabilidad de la envoltura celular. **(20)(38)**

Muchas bacterias gramnegativas (enterobacterias) son intrínsecamente resistentes a la eritromicina debido a la dificultad de este antibacteriano, una base débil, para atravesar la membrana externa de la pared bacteriana. Sin embargo, la administración oral de eritromicina produce concentraciones elevadas de este fármaco en la luz intestinal, reduciendo de forma significativa la flora aerobia gramnegativa. **(20)**

#### 1.8.4 Clasificación

Desde un punto de vista químico pueden considerarse tres grupos de macrólidos:

<b>Anillo lactónico de 14 átomos</b>	<b>Anillo lactónico de 15 átomos</b>	<b>Anillo lactónico de 16 átomos</b>
<b>Eritromicina</b> Oleandomicina <b>Roxitromicina</b> <b>Claritromicina</b> Dinitromicina Fluritromicina	<b>Azitromicina</b>	<b>Espiramicina</b> Josamicina Diacetilmidecamicina Rokitamicina

Estas diferencias químicas justifican las peculiaridades farmacológicas y bacteriológicas de los distintos preparados. (20)

## 1.8.4.1 AMINOGLUCOSIDOS CON ANILLO LACTÓNICO DE 14 ÁTOMOS

**1.8.4.1.1 ERITROMICINA** (BESTOCIN®, LAURITRAN®, LEDERPAX®, PROCEPHAL®, ILOSONE®) (22)

### Indicaciones y actividad antibacteriana

Extensas investigaciones de la aplicación clínica de la eritromicina han mostrado su utilidad en diversas infecciones. pero solamente en unas cuantas sigue siendo el fármaco preferido.

**Infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*.** La eritromicina (dosis orales de 500 mg cuatro veces al día o si no se tolera por vía oral, entonces por vía intravenosa) acorta la duración de la fiebre por *M. pneumoniae*. Además acelera la velocidad de "limpieza" de los campos pulmonares indicadas por radiografías de tórax. La tetraciclina posee la misma eficacia.

**Enfermedad de los legionarios.** La eritromicina se recomienda actualmente para tratar la neumonía causada por *L. pneumoniae*, *L. micdadei* y otras especies de *Legionella*, a pesar de que son muy prometedores en este sentido otros macrólidos y quinolonas.

**Infecciones por *Clamidia*.** Estas se tratan eficazmente con cualquiera de los macrólidos. Durante el embarazo, se recomienda la eritromicina base a razón de 500 mg cuatro veces al día, durante siete días, como terapéutica de primera elección en infecciones urogenitales por clamydias. También se le prefiere en neumonía por clamydias en lactantes, y en la oftalmía del neonato (50 mg/kg/día en cuatro porciones, durante 10 a 14 días) porque en este grupo de pacientes están contraindicadas las tetraciclinas. *Clamidia pneumoniae* causa neumonía y al parecer reacciona al tratamiento con 500 mg de eritromicina orales cada seis horas durante 14 días, o 250 mg también ingeridos cada seis horas durante 21 días. Sin embargo, si no están contraindicadas, las tetraciclinas pueden ser fármacos más útiles. Los regímenes posológicos de éstas son iguales que los de la eritromicina. Son escasos los datos clínicos, pero la claritromicina y la azitromicina también deben ser eficaces.

**Difteria.** La eritromicina es muy eficaz para erradicar el estado de portador agudo o crónico de bacilos diftéricos. Hay que recordar que la eritromicina u otro antibacteriano no altera el curso de una infección aguda por bacilo diftérico o con peligro de complicaciones.

**Tos ferina.** La eritromicina es el fármaco más indicado para tratar infecciones por *Bordetella pertussis* y para profilaxia después de la exposición de todos los miembros de una familia y otros contactos íntimos. Si se administra en el comienzo de la evolución de la tos ferina, la eritromicina puede acortar la duración del cuadro clínico. El fármaco ejerce poca influencia en la enfermedad una vez que se alcanzó la etapa paroxística si bien puede eliminar los microorganismos de la nasofaringe. Es importante obtener material nasofaríngeo para cultivo en toda persona con tos ferina que no mejore con eritromicina porque se han señalado casos de resistencia al antibacteriano.

**Infecciones por estreptococos.** La faringitis, escarlatina y las erisipelas producidas por *Streptococcus pyogenes* involucran con los macrólidos. En niños que recibieron estolato de eritromicina, se observaron cifras mayores de erradicación de estreptococos y menos efectos adversos que los que recibieron el etilsuccinato. El tratamiento con eritromicina al parecer produce una tasa de curación casi igual a la que se obtiene con penicilina G. La neumonía por neumococos reacciona a la ingestión de 250 a 500 mg de eritromicina cada seis horas. Por tal razón, la eritromicina es una alternativa útil en el tratamiento de infecciones por estreptococos en sujetos alérgicos a la penicilina. Sin embargo, las cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina y, sobre todo, las cepas que muestran este fenómeno en alto grado también lo son a la eritromicina. Es probable que las cepas en cuestión muestren también resistencia cruzada a claritromicina y azitromicina.

**Infecciones por estafilococos.** La eritromicina es un compuesto alternativo para tratar infecciones relativamente menores causadas por *Staphylococcus aureus* sensible o resistente a penicilinas. Sin embargo, la aparición de un número importante de cepas resistentes a la eritromicina limita su utilidad. Al contar con las penicilinas resistentes a la penicilinasasa, con las cefalosporinas y las quinolonas, ha disminuido de modo impresionante la necesidad de utilizar eritromicina para combatir enfermedad estafilocócica grave.

**Infecciones por Campylobacter.** Se ha demostrado que la ingestión de 250 a 500 mg de eritromicina cuatro veces al día durante siete días acelera la erradicación de *Campylobacter jejuni* de las heces, en el tratamiento de la gastroenteritis causada por él, y también la terapéutica temprana en niños aminora la duración de los síntomas. La disponibilidad de las quinolonas que son muy activas contra especies de *Campylobacter* y otros patógenos entéricos ha aminorado en grado notable la necesidad de eritromicina para combatir dicha enfermedad en adultos.

**Tétanos.** La ingestión de 500 mg de eritromicina cada seis horas durante 10 días puede erradicar a *Clostridium tetani* en personas con tétanos, y que son alérgicas a la penicilina.

**Sífilis.** La eritromicina se ha utilizado satisfactoriamente para el tratamiento de la sífilis temprana en individuos alérgicos a la penicilina, pero se recomiendan las tetraciclinas como alternativa en individuos alérgicos a este último; y durante el embarazo se recomienda desensibilizar a la penicilina a la gestantes.

**Gonorrea.** En el tratamiento de la uretritis gonocócica, se han utilizado el estolato y la eritromicina base. Sin embargo, la tasa de recidiva se acerca a 25% después de ingerir 9 g en un lapso de cuatro días, cifra inaceptablemente alta para uso común.

**Infecciones por mycobacterias atípicas.** Se ha recomendado que todo régimen con varios fármacos para tratar infección diseminada por el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) en sujetos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) incluya eritromicina o azitromicina. No se recomienda ninguno de los dos medicamentos para la profilaxia o como único fármaco contra infecciones por MAC debido a la aparición de cepas resistentes. **(11)**

La eritromicina tiene un espectro relativamente amplio de actividad que se superpone a la actividad de la penicilina. El fármaco es más eficaz contra bacilos y cocos grampositivos tales como enterococos, estreptococos hemolíticos del grupo A, neumococos y *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*. Actúa también contra bacilos gramnegativos: *Haemophilus influenzae*, *Legionella* y *Bordetella pertussis*. Actúa además contra cocos gramnegativos, como gonococo (*Neisseria gonorrhoeae*) y meningococo (*Neisseria meningitidis*) y algunas cepas de *H. Influenzae*. El fármaco es sensible contra cepas de estafilococos sensibles y resistentes a la penicilina. Por otra parte, se destaca la actividad demostrada por la eritromicina contra micoplasmas, clamydias, *Treponema pallidum* y rickettsias, estas acciones la ubican en el denominado grupo de "amplio espectro", aunque muestra baja actividad contra algunas bacterias productoras de enfermedades importantes del grupo de los gramnegativos.

La resistencia bacteriana adquirida por el estafilococo o el estreptococo se hace con relativa rapidez cuando su empleo es masivo en una determinada región. Asimismo, es evidente el aumento de resistencia del neumococo en determinados centros hospitalarios donde se emplea profusamente. Los enterococos son resistentes. **(7)(16)**

## **Farmacocinética**

**Absorción.** La eritromicina base se absorbe de manera incompleta aunque adecuada en la porción inferior del intestino delgado (duodeno y yeyuno); es inactivada por ácido gástrico, y por ello su presentación es en tabletas con capa entérica o cápsulas que contienen gránulos recubiertos también con capa entérica que se disuelven en duodeno. Se han elaborado ésteres de eritromicina base (como estearato, estolato, etilsuccinato o propionato) para mejorar la estabilidad en medio ácido y facilitar la absorción. El estearato de eritromicina se inactiva más lentamente en el estómago y se disocia en el duodeno, liberando la base activa que es posteriormente absorbida. El etilsuccinato y el estolato son menos susceptibles al ácido que el estearato. **(20)(38)**

La eritromicina para la administración I.V. se utiliza en forma de gluceptato o lactobionato, sales más solubles en agua. La vía I.M. es muy dolorosa, por lo que para la vía parenteral solo se usa la vía I.V. **(20)**

**Distribución.** La eritromicina se difunde fácilmente en líquidos intracelulares y puede lograrse actividad antibacteriana en casi todos los sitios, excepto cerebro y LCR; penetra en líquido prostático y en él las concentraciones que alcanza son de 40%, aproximadamente de las correspondientes al plasma. Las cantidades en el exudado del oído medio llegan sólo a 50% de las cifras en suero y de este modo pueden ser demasiado pequeñas en el tratamiento de la otitis media. La eritromicina tiende a ser retenida más tiempo en el hígado y el bazo que en la sangre. La unión a proteínas es de 70 a 80% en el caso de la eritromicina base e incluso mayor, es decir, 96%, con el estolato. La eritromicina atraviesa la barrera placentaria y las concentraciones de ella en el plasma fetal son de 5 a 20% de las correspondientes a la circulación de la gestante. Las cifras en la leche materna también son importantes, donde alcanza concentraciones de aproximadamente el 50% de la plasmática. **(11)(20)(38)**

**Eliminación.** Solamente 2 a 5% de la eritromicina oral se excreta en la forma activa en orina; la cifra anterior es de 12 a 15% después de goteo intravenoso. El antibacteriano se concentra en hígado, donde es parcialmente metabolizado por desmetilación; y es excretado en su forma activa en bilis. Parcialmente puede reabsorberse en el intestino eliminándose por heces en gran proporción. La vida media plasmática de la eritromicina es de 1.6 h, en promedio. Algunos señalamientos sugieren prolongación de la vida media en individuos con anuria, pero no se recomienda sistemáticamente disminuir la dosis en personas en insuficiencia renal. El fármaco no es eliminado en cantidades importantes por diálisis peritoneal o hemodiálisis habitual. **(11)(20)**

#### 1.8.4.1.2 ROXITROMICINA (CROLIX®, KENSODIC®, RULID®)(22)

##### Indicaciones y actividad antibacteriana

La acción antibacteriana, similar a la de otros macrólidos, la realiza por enlace a fracciones de los ribosomas bacterianos inhibiendo la síntesis proteica. Su acción es esencialmente bacteriostática, pero puede transformarse en bactericida con determinados microorganismos. Los microorganismos grampositivos son muy sensibles, especialmente *Streptococcus pneumoniae* con una CMI de 0.01-0.05 µg/mL, *Streptococcus pyogenes*, 0.10 µg/mL, *B. anthracis*, 0.025 µg/mL, *Listeria monocytogenes*, 0.3 µg/mL. La actividad contra *Staphylococcus aureus* varía de 0.6 a 1.2 µg/mL, mientras otras cepas son inconstantemente sensibles. Tampoco actúa contra estreptococo grupo D. Los microorganismos gramnegativos sensibles son *Legionella*, *Bordetella pertussis* y *Campylobacter*. Son resistentes in vitro las enterobacterias y *Pseudomonas*. Es inconstantemente sensible *Haemophilus influenzae*. Los cocos gramnegativos como *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis* y *Branhamella catarrhalis* se incluyen en el espectro de acción de este fármaco. Las bacterias anaerobias, como bacilos grampositivos tipo *Clostridium*, son atacadas por la acción de la roxitromicina. La sensibilidad de *Chlamydia psittaci*, *C. pneumoniae* y *C. trachomatis* merece una mención especial, como también la de *Mycoplasma pneumoniae* y *M. urealyticum*, microorganismos de ubicación intracelular. Se destacan también los estudios que demuestran una acción protectora contra *Toxoplasma gondii* en infección experimental del ratón. (7)

##### Farmacocinética

La administración oral de 150 mg dos veces por día produce niveles en el plasma de 3.2 mg/L, al cabo de tres horas, suficiente para la mayoría de los microorganismos mencionados como sensibles. La unión a las proteínas es muy alta y su vida media plasmática es de 10 a 12 horas, lo cual permite administrar 150 mg cada 12 horas, o también una sola dosis de 300 mg en las 24 horas. La acumulación de roxitromicina por penetración intracelular es una cualidad destacable para la erradicación de bacterias con esta ubicación. Además, la penetración tisular es particularmente alta en el tracto respiratorio y genital, lo cual le confiere especial indicación en las infecciones de estas áreas orgánicas. En las secreciones bronquiales la concentración es de 5.68 µg/mL después de 2 horas de administrada. Alcanza altas concentraciones en el tejido periodontal. La eliminación de la roxitromicina se realiza especialmente por heces (53%) y muy poco por orina (7%), mientras que un 13% se elimina en forma de gas carbónico. (7)

### 1.8.4.1.3 CLARITROMICINA (ADEL®, CLATROCIN®, GERVAKEN®, KLARICID®, MABICROL®) (22)

La Claritromicina es un nuevo macrólido descubierto por Taisho Pharmaceutical Company y desarrollado en colaboración con Abbott Laboratories, que se diferencia químicamente de la eritromicina por mediación del anillo macrólido en posición 6-hidroxi. (7)

#### **Indicaciones y actividad antibacteriana**

La claritromicina es una alternativa de la eritromicina para el tratamiento de:

#### **Faringitis estreptocócica**

#### **Infecciones respiratorias extrahospitalarias**

#### **Infecciones de la piel y los tejidos blandos**

#### **Sinusitis aguda (16)**

**Infecciones por Micobacterias atípicas.** La claritromicina también se ha utilizado con aminociclina para tratar *Mycobacterium leprae* en la lepra lepromatosa.

**Otras infecciones.** Se ha señalado algunos buenos resultados con la claritromicina y la azitromicina en el tratamiento de la encefalitis por toxoplasmosis y en la diarrea por *Cryptosporidium*, que constituye un problema en personas con SIDA., también se ha usado la claritromicina en regímenes por combinación contra infección por *H. pylori* que guarda relación con la ulceropatía péptica.(11)

Los microorganismos grampositivos son inhibidos con bajas concentraciones *Streptococcus pyogenes* y *S. pneumoniae*, con CMI de 0.015 µg/mL; *Streptococcus viridans*, con 0.03, mientras que *Staphylococcus aureus* y *Listeria monocytogenes* requieren una concentración de 0.25-0.5 µg/mL. Los microorganismos gramnegativos como *Bordetella pertussis* son muy sensible con 0.008-0.06 µg/mL, *Moraxella catarrhalis*, *Branhamella catarrhalis* con 0.03-0.25, *Legionella pneumophila* con 0.12-0.25, *Haemophilus influenzae* es poco sensible in vitro, pero en el suero humano, actuando sinérgicamente con su metabolito 14-hidroxigenado, alcanza a 1 µg/mL. No son sensibles enterobacterias y *Pseudomonas*. Las bacterias *Clamidia trachomatis*, *C. psittaci* y *C. pneumoniae* son muy sensibles: 0.002-0.008 µg/mL, como también *Mycoplasma pneumoniae* con una CMI de 0.004-0.125 µg/mL. (7)(16)



### **Farmacocinética**

**Absorción.** La claritromicina oral se absorbe rápidamente de tubo digestivo, pero su biodisponibilidad disminuye de 50 a 55% por el metabolismo rápido de "primer paso". Una a dos horas después de administrar el fármaco, se alcanzan cifras máximas. Los alimentos retrasan la absorción del medicamento, pero no modifican su magnitud. Las concentraciones máximas "en equilibrio" en plasma son de 2 a 3 µg/mL después de dos horas de recibir un régimen de 500 mg cada 12 h. **(11)(16)**

**Distribución.** Penetra bien en los tejidos y las células, incluidos lo macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares. Después de la absorción, la claritromicina pasa por un metabolismo rápido de primer paso hasta que se produce su metabolito activo, 1 4-hidroxiclaritromicina. Ambos medicamentos se distribuyen de manera amplia en todo el cuerpo y alcanzan concentraciones intracelulares altas. Según algunos señalamientos, las cifras en el líquido del oído medio son mayores a las séricas simultánea de la claritromicina y del metabolito activo. La unión de proteínas a la claritromicina varía de 40 a 70% y depende de la concentración. **(11)(16)**

**Eliminación.** La claritromicina también es eliminada por mecanismos renales y extrarrenales. Es metabolizada en el hígado hasta generar varios metabolitos y el más importante es el 14-hidroxi, por la cantidad generada y su acción biológica notable. La intensidad del metabolismo al parecer es saturable y quizás explique la farmacocinética no lineal con dosis mayores. La vida media de la claritromicina y de la 14-hidroxiclaritromicina es de 3 a 7 horas, y de 5 a 9 horas, respectivamente, aunque después de la dosis de mayor tamaño se observa la prolongación de este parámetro. La cantidad de claritromicina intacta que se excreta por la orina varía de 20 a 40% según las dosis administradas y la presentación (tableta en comparación con suspensión oral). **(11)(16)** En la orina, se excreta 10 a 15% adicionales de la dosis en la forma de 14-hidroxiclaritromicina. La farmacocinética de la claritromicina se altera en individuos con disfunción hepática o renal, pero no se necesita ajustar las dosis salvo que la persona tenga grave disfunción renal (depuración de creatinina menor de 30 mL/min). **(11)**

## 1.8.4.2 AMINOGLUCOSIDOS CON ANILLO LACTÓNICO DE 15 ÁTOMOS

### 1.8.4.2.1 AZITROMICINA (AZITROCIN®, CRONOPEN®) (22)

#### Indicaciones y actividad antibacteriana

La azitromicina es un nuevo macrólido alternativo a la eritromicina que tiene un espectro de actividad similar, por lo común es menos activa que la eritromicina contra grampositivos (especies estreptococos y enterococos) y es más activa que la eritromicina contra *Haemophilus influenzae* y algunos bacilos gramnegativos aerobios. La azitromicina es muy activa contra *M. Catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, especies de *Chlamydia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *L. Pneumophila*, *B. Burgdorferi*, especies de *Fusobacterium* y *N. Gonorrhoeae*. La azitromicina posee una actividad superior a otros macrólidos sobre algunos protozoos como *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* y especies de *Plasmodium*. (11)(16)(18)(20)

La azitromicina sirve como alternativa de la eritromicina en pacientes con intolerancia gastrointestinal a esta última, o en infecciones graves donde es más activa la azitromicina. Puede resultar particularmente útil en la neumonía extrahospitalaria. (38) Las infecciones por clamydias se tratan eficazmente con cualquiera de los macrólidos. Se recomienda en forma específica la azitromicina en vez de la doxiciclina en personas con infecciones uretrales, endocervicales, rectales o epididimarias no complicadas. La mayor utilidad de la azitromicina se logra gracias a un mejor cumplimiento de las órdenes terapéuticas por un régimen de una sola dosis. (11)

Actualmente el fármaco está siendo evaluado con resultados promisorios para el tratamiento de algunas infecciones difíciles de tratar en pacientes con SIDA (p.ej., infecciones diseminadas por *Mycobacterium avium*, encefalitis por *Toxoplasma* y criptosporidiosis). (16)(38)

#### Farmacocinética

**Absorción.** La azitromicina debe ser administrada por lo menos una hora antes o 2 horas después de las comidas, porque los alimentos disminuyen la biodisponibilidad (disminuye 43%). La azitromicina se absorbe con rapidez y se distribuye de manera amplia en todo el cuerpo excepto en líquido cefalorraquídeo. (11)(16)

**Distribución.** Su capacidad de penetración pulmonar ha sido demostrada experimental y clínicamente, mediante el dosaje del fármaco en los macrófagos alveolares del líquido obtenido por aspiración bronquial. Se ha dosado también la penetración en la cavidad del seno maxilar, mediante punción y aspiración del contenido, en sinusitis aguda y crónica, con una demostración de su presencia varios días después de suspendida la medicación. La azitromicina es concentrada en los fagocitos y los fibroblastos. Los fibroblastos tisulares actúan como el "depósito" natural del medicamento in vivo y se logra fácilmente su transferencia a los fagocitos. Es particularmente interesante el transporte realizado por los fagocitos, que convergen hacia el sitio de la infección cuando el proceso exige una respuesta celular, demostrado en infecciones experimentales del oído medio. La unión con proteínas es pequeña (51 %) y al parecer depende de la concentración y disminuye conforme aumentan las cifras. La concentración plasmática máxima después de una dosis inicial de 500 mg es de 0.4 µg/mL, aproximadamente. Si después de la dosis inicial, se administran 250 mg una vez al día, durante cuatro días, la concentración máxima de equilibrio estable es de 0.24 µg/mL. **(7)(11)(16)**

**Eliminación.** No se ha dilucidado a fondo la biotransformación exacta de la azitromicina; ésta pasa por una fase de metabolismo hepático moderado hasta generar metabolitos inactivos, pero la excreción por la bilis constituye el mecanismo principal de eliminación. Solo se recupera un 6.5% del medicamento intacto en la orina. Su vida media es de 68 horas, mucho más prolongada que la de cualquier otro macrólido. **(11)(16)**

### 1.8.4.3 AMINOGLUCOSIDOS CON ANILLO LACTÓNICO DE 16 ÁTOMOS

#### 1.8.4.3.1 ESPIRAMICINA (PROVAMICINA®, RODOGYL®) (22)

##### Indicaciones y actividad antibacteriana

La espiramicina esta indicada en las infecciones debidas a bacterias sensibles, principalmente en oído, nariz y garganta, bronco pulmonares, boca, piel, hueso y genitales, toxoplasmosis en mujeres embarazadas. Así también es indicada en la profilaxis de meningitis meningocócica cuando la rifampicina está contraindicada. La espiramicina no se usa para el tratamiento de meningitis meningocócica, se recomienda para la profilaxis en los pacientes después de terapia curativa y antes de que se reincorporen a la vida normal, y en aquellos sujetos expuestos a secreciones orofaríngeas de los pacientes.

Entre las especies bacterianas que generalmente son susceptibles se encuentran: *estreptococos*, *estafilococos susceptibles a la meticilina*, *Rhodococcus equi*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacte pylori*, *Corynebacterium dipheteriae*, *Moraxella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella*, *Clamydia*, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii* *Eubacterium* y *Actinomyces*. (22)

##### Farmacocinética

La absorción de la espiramicina es rápida (vida media de absorción: 20 minutos), pero incompleta. No se modifica por la ingestión de alimentos. La vida media sérica es de 8 horas. Su unión a proteínas es baja (aprox. 10%). La difusión es buena en saliva y tejidos pulmonares, amígdalas, senos infectados, hueso. La espiramicina no penetra al LCR. Se excreta en la leche materna. La espiramicina se inactiva lentamente en el hígado. Sus metabolitos son desconocidos. Solo el 10% de la dosis administrada se encuentra en orina. La excreción biliar es marcada, esta presente en cantidades significativas en la heces. (22)

## 1.8.5 Vías de administración y dosis

Las formas comerciales varían químicamente en las presentaciones por vía oral e intravenosa. Hay preparaciones farmacéuticas con estolato y estearato de eritromicina, eritromicina base, etilsuccinato, laurilsulfato y lactobionato de eritromicina.

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Eritromicina	Infecciones moderadas de vías respiratorias causadas por <i>H. Influenzae</i> , <i>S. Pyogenes</i> o <i>S. Pneumoniae</i>	PO. 250 a 500 mg (eritromicina base) en dosis divididas por 10 días.	---	PO. 250 a 500 mg (eritromicina base) en dosis divididas por 10 días.	---
	Infecciones moderadas de piel y tejidos causadas por <i>S. Pyogenes</i> o <i>Staphylococcus aureus</i>	PO 250 mg (eritromicina base) c/6 hrs o 500 mg c/12 hrs por 10 días. Máximo 4 g/día.	---	PO 250 a 500 mg (eritromicina base) o 20 a 50 mg/kg/día en dosis divididas por 10 días. Máximo 4 g/día.	---
	Neumonía en neonatos	---	---	---	Neonatos 50 mg(base)/kg/di a I.V. en dosis divididas por 21 días.
	Infecciones causadas por <i>C. Trachomatis</i> .	PO 500mg (base) c/6 hrs. Por 7 días o 250 mg(base) c/6 hrs. por 14 días.	---	---	---
	Sífilis primaria	PO 20 a 40 g(base) en dosis divididas durante un período de 10 a 15 días.	---	---	---

Tabla 1-29 Vías de administración y dosis de los Macrólidos (16)(22)(37)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
	Infección de los legionarios	PO 1 a 4 g(base)/día en dosis divididas por un periodo de 10 a 14 días.	I.V. 1 a 4 g(base)/día en dosis divididas por un periodo de 10 a 14 días.	---	---
	Difteria	PO 500mg (base) c/6 hrs. Por 10 días.	I.V. 500mg (base) c/6 hrs. Por 10 días.	PO 500mg (base) c/6 hrs. Por 10 días.	I.V. 500mg (base) c/6 hrs. Por 10 días.
Claritromicina	Faringitis por <i>Streptococcus pyogenes</i> .	PO 250mg c/12 hrs. Por 10 días	---	PO 15 mg/kg/día en dosis divididas c/12 hrs. Por 10 días	---
	Sinusitis causada por <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> o <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	PO 500mg c/12 hrs. por 14 días. O 1g c/24 horas por 14 días.	---	PO 15mg/kg/día en dosis divididas c/12 hrs. Por 10 días	---
	Bronquitis crónica causada por <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> o <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	PO 250 a 500mg c/12 hrs. por 7 a 14 días. O 1g c/24 horas por 7 días.	---	PO 15mg/kg/día en dosis divididas c/12 hrs. Por 10 días.	---
	Infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por <i>S. Aureus</i> o <i>S. Pyogenes</i> . Y Neumonía causada por <i>Mycoplasma pneumoniae</i> o <i>s. Pneumoniae</i>	PO 250mg c/12 hrs. por 7 a 14 días.	---	PO 15mg/kg/día en dosis divididas c/12 hrs. Por 10 días.	---
	Úlcera duodenal causada por <i>Helicobacter pylori</i>	PO 500mg c/8 hrs. por 14 días con omeprazol.	---	---	---

Tabla 1-29 Vías de administración y dosis de los Macrólidos (16)(22)(37)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
	Infecciones causada por <i>Mycobacterium avium</i> en pacientes con VIH.	PO 500mg c/12 hrs. por 7 a 14 días.	---	PO 7.5 mg/kg c/12 hrs.	---
Azitromicina	Neumonía, otitis media, faringitis, infecciones no complicadas de piel y tejidos.	PO 500mg el primer día seguidos por 250 mg por día por un total de 1.5g.	---	Niños de 12 años con faringitis, 12 mg/kg, como dosi diaria, durante 5 días (no exceder 500 mg/día).	---
	Chancroide causado por <i>Haemophilus ducreyi</i> ; faringitis gonocócica, uretritis, cervicitis, u otras infecciones causadas por <i>Chlamydia trachomatis</i> .	PO 1g como dosis única.	---	Niños de 8 años o menos, que pesen 45 kg con infecciones por <i>C. Trachomatis</i> 1g como dosis única.	---
	Uretritis o cervicitis causada por <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	PO 2g como dosis única.	---	---	---
	Infecciones causada por <i>Mycobacterium avium</i> en pacientes con VIH	PO 1.2g una vez por semana.	---	---	---

**Tabla 1-29 Vías de administración y dosis de los Macrólidos (16)(22)(37)**

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Espiramicina	infecciones en oído, nariz y garganta, bronco pulmonares, boca, piel, hueso y genitales, toxoplasmosis en mujeres embarazadas	PO, 4 a 6 comprimidos de 1.5 millones de U.I. por día en 2 a 3 dosis.	---	PO, 150,000 a 300,000 U.I./kg/día en 2 o 3 dosis.	---
	Profilaxis de meningitis meningocócica	PO, 3 millones de U.I. c/12 horas.	---	PO 750,000 U.I./kg/día c/12 hrs durante 5 días.	---



### 1.8.6 Reacciones adversas

Este grupo de antibacterianos se caracteriza por su escasa toxicidad, siendo uno de los más seguros en la terapéutica. (20)

Fármaco	Reacciones adversas a macrólidos				
	Hepáticas	G.I.	S.N.C.	G.U.	Otros
Eritromicina	Hepatitis colestásica. colestasis, infiltración periportal.	Dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o diarrea. Candidiasis oral, colitis pseudomembranosa por desarrollo de <i>Clostridium difficile</i> .	Confusión, paranoia, alucinaciones visuales, miedo, pesadillas nocturnas	Candidiasis vaginal.	Hipersensibilidad Tromboflebitis.
Claritromicina	---	Dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o diarrea. Candidiasis oral, colitis pseudomembranosa.	Ansiedad, confusión, fatiga, insomnio, somnolencia, vértigo.	Candidiasis vaginal	Hipersensibilidad, arritmia ventricular,
Azitromicina	---	Dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o diarrea, colitis pseudomembranosa.	Somnolencia, fatiga, vértigo. (Handbook)	Candidiasis vaginal	Hipersensibilidad, Tinnitus, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.
Espiramicina	---	Dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o diarrea, colitis pseudomembranosa.	Parestesia transitoria.	---	Hipersensibilidad

**Gastrointestinales.** Tras la administración oral o parenteral de los macrólidos puede aparecer dolor abdominal, a veces muy intenso, en ocasiones acompañado por náuseas, vómitos y/o diarrea. Esta reacción parece ser mayor con los macrólidos que poseen anillo de 14 átomos. La incidencia de estos efectos relacionada con la claritromicina o la azitromicina es mucho menor que con la eritromicina, y los pacientes que no toleran esta última en general aceptan los nuevos macrólidos. Las sobreinfecciones son más frecuentes en los tractos gastrointestinal y vaginal, producidas *Candida* o bacilos gramnegativos. La colitis pseudomembranosa por desarrollo de *Clostridium difficile* es poco frecuente durante tratamientos con eritromicina, aunque es una posibilidad que hay que tener en cuenta dado que se han publicado casos de esta patología. El estolato de eritromicina ha sido implicado

en algunas publicaciones como responsable de producir estenosis pilórica hipertrófica administrado a lactantes. **(20)(31)(35)(38)**

**Hepáticas.** La hepatitis colestásica es el efecto adverso más notable; ésta es causada más bien por el estolato de eritromicina y sólo en infrecuentes ocasiones, por el etilsuccinato o el estearato. La enfermedad comienza entre el décimo y el vigésimo días del tratamiento y se caracteriza inicialmente por náusea, vómito y cólicos abdominales. Los síntomas comentados son seguidos poco después por **ictericia** que en ocasiones se acompaña de **fiebre, leucocitosis, eosinofilia** y mayor acción de las transaminasas en plasma. La biopsia de hígado señala colestasis, infiltración periportal por neutrófilos, linfocitos y eosinófilos, y a veces necrosis de los hepatocitos vecinos. Todas las manifestaciones suelen desaparecer luego de días de interrumpir la farmacoterapia y casi nunca se prolongan. La hepatotoxicidad prácticamente no aparece en niños. En consecuencia la FDA exige que todos los fabricantes de estos productos incluyan una aclaración en el prospecto del envase en cuanto a que deben tomarse precauciones en la administración de la eritromicina a los pacientes con deterioro de la función hepática. **(11)(20)(16)(35)(38)**

**Hipersensibilidad.** Se han descrito reacciones alérgicas que cursan con erupciones cutáneas, fiebre y eosinofilia, que desaparecen al suspender el tratamiento. **(20)(31)**

**Locales.** Por vía intravenosa la eritromicina puede producir tromboflebitis cuya incidencia es menor si se administra el fármaco diluido en 250ml y en infusión lenta (45-60min); por vía intramuscular no se administra pues provoca un dolor local muy intenso. **(20)(38)**

**Ototoxicidad.** La deficiencia auditiva transitoria (hipoacusia) es una complicación posible del tratamiento con eritromicina y se ha observado después de administran por vía intravenosa grandes dosis del gluceptato o del lactobionato (4 g/día) o de ingerir altas dosis del estolato, principalmente en paciente ancianos con insuficiencia renal. **(11)(20)(31)**

**Sistema nervioso.** Varios estudios han relacionado la eritromicina con alteraciones psiquiátricas tales como estados confusionales, paranoia, alucinaciones visuales, miedo, y pesadillas nocturnas. El comienzo de estos síntomas ocurre entre las 12 a las 48 horas del comienzo del tratamiento, con dosis habituales y cuando se suspende el tratamiento estos síntomas revierten en unos pocos días. **(31)**

### 1.8.7 Interacciones farmacológicas

Los macrólidos pueden producir interacciones con otros fármacos por reducir su metabolismo por el citocromo P-450 en el hígado. En este sentido son bien conocidas las interacciones de la eritromicina y la triacetiloleandomicina; ambos inducen la síntesis enzimática en el citocromo P-450 a nivel microsomal y, como consecuencia, son transformados por desmetilación y oxidación dando lugar a los metabolitos que forman complejos al unirse al hierro del citocromo P-450. Dicho complejo carece de actividad metabólica, quedando así reducida la biotransformación de aquellos fármacos cuyo metabolismo depende de este sistema. En consecuencia estos macrólidos disminuyen el aclaramiento de teofilina, carbamazepina, metilprednisolona, warfarina y ciclosporina, originando un incremento en la concentración plasmática de estos fármacos y por tanto, una mayor toxicidad.

Respecto a los restantes macrólidos, existen datos contradictorios en la literatura, pues mientras unos autores afirman que la espiramicina, la josamicina, la midecamicina y la roxitramicina no inhiben la actividad del citocromo P-450, otros demuestran lo contrario. Debe considerarse por tanto, la posible interacción de los macrólidos en general con los macrólidos descritos, esperando a tener más datos para llegar a conclusiones definitivas. **(20)**

Tabla 1-31 Interacciones farmacológicas de los Macrólidos (16)(18)(35)(37)		
Fármaco	Interacción con	Efecto
Eritromicina	Cloranfenicol, lincomicinas	Antagoniza los efectos de estos fármacos.
	Midazolam, triazolam	Incrementan los efectos farmacocinéticos de estos fármacos.
	Anticonceptivos orales	Fallo de anticoncepción
	Penicilinas	Interferencia con los efectos bactericidas de las penicilinas.
Eritromicina Claritromicina	Teofilina, cafeína, alfentanilo, anticoagulantes orales, ciclosporina, bilirrubina, metilprednisolona, carbamazepina, ácido valproico	Los metabolitos de eritromicina pueden inhibir a las enzimas citocromo P450 y aumentan las concentraciones plasmáticas de los fármacos citados.
	Aztemizole, cisapride, terfenadina	La administración simultánea incrementa el riesgo de cardiotoxicidad.
Claritromicina	Rifabutina, rifampicina	Decrece los niveles de claritromicina en sangre en más del 50%.
	Zidovudina	Decrece los niveles sanguíneos de zidovudina.
Azitromicina	Antiácidos de aluminio o magnesio.	Retrasan la absorción de azitromicina y disminuyen las concentraciones séricas máximas.
	Teofilina	Posible incremento de los niveles sanguíneos de teofilina.
	Triazolam	Posible decremento en la excreción y efecto terapéutico del Triazolam.
	Warfarina	Posible incremento de los efectos anticoagulantes de la warfarina.
Eritromicina Azitromicina	Ergotamina	Disminuye el metabolismo de ergotamina.
Eritromicina Claritromicina Azitromicina	Digoxina	Aumenta las concentraciones plasmáticas de la Digoxina por vía oral, incrementando su biodisponibilidad.

## 1.9 SULFONAMIDAS

### 1.9.1 Historia

El compuesto *p*-aminobencenosulfamida, que ahora se conoce como sulfanilamida, fue sintetizado desde 1908. Pero fue hasta 1932 cuando una firma alemana preparo un colorante rojo, 4-(4-sulfamifenilazo)-*m*-fenilenodiamina, y en 1935 Domagk director de investigación de la firma mencionada que colaboraba con Klarer y Mietzsch, se percató de que los colorantes azoicos sintéticos habían sido estudiados por su actividad contra estreptococos e inmediatamente comunicó los notables efectos curativos de este compuesto y lo denominó Prontosil. Observó, a muy breve plazo, que los ratones con infecciones estreptocócicas y de otro tipo eran protegidos por el Prontosil. En 1937 Ewins y Phillips, de Inglaterra, sintetizaron **sulfapiridina**, que fue la primera sulfonamida utilizada con buen éxito para combatir la neumonía. Luego siguieron el sulfatiazol, la sulfadiazina y una gran cantidad de otras sulfonamidas. (11)(20)

### 1.9.2 Relación estructura actividad farmacológica

Las sulfamidas fueron el primer grupo de compuestos antibacterianos sintéticos. Todas las sulfonamidas son amidas del ácido *p*-aminobenceno-sulfónico (sulfanilamida). Hay 3 características básicas necesarias para la acción antibacteriana: 1) Un anillo benceno con un grupo ácido sulfónico; 2) Un nitrógeno amida sobre el ácido sulfónico(SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), y 3) Un grupo amino (NH<sub>2</sub>) libre en posición *para*. La actividad de las sulfonamidas depende también de una carga negativa sobre el nitrógeno amida de modo que simule el anión carboxilato del ácido *p*-aminobenzoico. El grupo amino libre en la posición *para* es esencial y puede sustituirse solamente por radicales que se transformen in vivo en grupo amino libre. Las sustituciones en el radical sulfónido (SO<sub>2</sub>) no alteran la actividad bacteriostática sino que modifican las propiedades farmacocinéticas. (11)(20)(35)

### 1.9.3 Mecanismo de acción y actividad antibacteriana

Las sulfonamidas actúan sobre bacterias en crecimiento, inhibiendo la síntesis de ácido fólico, por lo que producen un efecto bacteriostático. Por su estructura análoga a la del ácido paraaminobenzoico (PABA), las sulfamidas inhiben competitivamente la incorporación de PABA a la pteridina para formar el ácido tetrahidropteroico; presentan gran afinidad por la tetrahidropteroico-sintetasa. La sulfonamida puede ser incorporada al dihidropteroato. La

presencia de PABA o timidina (producto final de síntesis que requiere ácido fólico) reduce la actividad antibacteriana, puesto que la acción inhibitoria es competitiva. El resultado último de esta alteración de la síntesis de ácido fólico es una disminución de nucleótidos con inhibición del crecimiento bacteriano. (7)(11)(20)

Los microorganismos sensibles sintetizan su propio ácido fólico; no son afectadas las bacterias que usan al ácido fólico preformado. La bacteriostasis inducida por las sulfonamidas es antagonizada en forma competitiva por PABA. Las sulfanidas no afectan las células de mamífero por este mecanismo porque necesitan ácido fólico preformado y no lo sintetizan. (11)

Se cree que también actúan inactivando otras enzimas como deshidrogenasa o carboxilasa produciendo una inhibición del metabolismo intermediario bacteriano. (20)

En términos generales, las sulfonamidas son activas frente a un amplio espectro de bacterias tanto grampositivas como gramnegativas así como frente a *Clamidia*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Mycobacterium leprae*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*. Las bacterias grampositivas por lo general sensibles a sulfonamidas incluyen *estreptococos del grupo A*, *Streptococcus viridans*, algunos *Streptococcus pneumoniae* y *Nocardia*. Las especies gramnegativas más sensibles son la *Neisseria*, bacterias entéricas tales como *E. Coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* y *Enterobacter*, *H. Influenzae* y *Bordetella pertussis*. Existe una gran variedad en la sensibilidad según las cepas y el grado de resistencia que hayan podido desarrollar, lo cual se manifiesta en forma de intervalos de concentración mínima inhibitoria (CMI) muy amplios. En la **Tabla 1-32**, se muestran algunas bacterias representativas y su intervalo de CMI. (11)(18)(20)(38)

<b>Tabla 1-32 Actividad antibacteriana in vitro de las Sulfonamidas</b>	
<b>Bacterias</b>	<b>Intervalo de CMI (µg/mL)</b>
<b>Grampositivas</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	8-64
<i>Streptococcus grupo A</i>	12.5
<i>Streptococcus viridans</i>	8.0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4-128
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.5-16
<i>Enterococcus faecalis</i>	25-250
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	25-75

<b>Tabla 1-32 Actividad antibacteriana in vitro de las Sulfonamidas</b>	
<b>Bacterias</b>	<b>Intervalo de CMI (µg/mL)</b>
<i>Listeria monocytogenes</i>	3-75
<i>Bacillus anthracis</i>	12-100
<b>Gramnegativas</b>	
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.25->100
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	4-32
<i>Haemophilus influenzae</i>	1-16
<i>Salmonella sp</i>	16-128
<i>Shigella sp</i>	2-32
<i>Klebsiella spp</i>	8-128
<i>Escherichia coli</i>	4-64
<i>Pseudomona aureoginosa</i>	>100-200
<i>Nocardia</i>	12.5
<i>Proteus mirabilis</i>	8-128
<b>Otros</b>	
<i>Nocardia asteroides</i>	2-16
<i>Clamidia trachomatis</i>	0.1

#### 1.9.4 Resistencia bacteriana

La resistencia a las sulfonamidas se presenta con cierta facilidad. De hecho, se observan entre un 20 y un 40 % de bacterias resistentes, incluyendo *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella* y *Streptococcus*. Cabe destacar el meningococo con más de un 80 % de cepas resistentes. Durante muchos años, las sulfonamidas se utilizaron con buenos resultados para combatir infecciones meningocócicas, pero en la actualidad la mayor parte de las cepas de *Neisseria meningitidis* de los grupos serológicos B y C, aisladas en Estados Unidos, y las del grupo A, identificadas en otros países, es resistente. Prevalece una situación similar con respecto a *Shigella*. Las cepas de *E. coli* aisladas de personas con infecciones de vías urinarias (adquiridas en la comunidad) suelen ser resistentes a las sulfonamidas, de manera que ya no constituyen los fármacos más indicados contra dichas infecciones. (11)(20)

Los microorganismos desarrollan resistencias por diferentes mecanismos: a) mutaciones cromosómicas espontáneas, b) transferencia de plásmidos (factor R).

En el primer caso resulta una superproducción de PABA (*Staphylococcus aureus*, *N. gonorrhoeae*) o un cambio estructural de la tetrahidropteroico-sintetasa reduciendo su afinidad por las sulfamidas (*E. coli*). Las resistencias por factores R son más frecuentes que las anteriores sobre todo las que se deben a una disminución de la permeabilidad celular a las sulfamidas y a la producción de enzimas resistentes a la acción de estos fármacos. Muchas veces ocurren simultáneamente varios de estos mecanismos. La resistencia no es cruzada con otros fármacos antiinfecciosos aunque si entre las diferentes sulfamidas. (20)

### 1.9.5 Clasificación

Del gran número de sulfamidas existente, sólo unas pocas son utilizadas hoy en la práctica médica. Es frecuente clasificarlas según sus características farmacocinéticas, las cuales condicionan en gran medida su uso:

<b>Tabla 1-33 Clasificación de las Sulfonamidas</b>			
<b>Sulfonamida</b>	<b>Vida media plasmática</b>	<b>Absorción oral</b>	<b>Eliminación</b>
Sulfisoxazol	Corta: 4 a 7 h	Rápida (C.Máx. 2 a 4 horas)	Rápida
Sulfametizol	Corta: 4 a 7 h	Rápida	Rápida
Sulfametoxazol	Intermedia: 9 a 12 h	Intermedia	Intermedia
Sulfadiazina	Intermedia: 10 a 17 h	Rápida (C.Máx. 3 a 6 horas)	Intermedia
Sulfadoxina	Larga: 7 a 9 días	Intermedia	Lenta
Sulfasalazina	---	Escasa pero activa en la luz intestinal.	---
Sulfacetamida	---	---	---
Sulfadiazina argéntica	---	---	---



### 1.9.5.1 SULFISOXAZOL (PEDIAZOLE®) (25)

#### Indicación y actividad antibacteriana

Las propiedades antibacterianas y los usos terapéuticos del Sulfisoxazol sea asemejan a los de la sulfadiazina. Las CMI para las bacterias a tratar en las infecciones urinarias son de 1 a 20µg/mL. Sin embargo el Sulfisoxazol no penetra en las células ni atraviesa las barrera tan bien como la mayoría de las sulfonamidas y su volumen de distribución es de sólo 0.16 mL/g. En consecuencia este agente no siempre es eficaz contra las infecciones sistémicas que son sensibles a otras sulfonamidas. Las infecciones urinarias causadas por bacterias susceptibles a las sulfonamidas responden favorablemente. **(16)** El Sulfisoxazol es utilizado en la terapeutica contra nocardiosis, malaria y otras infecciones incluyendo pielonefritis y cistitis, causadas por microorganismos susceptibles.

#### Farmacocinética

Los primeros estudios hechos con Sulfisoxazol definieron que se trataba de un producto de absorción y excreción rápidas. Su gran solubilidad elimina parte de la toxicidad renal inherente al empleo de las antiguas sulfonamidas. Es secretado en el líquido prostático, la concentración en LCR es de 33% en promedio de la que hay en sangre. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 86%. Es metabolizado principalmente por acetilación y oxidación en el hígado. Tanto el fármaco con el conjugado son excretados rápidamente por los riñones y alcanzan concentraciones elevadas en la orina (95%). La vida media es de 4-7 horas. **(11)(16)(18)**

### 1.9.5.2 SULFAMETIZOL (NOXIBIOL®, TRIUROL®) (25)

#### Indicación y actividad antibacteriana

Debido a su rápida velocidad de excreción (y la consiguiente concentración elevada en orina) y su gran solubilidad (y por ende la baja incidencia de cristaluria) este antibacteriano es útil en el tratamiento de las infecciones urinarias causadas por bacterias susceptibles a sulfonamidas. Debido a la rapidez de su excreción el Sulfametizol no es útil en las infecciones sistémicas. **(11)(16)**

### **Farmacocinética**

El Sulfametizol es considerado como una sulfonamida de absorción y excreción rápidas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es muy bajo, de modo que el fármaco es filtrado y excretado rápidamente en el glomérulo. Alrededor del 90% del fármaco se excreta sin ser metabolizado. La vida media es de unas 4 horas. **(11)(16)**

**1.9.5.3 SULFAMETOXAZOL (ANITRIM®, BACTELAN®, BACTRIM®, BACTOPRIN®, ECTAPRIM F®, SEPTRINFAMILIA®, SERVITRIM®) (22)**

### **Indicación y actividad antibacteriana**

Desde el punto de vista químico el sulfametoxazol está íntimamente relacionado con el Sulfisoxazol; tiene alta solubilidad acuosa y baja penetración tisular y el volumen de distribución es considerablemente menor que el del espacio extracelular. Por lo tanto, es más apropiado para el tratamiento de las infecciones urinarias causadas por microorganismo susceptibles. No es racional utilizarlo para tratar las infecciones sistémicas cuando hay otras sulfonamidas con distribución más favorable, aunque se lo ha empleado satisfactoriamente con buenos resultados para combatir la gonorrea, la meningitis y las infecciones graves del tracto respiratorio y profilácticamente contra meningococos susceptibles. A pesar de su distribución desfavorable es la sulfonamida más empleada en el mundo en combinación con trimetoprima o pirimetamina para el tratamiento de distintas infecciones sistémicas. **(16)**

### **Farmacocinética**

El sulfametoxazol se absorbe lentamente y en forma incompleta y es excretado con mayor lentitud que el Sulfisoxazol, de modo que su acción es más prolongada. Se une a proteínas plasmáticas alrededor del 68%. La conjugación en el hígado al metabolito N-acetilo explica un 70% de la eliminación. La vida media plasmática del sulfametoxazol es de 9 a 12 horas. Es importante tener precauciones para evitar la cristaluria causada por el medicamento debido al gran porcentaje de la forma acetilada relativamente insoluble de la sustancia en orina. **(11)(16)(18)**

#### 1.9.5.4 SULFADIAZINA

##### Indicación y actividad antibacteriana

La sulfadiazina presenta una buena distribución en LCR, por lo tanto, esta es la sulfonamida de elección para las infecciones del SNC susceptibles a las sulfonamidas y para las que no existen agentes superiores; la nocardiosis por ejemplo, como también la meningitis meningocócica. Las propiedades de penetración de los tejidos han probado tener importancia para combatir las infecciones urinarias, de modo que en algunas de estas infecciones esta sulfonamida puede ser superior a las sulfonamidas más solubles. **(16)**

##### Farmacocinética

La sulfadiazina se absorbe rápidamente de las vías gastrointestinales después de ingerida y alcanza concentraciones en sangre en término de 3 a 6 horas después del consumo de una sola dosis. Se une a las proteínas en un 40 a 50% las concentraciones del fármaco en el LCR varían del 50 al 80% de las plasmáticas. La sulfadiazina es acetilada en el hígado hasta un 15 a 40%; las formas libre y acetilada son excretadas en la orina, al principio con rapidez y después con más lentitud, en un lapso de 2 a 3 días. La administración de alcalinos acelera la eliminación renal al disminuir la resorción tubular. En adultos y niños que reciben sulfadiazina, hay que tomar todas las precauciones para asegurar la ingestión de líquidos adecuada para producir diuresis de 1200 mL en adultos, y un volumen correspondiente en niños. De no lograr lo anterior puede administrarse bicarbonato de sodio con objeto de aminorar el peligro de cristaluria. **(11)(16)**

#### 1.9.5.5 SULFASALAZINA (AZULFIDINA®) (22)

##### Indicación y actividad antibacteriana

La Sulfasalazina se usa en la terapéutica de colitis ulcerosa, enteritis y en otras enfermedades inflamatorias del intestino pero tienden a surgir recaídas en 33% de los enfermos, aproximadamente, cuya respuesta inicial fue satisfactoria. Algunos gastroenterólogos prefieren esta sulfa a los corticosteroides para tratar a sujetos con cuadros leves o moderadamente intensos de colitis ulcerosa. El medicamento también es utilizado como de primera elección para el tratamiento de casos relativamente leves de enteritis regional y colitis granulomatosa. **(11)(16)(18)**

### **Farmacocinética**

La Sulfasalazina es mal absorbida por el intestino delgado, por lo que la porción principal del fármaco pasa al colon donde las enzimas bacterianas desdoblan la Sulfasalazina en sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico. La sulfapiridina es una sulfonamida activa que se absorbe y es excretada al final en la orina junto con 5-aminosalicílico, que alcanza concentraciones aumentadas en heces. Hay datos de que este último compuesto es el fármaco eficaz en la enteropatía inflamatoria, en tanto que la sulfapiridina es la que causa gran parte de los efectos tóxicos. **(11)(16)(18)**

**1.9.5.6 SULFACETAMIDA SÓDICA** (SUL 10®, BLEFAMIDE®, METIMYD®, PREMID®, SULFA CLORAN GRIN®, SULFA HIDRO GRIN®, SULVI®) **(22)**

### **Indicación y actividad antibacteriana**

La Sulfacetamida sódica en solución oftálmica o en ungüento, se usa ampliamente en el tratamiento de infecciones de los ojos, como la conjuntivitis bacteriana y como terapéutica adyuvante en el tracoma. Actúa sobre cocos piógenos, gonococos, E. Coli y el bacilo de Koch-Weeks. La Sulfacetamida sódica también se utiliza en el tratamiento tópico del acné vulgar, la dermatitis seborreica y varias infecciones bacterianas de la piel causadas por microorganismos susceptibles. **(11)(16)(18)**

### **Farmacocinética**

La Sulfacetamida penetra en líquidos y tejidos del ojo y alcanza gran concentración en ellos. **(11)**

**1.9.5.7 SULFADOXINA** (Disponible en E.U. como FANSIDAR®, FANASIL®, FANZIL®) **(11)(18)**

### **Indicación y actividad antibacteriana**

La sulfadoxina es una sulfonamida con vida media particularmente larga (7 a 9 días). La sulfadoxina tiene una actividad antibacteriana similar a la de la sulfadiazina. Sin embargo, se la utiliza principalmente en la profilaxis o la supresión del paludismo causado por cepas

*Plasmodium Falciparum* resistentes a la cloroquina. Solo se le emplea en combinación con pirimetamina, en una formulación de dosis fija. **(11)(16)(18)**

#### **1.9.5.8 SULFADIAZINA ARGÉNTICA (SILVADENE®) (22)**

##### **Indicación y actividad antibacteriana**

Este medicamento inhibe la proliferación in vitro de casi todas las bacterias y hongos patógenos, incluidas algunas especies resistentes a las sulfonamidas. El compuesto se utiliza en aplicación local para disminuir la colonización microbiana y la incidencia de infecciones por quemaduras. No debe utilizarse para tratar una infección profunda establecida. **(11)**

##### **Farmacocinética**

La plata es liberada lentamente del preparado a concentraciones tóxicas para los microorganismos. Si bien se absorbe poca plata, la concentración de sulfadiazina en plasma puede alcanzar valores terapéuticos si hay daño de una gran área superficial. **(11)**

## 1.9.6 Vías de administración y dosis

Tabla 1- 34 Vías de administración y dosis para Sulfonamidas (16)(37)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Sulfisoxazol	Nocardiosis, malaria e infecciones incluyendo pielonefritis y cistitis, causadas por microorganismos susceptibles.	PO, inicial: 2 a 4 g/día en dosis divididas. Dosis de mantenimiento: 4 a 8 g/día en dosis divididas c/4 a 6 hrs. Máximo: 6g/día.	—	PO, niños y lactantes mayores de 2 meses: 75 mg/kg c/6 hrs, seguidos por 120 a 150 mg/kg/día en dosis divididas c/ 4 a 6 horas.	—
Sulfametizol	Infecciones causadas por <i>Enterobacter sp.</i> , <i>E. Coli</i> , <i>Klebsiella sp.</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>P. Vulgaris</i> o <i>S. Aureus</i> .	PO, 0.5 a 1 g c/6 a 8 hrs.	—	PO, niños y lactantes mayores de 2 meses: 7.5 a 11.25 mg/kg c/6 horas.	—
Sulfametoxazol	Infecciones causadas por microorganismos susceptibles.	PO, Infecciones leves: 2 g inicial, seguidos por 1g c/12 hrs. Infecciones graves: 2 g inicial, seguidos por 1g c/8 hrs.		PO, niños y lactantes mayores de 2 meses: 50 a 60 mg/kg, seguidos por 25 a 30 mg/kg c/12 horas. No exceder lo 75 mg/kg por día.	
Sulfasalazina	Colitis ulcerosa, enteritis y en otras enfermedades inflamatorias del intestino.	PO, inicial; 0.5 a 1g c/6 a 8 hrs Seguido de 500 mg c/6 hrs.	—	PO, niños de 2 años y mayores, inicial 6.7 a 10 mg/kg c/4 hrs, 10 a 15 mg/kg c/6 hrs, o 13.3 a 20 mg/kg c/8 hrs. Seguido de 7.5 mg/kg c/6 hrs.	—

## 1.9.7 Reacciones adversas

Tabla 1-35 Reacciones adversas a Sulfonamidas (11)(37)					
Fármaco	Reacciones adversas a sulfonamidas				
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	G.U.	Otros
Sulfisoxazol Sulfametizol Sulfametoxazol Sulfadiazina	Agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.	Anorexia, diarrea, náusea, vómito.	Disnea, fatiga.	Cristaluria	Hipersensibilidad: prurito, rash, fiebre. Fotosensibilidad. Faringitis.
Sulfasalazina	Agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.	Dolor abdominal, anorexia, diarrea, indigestión, náusea, pancreatitis, colitis ulcerativa, vómito.	Ataxia, depresión, fatiga, síndrome de Guillain-Barré, insomnio, neuropatía periférica, vértigo.	Cristaluria, disminución del volumen de ayaculación, infertilidad, nefritis, síndrome nefrótico, nefrotoxicidad.	Faringitis, tinnitus, fotosensibilidad, rash, síndrome de Steven-Johnson, urticaria.
Sulfadiazina argéntica	---	---	---	---	Ardor, erupciones y prurito.

Los efectos adversos después de administrar sulfonamidas son innumerables y variados y su incidencia global es de 5% aproximadamente. Algunas formas de toxicidad posiblemente dependan de diferencias de cada persona en el metabolismo de estos compuestos. (11)(18)(20)

**Gastrointestinales.** Es frecuente observar reacciones nauseosas o inapetencias con malestar abdominal, diarrea. Las sulfamidas pueden desplazar la bilirrubina libre de las proteínas sanguíneas y provocar trastornos importantes o graves en la mujer embarazada o en el recién nacido. Por esto no deben indicarse en estas circunstancias. (7)

**Genitourinarias.** Las sulfonamidas pueden precipitarse en la orina, especialmente a pH neutro o ácido, dando lugar a cristaluria, hematuria o aun obstrucción; éste es un problema menos común con las sulfonamidas más solubles (p. ej., el Sulfisoxazol). La sulfadiazina cuando se ha administrado en grandes dosis, en particular si la ingestión de líquidos es

poca, puede producir cristaluria. Esta es tratada por la administración de bicarbonato de sodio para alcalinizar la orina, y la administración de líquidos para mantener una hidratación adecuada. **(7)(11)(18)**

**Hepáticas.** Se puede observar, alteración hepática con necrosis focal o difusa (aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina, ictericia, etc.). Pueden producir pigmentación marrón de la orina, que es conveniente poner en conocimiento del paciente. **(20)**

**Hematológicas.** Los trastornos hematológicos provocados por las sulfamidas son importantes y de diversa expresión laboratorial. La anemia, leucopenia y trombocitopenia, usualmente transitorias, desaparecen poco después de la suspensión del fármaco. Más raras pero posibles son la anemia aplásica, agranulocitosis (0.1%) y la púrpura trombocitopénica. La anemia hemolítica (0.05%) aguda de grave evolución se observa en los pacientes con deficiencia de 6-fosfato-dehidrogenasa. Las sulfonamidas que se administran al final del embarazo, incrementan el riesgo de kernicterus en el recién nacido. **(7)(11)(18)**

**Hipersensibilidad.** Es una de las reacciones adversas más frecuentes que se manifiesta por erupción de tipo urticariano, rash escarlatinoso o síndrome de Stevens-Johnson aunque es relativamente inusual ( es decir, menor de 1 % de los tratamientos), es un tipo de erupción cutánea y de mucosa potencialmente fatal, relacionado con el uso de sulfonamidas, aparece comúnmente 7-10 días después del inicio del tratamiento pero este tiempo puede extenderse. **(7)(18)**



## 1.9.8 Interacciones farmacológicas

Tabla 1-36 Interacción farmacológicas de las Sulfonamidas (11)(20)(37)		
Fármaco	Interacción con	Efecto
Sulfisoxazol Sulfametizol Sulfametoxazol	Procaina y otros anestésicos locales derivados del PABA.	La actividad de las sulfamidas puede disminuir al competir por el sitio de acción con dichos fármacos.
	Polimixina y trimetoprima	Presentan sinergia.
	Ciclosporina	El sulfametizol disminuye los niveles de la Ciclosporina en sangre e incrementa el riesgo de nefrotoxicidad.
	Anticonceptivos orales con estrógeno	Incrementan el riesgo de hemorragia y embarazo.
	Anticoagulantes orales (warfarina), Hidantoínas, Hipoglucemiantes del tipo de las sulfonilureas y anticonvulsivos	La sulfadiazina incrementa o prolonga los efectos de estos fármacos.
	Indometacina, probenecid, salicilatos	Incrementan los niveles sanguíneos de las sulfonamidas provocado por desplazamiento de la unión proteica efectuada.
	Metotrexato	Se incrementa el riesgo de leucopenia o trombocitopenia.
	Fenilbutazona, Sulfinpirazona	Incrementa los niveles de sulfonamidas en sangre.
Sulfazalasina	Diuréticos tiazídicos, fenitoína y agentes Uricosúricos.	Potencian la acción uricosúrica.
	Digoxina	Posible inhibición de la absorción y disminución de los niveles de Digoxina en sangre.
	Anticoagulantes orales (warfarina), Hidantoínas, Hipoglucemiantes del tipo de las sulfonilureas y anticonvulsivos	La sulfadiazina incrementa o prolonga los efectos de estos fármacos.
Sulfisoxazol	Fenilbutazona, Sulfinpirazona Metotrexato	Posible potenciación de los efectos de estos fármacos.
	Tiopental	Incrementa los efectos anestésicos del Tiopental.
	Tolbutamida	Prolonga la vida media de la Tolbutamida.

# **CAPITULO II.**

# **ANÁLGESICOS**



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.

## ANALGÉSICOS

### 2. Generalidades

El “*alivio del dolor*”, esta frase evoca el verdadero deber del médico: aliviar el sufrimiento humano. **(41)** El diagnóstico y tratamiento precoz de patologías que cursan con dolor no siempre es posible; sin embargo, aún en ése caso se dispone de analgésicos de distinta potencia para su alivio y de gran eficacia.

De las recomendaciones de la OMS (escalera analgésica) se derivan al menos tres niveles en el dolor:

- 1) Dolor leve: aliviado con analgésicos tipo AINES cómo el Ácido Acetil Salicílico, metamizol, etc.
- 2) Dolor medio: requiere asociar al AINE escogido un opiáceo suave como la codeína, tramadol, etc.
- 3) Dolor fuerte: requiere un analgésico opiáceo potente (morfina, metadona, etc.) **(42)**

Los fármacos que tienen la propiedad de suprimir el dolor, cualquiera que sea su causa, por actuar directamente sobre el SNC, deprimiendo los centros correspondientes –depresores selectivos-, se denominan **fármacos analgésicos**. Los que producen analgesia y sueño se denominan **hipnoanalgésicos** –son potentes- o **analgésicos narcóticos** y todos producen farmacodependencia en mayor o menor grado y aun adicción. Los fármacos que producen alivio del dolor y además provocan descenso de la temperatura en los individuos febriles, se denominan **antipiréticos analgésicos**-menos potentes- y nunca originan farmacodependencia por lo que se les llama también **analgésicos no narcóticos** o no adictivos; ejercen además acciones antiinflamatorias y se les denomina **agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE)**. **(43)**

La Organización Mundial de la Salud propone clasificar a los analgésicos como: 1) Analgésicos Opioides, también llamados analgésicos Narcóticos y 2) Analgésicos No Opioides también llamados analgésicos periféricos, analgésicos y antiinflamatorios no esteroides (AINES) o Analgésicos No Narcóticos. **(44)**

En 1937, Acheson designo como **opioides**, a todos aquellos compuestos sintéticos y semisintéticos, que tienen propiedades farmacológicas semejantes a la morfina y empleo el término de **opiáceos** para referirse a los alcaloides del opio y sus derivados; sin embargo, con el advenimiento de estructuras morfínicas totalmente sintéticas, los términos de opiáceo y opioide se usaron indistintamente. **(44)**

En la actualidad, el termino opioide se aplica en forma genérica, a todos los fármacos naturales y sintéticos con acciones semejantes a la morfina incluyendo a los antagonistas de los opiáceos, a los receptores específicos de estos sistemas y a los péptidos que se consideran ligando endógeno de dichos receptores.

Por otro lado, la denominación de analgésicos opioides ha sustituido a la de **analgésicos narcóticos**, dado que el termino "narcótico" es inadecuado, puesto que narcosis significa estado estuporoso, en tanto que los opiáceos producen analgesia sin perdida de la conciencia. Los términos "opiáceos" y "analgésico opioide", son mas adecuados, pero el uso establecido de una palabra es muy difícil de extinguir. A lo largo de este trabajo, los vocablos "analgésico narcótico" y "opiáceo" se usaran indistintamente como términos generales para designar a los compuestos de la clase de los analgésicos narcóticos. **(11)(18)**

## 2.1 ANALGÉSICOS OPIOIDES

### 2.1.1 Historia

La amapola del opio es originaria de Asia menor y el conocimiento del efecto euforigeno de alguna parte de la planta de amapola está implícito en los registros sumerios de 4 000 años A..C. (45)

Aunque es posible que los antiguos sumerios hayan conocido los efectos psicológicos del opio, la primera referencia indiscutible al jugo de amapola o adormidera se encuentra en los escritos de Teofrasto del siglo III a.C. La palabra opio, deriva del nombre griego que significa "jugo", y el fármaco se obtiene del jugo de la amapola o adormidera *Papaver somniferum*. Los médicos árabes eran personas versadas en las aplicaciones del opio; los comerciantes árabes introdujeron el fármaco en oriente. (11) En china, el opio era usado solo para el tratamiento de la disentería hasta mediados de 1700. los ingleses, portugueses y holandeses erigieron un gran comercio proveyendo de opio a China y la toxicomanía se había convertido en un problema tan grande a principios de 1800, que el gobierno chino actuó para prohibir la importación de opio y reducir la magnitud de fumarlo. (45)

En el siglo XV Paracelso (1493-1541) utilizó extensamente el opio al que llamaba "piedra de la mortalidad", se le atribuye el haber puesto en boga de nuevo el empleo del opio en Europa después de haber caído en el desfavor a causa de su toxicidad. (11)(16)

Hacia mediados del siglo XVI se apreciaban muchas de las aplicaciones del opio. En 1680, Sydenham describió: "...De todos los remedios que se ha servido el Todopoderoso otorgar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y tan eficaz como el opio".

Friedrich Sertürmer (1783-1841) aisló la **morfina** del opio y demostró por primera vez que una sola sustancia química purificada podía explicar los efectos farmacológicos de un producto natural. Trabajando en una época cuando ni la farmacología experimental ni la química de los productos naturales eran campos reconocidos de trabajo, Sertürmer tuvo éxito al aislar la **morfina** del opio, empleando un análisis biológico en perros, el estableció que la morfina, como el denominó a la sustancia alcalina, en referencia a Morfeo, el dios griego de los sueños, era el principio somnífero del opio. Sus primeras comunicaciones (1803) fueron rechazadas por los editores o ignoradas después de su publicación. Finalmente el probó su preparación purificada en si mismo y 3 amigos, por la administración de 3 dosis de 30 mg en

45 minutos observando el vómito el rubor y el semicomato. Este trabajo fue finalmente publicado en 1817. (11)(16)(45)

Después del descubrimiento de la morfina sobrevino pronto el de otros alcaloides del opio. Hacia mediados del siglo XIX empezó a diseminarse por todo el mundo médico el empleo de alcaloides puros, en vez de los preparados de opio en bruto (11).

La **codeína** fue aislada del opio por el químico francés Robiquet, en 1832. el nombre que le dio su descubridor deriva de una palabra griega que significa cápsulas de amapola.

Los principales países exportadores del opio han sido Turquía, Irán, Yugoslavia y la India. (16)

### 2.1.2 Fuente y composición del opio

Dada la dificultad de sintetizar la morfina en el laboratorio, el fármaco sigue obteniéndose del opio o extrayéndose de la paja de la adormidera. El opio se obtiene de las cápsulas de las semillas no maduras de la adormidera *Papaver somniferum*. El jugo lechoso se seca y se convierte en polvo para obtener opio en polvo, que contiene diversos alcaloides. Solo algunos poseen actividad clínica, y son morfina, codeína y papaverina. Estos alcaloides se pueden clasificar en dos clases químicas definidas, *fenantrenos* y *benzilisquinolinas*. Los principales fenantrenos son morfina (10% del opio), codeína (0.5%) y tebaína (0.2%). Las principales benzilisquinolinas son papaverina(1%) y noscapina (6%) (14). La morfina es el alcaloide más importante del opio y en realidad es el responsable principal de las acciones farmacológicas del opio. (11)(16)(43)

Muchos derivados semisintéticos se elaboran mediante modificaciones relativamente simples de la morfina o la tebaína. La **codeína** es metilmorfina, y la sustitución metilo se encuentra sobre el grupo hidroxilo fenólico. La **tebaína** difiere de la morfina solo en que ambos grupos hidroxilo están metilados, y en que el anillo tiene dos enlaces dobles ( $\delta^{6,7}$ ,  $\delta^{8,14}$ ). La tebaína tiene poca acción analgésica, pero es un precursor de diversos compuestos 14-OH importantes, como **oxicodona** y **naloxona**. Ciertos derivados de la tebaína son más de mil veces más potentes que la morfina (p.ej. etorfina). La **diacetilmorfina**, o **heroína**, se elabora a partir de la morfina por acetilación a nivel de las posiciones 3 y 6. **Hidromorfona**, **oximorfona**, **hidrocodona** y **oxicodona** se elaboran también mediante modificaciones de la molécula de la morfina. (11)

### 2.1.3 Relación estructura actividad farmacológica

Además de la morfina, codeína y derivados semisintéticos de los alcaloides naturales del opio, otras clases químicas estructuralmente diferentes de fármacos poseen acciones farmacológicas semejantes a las de la morfina. Los compuestos de utilidad clínica son morfínicos, benzomorfinos, metadonas, fenilpiperidina y propionanilidas. Aunque las representaciones bidimensionales de estos compuestos químicamente diversos parecen ser bastante distintas, los modelos moleculares manifiestan ciertas características en común; las indican las líneas densas de la estructura de la morfina que se ilustra en la tabla 3-1. Entre las propiedades importantes de los opioides que se pueden alterar mediante modificación molecular están su afinidad por las diversas especies de receptores de los opioides, su actividad como agonistas o como antagonistas, su solubilidad en lípidos y su resistencia a la desintegración metabólica. Por ejemplo, el bloqueo del hidroxilo fenólico en la posición 3, como sucede con la codeína y en la heroína, reduce de manera drástica la fijación a los receptores  $\mu$ ; in vivo, estos compuestos se convierten en los analgésicos potentes morfina y 6-acetilmorfina, respectivamente.

El enmascaramiento del hidroxilo fenólico en posición 3 de la morfina (codeína y etilmorfina) disminuye las acciones depresoras centrales –hipnoanalgesia, depresión respiratoria– y aumenta las acciones estimulantes; el enmascaramiento del hidroxilo alcohólico en posición 6 provoca un aumento de las acciones depresoras del sistema nervioso incluida la hipnoanalgesia, pero algo también los efectos estimulantes, mientras que la hidrogenación del doble enlace entre los carbonos 7 y 8 asimismo aumenta la acción depresora. El enmascaramiento de ambos hidroxilos, el fenólico en 3 y el alcohólico en 6 reduce en gran forma las acciones depresoras centrales y aumenta las estimulantes al punto que este fármaco es convulsivante. El alargamiento de la cadena alifática unida al nitrógeno amínico disminuye la potencia, y cuando esta cadena posee tres átomos de carbono, como en la nalorfina, la sustancia se transforma en antagonista competitivo de la morfina, lo mismo que la naloxona que deriva de la oximorfina.

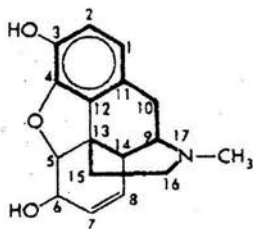
La actividad hipnoanalgésica de un fármaco está en relación con 4 rasgos químicos: 1) un átomo de carbono cuaternario; 2) un nitrógeno básico terciario; 3) la unión entre ambos por una cadena etilénica y 4) el carbono cuaternario debe estar unido a grupo fenilo. **(43)**

La propiedad analgésica y euforizante de la metadona están en la forma levorrotatoria, aunque el medicamento es distribuido como una mezcla racémica. **(45)**



El descubrimiento de péptidos endógenos con afinidades preferenciales por diversos tipos de receptores de los opioides añadió nuevas dimensiones al estudio de las relaciones entre estructura y actividad. Se han sintetizado numerosos congéneres de los péptidos, y se han caracterizado diversos agonistas y antagonistas selectivos. (11)

**Tabla 2-2 Estructura química de la morfina y de los opioides y de sus antagonistas químicamente relacionados con la morfina**



Nombre genérico	Radicales químicos y posiciones			Otros cambios*
	3	6	17	
Morfina	-OH	-OH	-CH <sub>3</sub>	
Codeína	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub>	
Naloxona	-OH	=O	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(1),(2)
Naltrexona	-OH	=O	-CH <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(1),(2)
Buprenorfina	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(1),(2), (4)
Butorfanol	-OH	-H	-CH <sub>2</sub> -C <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	(2),(3)
Nalbufina	-OH	-OH	-CH <sub>2</sub> -C <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	(1),(2)

\*(1) Enlace sencillo en vez de doble entre C7 y C8, (2) Se añadió OH a C<sub>14</sub>, (3) No hay oxígeno entre C<sub>4</sub> y C<sub>14</sub>, (4) Puente endoeteno entre C<sub>6</sub> y C<sub>14</sub>.

#### 2.1.4 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los analgésicos opioides se ha basado en el descubrimiento de receptores opiáceos en partes determinadas del SNC implicadas en la transmisión y modulación del dolor y la subsecuente identificación de una sustancia endógena del cerebro con propiedades similares a las de la morfina. **(16)(18)**

Parte de la acción de los opioides exógenos al aliviar el dolor implica la liberación de **péptidos opioides endógenos**, termino actualmente en uso que sustituye al termino previo de endorfinas (nombre genérico que proviene de la contracción de endógeno y morfina). **(16)(18)**

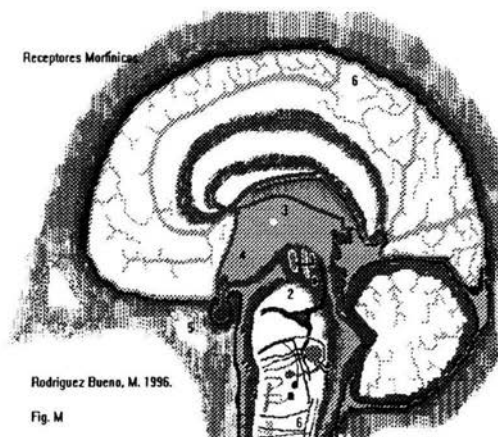
**Péptidos opioides endógenos.** Se han identificado tres familias distintas de péptidos: *encefalinas*, *endorfinas* y *dinorfinas*. Cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente y tiene una distribución anatómica característica. Estos precursores se designan en la actualidad con los nombres proencefalina (también proencefalina A), pro-opiomelanocortina (POMC) y prodinorfina (también proencefalina B). Existen moléculas precursoras de opioides endógenos en sitios del cerebro que se cree están implicadas en la modulación del dolor y algunos datos sugieren que éstas pueden liberarse durante estrés como el dolor o la anticipación al mismo. Estos precursores también se localizan en la médula suprarrenal y en los plexos nerviosos del intestino. **(11)(17)**

En diversos sitios del sistema nervioso y en otros tejidos se ha identificado tres clases principales de receptores de opioides, los cuales son mu ( $\mu$  para la morfina), delta ( $\delta$ ) y kappa ( $\kappa$ ). En la tabla 3-1 se muestran las tres clases principales y la actividad de opioides sobre ellos. **(11)(18)** Cada receptor tiene subtipos propuestos:  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$  y  $\kappa_3$  los cuales son hoy en día los mejor fundamentados con criterios farmacológicos. **(18)**

Los receptores opiáceos se localizan en: 1) Piso del Cuarto Ventrículo : área postrema : náusea y vómito, sustancia reticular : estado de conciencia. 2) Mesencéfalo : Núcleo Rojo y Tercer Par Craneal y núcleo accesorio ( Edinger - Westphal ) : rigidez y miosis.3) Tálamo : interconexión de fibras que ascienden y descienden, donde se procesa el dolor crónico profundo, quemante, más susceptible de ser aliviado con analgésicos opioides. 4) Hipotálamo : sistema integrador de actividades autónomas y neuroendocrinas, 5) Pares Craneales en la región de la Protuberancia y Bulbo raquídeo : Trigémino, Facial, Motor Ocular Externo, Vago, Hipogloso, Espinal, Glosofaríngeo y 6) Hipófisis : Sistema regulador hormonal. **(46)**

Así también en las capas I y II de la médula espinal, en el punto en que los nervios aferentes que conducen el dolor hacen su primera sinapsis. Es muy interesante el hecho de que la mayor concentración de receptores opiáceos se encuentra en la amígdala, la porción del sistema límbico que tiene el principal papel en la regulación de las emociones. (16) Además, existen receptores en el tracto gastrointestinal, sistema cardiovascular y glándulas suprarrenales. (46)

**Figura 2-1 Localización de los receptores opioides**



**Receptores mu ( $\mu$ ).** La mayor parte de los opioides utilizados en clínica son relativamente selectivos por los receptores  $\mu$ , lo que refleja su semejanza con la morfina. Sin embargo, es importante señalar que los fármacos que son relativamente selectivos en dosis estándar interactúan con subtipos adicionales de receptores cuando se administran en dosis suficientemente altas, lo que da por resultado posibles cambios en su perfil farmacológico. Sucede así en especial conforme las dosis se va incrementando para superar la tolerancia. Algunos fármacos, en particular los agonistas y antagonistas mixtos, interactúan con más de una clase de receptor en las dosis clínicas ordinarias. Son de interés particular las acciones de estos fármacos, puesto que pueden actuar como agonistas en un receptor y antagonistas en otro (Tabla 3-1). Los receptores  $\mu$  se definieron al principio por su afinidad con la morfina. No se han establecido otros ligandos endógenos para este receptor, pero varios de los péptidos opioides interactúan con los receptores  $\mu$ . La  $\beta$ -endorfina tiene gran afinidad por los receptores  $\mu$ , que también poseen gran afinidad por las encefalinas. Del mismo modo, la dinorfina A se fija con gran avidez a los receptores  $\mu$  pero no tanto como a los  $\kappa_1$ . Diversos

grupos de investigación han identificado morfina endógena en el encéfalo, lo que plantea la posibilidad de que pueda ser el ligando natural de este sitio.

**Receptores kappa ( $\kappa$ ).** Se han propuesto diversos subtipos de receptor  $\kappa$  a partir de los resultados de pruebas de fijación y de estudios farmacológicos, El agonista U50,488H marca de manera selectiva a los receptores  $\kappa_1$ . La dinorfina es el ligando endógeno para el receptor  $\kappa_1$ . A partir de estudios de fijación se propuso a los receptores  $\kappa_2$ , pero aún no han podido dilucidarse sus propiedades farmacológicas. También se identificaron por primera vez los receptores  $\kappa_3$  en los estudios de fijación (Clark y col., 1989), y se han establecido con cierta claridad sus propiedades farmacológicas (Pastemak, 1993). A diferencia de los receptores  $\kappa_1$ , que producen analgesia a nivel raquídeo, los receptores  $\kappa_3$  alivian el dolor por medio de mecanismos suprraquídeos. Aunque los efectos de los receptores  $\kappa_3$  se corrigen con facilidad mediante diversos antagonistas de los opioides, no se han identificado antagonistas selectivos del receptor  $\kappa_3$ . Los receptores  $\kappa_3$  corresponden a los receptores de nalorfina.

**Receptores sigma ( $\delta$ ).** Las encefalinas son los ligandos endógenos de los receptores  $\delta$ . Los conocimientos con que se cuenta sobre la farmacología de los receptores  $\delta$  encuentran una base firme en la creación de agonistas y antagonistas altamente selectivos, como el naltrindol. Por medio de estos fármacos, los investigadores han establecido analgesia dental a niveles tanto raquídeo como suprraquídeo, si bien el sistema raquídeo parece ser más sólido. Se han propuesto dos subclases, los receptores  $\delta_1$  y  $\delta_2$  de los opioides, con base en su sensibilidad diferencial para el bloqueo por diversos antagonistas novedosos. **(11)**

A nivel molecular, los receptores opioides están unidos a proteínas G y por tanto son capaces de actuar como compuertas de iones, organizar el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y fosforilar proteínas. Los opioides tienen dos acciones directas bien establecidas en las neuronas: pueden cerrar un canal de  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente de voltaje en las terminales nerviosas presinápticas y, en consecuencia reducir la liberación de transmisores, o hiperpolarizar e inhibir así las neuronas posinápticas al abrir los canales de  $\text{K}^+$ .

Los sitios de unión de los receptores de opioides se localizaron por medio de autorradiografía, utilizando radioligandos de unión de gran afinidad con anticuerpos en las secuencias del péptido en cada subtipo del receptor. En el asta dorsal y en la espina se encontraron muy concentrados los tres principales receptores. Estos se localizan tanto en neuronas transmisoras de dolor de la espina, como en los aferentes primarios que conducen el mensaje de dolor hacia ellas. **(18)**

### 2.1.5 Clasificación

Los fármacos opioides pueden clasificarse químicamente como Fenantrenos, Fenilpiperidinas, Difenilheptanos, Benzomorfanos y Morfinanos.

También pueden clasificarse farmacológicamente como: **agonistas puros, agonistas-antagonistas mixtos, agonistas parciales y antagonistas puros (Tabla 2-2).**

**Agonistas puros.** Son los opiáceos que se comportan como agonistas exclusivos y totales sobre receptores  $\mu$ , mostrando la máxima actividad intrínseca. Pertenecen a este grupo: **morfina, heroína, meperidina, metadona y fentanil, tramado, codeína y oxicodona.** Los agonistas también se clasifican de acuerdo a su eficacia como analgésicos débiles, intermedios o potentes.

**Agonistas – antagonistas mixtos.** En sentido estricto son los opiáceos capaces de actuar sobre más de un tipo de receptor opioide, concretamente el  $\mu$  y el  $\kappa$ , pero sobre el  $\kappa$  se comportan como agonistas mientras que sobre el  $\mu$  lo hacen como agonistas parciales o incluso como antagonistas. En la actualidad son analgésicos de este grupo: **pentazocina, butorfanol y nalbufina.**

**Agonistas parciales.** Son los opiáceos que actúan sobre receptores  $\mu$  con actividad intrínseca inferior a la de los agonistas puros, de ahí que, en presencia de un agonista puro, puedan comportarse también como antagonistas. Esto ha añadido cierta confusión, de manera que algunos autores engloban a los agonistas parciales en el grupo de los agonistas-antagonistas mixtos. El fármaco más característico es la **buprenorfina.**

**Antagonistas puros.** Son opiáceos que tienen afinidad por los receptores opioides pero carecen de actividad intrínseca. Su afinidad se extiende a los tres principales tipos de receptores opioides, si bien es mayor por  $\mu$  que por  $\kappa$  y  $\delta$ . Clínicamente se utilizan la naloxona y la naltrexona. **(20)(44)**

**Tabla 2-2 Clasificación de los Analgésicos opioides (11)(16)(17)(18)(20)(38)(43)**

Clasificación Química	Fármaco	Clasificación Farmacológica	Principales tipos de receptores		
			$\mu$	$\kappa$	$\delta$
Fenantrenos	Morfina	Agonista potente	Agonista	Agonista débil	Agonista débil
	Codeína	Agonista leve	Agonista débil	---	Agonista débil
	Nalbufina	Agonista-antagonistas mixtos	Antagonista débil	Agonista débil	---
	Buprenorfina		Agonista parcial	Antagonista débil	Antagonista débil
Fenilpiperidinas	Meperidina	Agonista puro	Agonista	Agonista débil	---
	Fentanil		Agonista	Agonista	Agonista
Fenilheptilamina	Metadona		Agonista	---	---
Benzomorfanos	Pentazocina	Agonista-antagonistas mixtos	Antagonista o agonista parcial	Agonista	Agonista
	Dezocina		Agonista parcial	---	Agonista
Morfinanos	Butorfanol		Antagonista o agonista parcial	Agonista	---
Oximorfa	Naloxona	Antagonista puro	Antagonista	Antagonista	Antagonista débil
	Naltrexona		Antagonista	Antagonista	Antagonista
	Diprenorfina		Antagonista	Antagonista	Antagonista
---	Tramadol	Agonista leve	Agonista débil		

## 2.1.5.1 AGONISTAS PUROS

### 2.1.5.1.1 MORFINA (ANALFIN®, ANALFIN-S.I.®, GRATEN®, GRATEN H.P. ®) (22)

#### Aplicaciones terapéuticas

Los usos primarios de la morfina derivan de sus efectos relacionados con la dosis sobre el SNC para producir analgesia, sedación, embotamiento mental y euforia. Es un analgésico fuerte, que altera la respuesta psíquica al dolor y suprime la ansiedad y la aprensión. **(16)(17)**

La morfina todavía es la base del tratamiento (y la prevención) del dolor moderado a severo y las situaciones y los factores asociados con él. Entre las situaciones y los usos comunes están: 1) preoperatoriamente, para aliviar la ansiedad, producir analgesia y reducir la cantidad necesaria de anestésicos y, posoperatoriamente, para producir cierto grado de analgesia; 2) se usa en dosis pequeñas a moderadas para aliviar el dolor sordo crónico y en dosis moderadas a altas para aliviar el dolor severo intermitente de origen traumático o visceral, por ejemplo, el dolor de una fractura, de grandes traumatismos tisulares, un cálculo en una víscera hueca como el uréter, o un carcinoma metastásico de hueso; 3) en el posoperatorio, para aliviar el dolor y el malestar inmediatamente después de la cirugía. En ausencia de complicaciones, el dolor posoperatorio que requiere el uso de un opioide en general no dura más de 1 a 2 días. 4) Es de elección para el tratamiento del dolor producido por el infarto al miocardio, y para la disnea asociada con la insuficiencia ventricular izquierda aguda y el edema pulmonar. **(11)(16)(17)**

#### Farmacocinética

La morfina se absorbe en forma lenta por las vías bucal y rectal siendo su biodisponibilidad muy baja (10-50%) y variable de un individuo a otro, como consecuencia de la abundante y también variable metabolización que sufre en el hígado (fenómeno del primer paso donde la metabolización de las sustancias absorbidas pasan por el hígado donde se inactivan), la luz y la pared intestinales. Por tanto, la relación dosis/nivel entre diversos individuos es muy pobre pero bastante constante en un mismo individuo. Por las vías parenterales la absorción es rápida y completa (no existe el fenómeno del primer paso). **(11)(43)**

Es preciso individualizar la dosis oral para cada paciente en función de sus particulares capacidad metabólica, tipo de dolor, intensidad de dolor y nivel de tolerancia alcanzado.

La morfina se encuentra combinada con las proteínas del plasma en alrededor del 40%. El fármaco se distribuye por los líquidos extra e intracelular y además se fija en los tejidos; pasa a todos los órganos –hígado, riñón, bazo, pulmón, intestino y músculos-, atraviesa la placenta y puede intoxicar al feto. **(43)**

La biotransformación de la morfina tiene lugar esencialmente a nivel de los microsomas hepáticos –por vía bucal, también existe cierta metabolización en la pared intestinal-. La eliminación de la morfina es casi exclusivamente por metabolización, solo se excreta en un 2-10% vía renal. Los procesos metabólicos son: glucuronación con formación de glucurónido-3-morfina (inactivo) y glucurónido-6-morfina (activo), N-desmetilado (nomorfina), sulfatación y metilación. La semivida vía parenteral es de unas 3 horas, y algo más variable y prolongada por vía oral. Por vía espinal alcanza elevadas concentraciones en el LCR, que se mantienen durante varias horas debido a la escasa liposolubilidad del fármaco; pasa también a circulación general en concentraciones suficientes para producir efectos sistémicos. Se excreta muy poca morfina sin cambios. Se elimina por filtración glomerular, primordialmente como morfina-3-glucurónido; ocurre 90% de la excreción total durante el primer día. Se produce circulación enterohepática de la morfina y de sus glucurónidos, lo que explica la presencia de cantidades pequeñas del fármaco en el excremento y en la orina durante varios días después de administrada la última dosis. **(11)(20)(43)**

### **Tolerancia y dependencia física**

Con la administración frecuente de dosis terapéuticas de morfina o de sus derivados, existe una pérdida gradual en la eficacia, esto es, **tolerancia** y por tanto para reproducir la respuesta original debe administrarse una dosis mayor. Junto con la tolerancia, se desarrolla dependencia fisiológica, la cual se define como una retirada característica o síndrome de abstinencia cuando se suspende el fármaco o se administra un antagonista. **(18)**

Como ya se menciona la morfina y demás alcaloides fenantrénicos desarrollan tolerancia por su empleo repetido, que puede llegar a un consumo de 5 g de morfina por día en personas adictas; esta tolerancia no es absoluta. El mecanismo de tolerancia para la morfina es un fenómeno celular; las células del SNC se adaptan a funcionar en presencia de concentraciones del alcaloide que normalmente deprimen su actividad.

La morfina produce fármacodependencia, para provocar la adicción solo es necesario el uso continuado de la droga durante algún tiempo; en general 2 a 3 semanas, pero algunas veces puede desarrollarse en 1 a 2 días. Según el Comité de Expertos de la OMS el hábito de las drogas –morfina- se considera como fármacodependencia del tipo opiáceo y sus rasgos



principales son la compulsión, tolerancia, dependencia psíquica y física, síndrome de abstinencia, con efectos nocivos para el individuo.

El síndrome de abstinencia aparece generalmente a las 8 a 12 horas de la última dosis de la droga, alcanza el máximo a las 36 a 72 horas y desaparece espontáneamente a los 5 a 8 días; puede provocarse fácilmente y en pocos minutos en los adictos, por la inyección subcutánea de naloxona en dosis de 0.4 mg. Los síntomas consisten en bostezos, lagrimeo, sudoración, midriasis, temblor, piloerección ("came de gallina"), anorexia, inquietud y agitación, vómito, diarrea, fiebre, hipertensión arterial, pérdida de peso. La administración de un opioide en ese momento, suprime los signos y síntomas de supresión casi de inmediato.

### **(18)(41)**

En el recién nacido es bastante frecuente el síndrome de abstinencia debido a la fármacodependencia de la madre al haber pasado la droga por la placenta durante el embarazo; comienza al cabo de pocas horas del parto, es semejante al del adulto y la mortalidad es alta. **(41)**

En las embarazadas que están recibiendo opioides de manera crónica, el feto puede presentar dependencia física in útero, y manifestar síntomas de supresión al principio del periodo posparto. Una dosis diaria tan pequeña como 6 mg de heroína (o su equivalente) tomada por la madre originará un síndrome de supresión leve en el lactante, y una dosis doble puede generar signos y síntomas graves entre ellos irritabilidad llanto con tono agudo, diarrea o incluso convulsiones. El reconocimiento del problema es auxiliado por un interrogatorio y examen físico cuidadosos. Cuando se considera que los síntomas de supresión son relativamente leves el tratamiento se dirige a controlarlos con fármacos como el diazepam: en casos de supresión más intensa se usa tintura de opio alcanforada en una dosis oral de 0.12 a 0.24 mL/kg También se han usado dosis orales de metadona (0.1 a 0.5 mg/kg). **(18)**

### 2.1.5.1.2 METADONA (Disponible en E.U. como DOLOPHINE®) (11)(18)(38)

La metadona es, primordialmente, un agonista  $\mu$  con propiedades farmacológicas cualitativamente semejantes a las de la morfina, pero difiere de esta en dos aspectos esenciales: su acción es mucho más prolongada porque el cuerpo la elimina más lentamente y una sola dosis causa poca sedación. Este reducido efecto sedante le hizo perder la popularidad que tenía originalmente. (38)

Las propiedades sobresalientes de la metadona son su buena actividad analgésica, su eficacia por vía oral, su acción prolongada para suprimir los síntomas de supresión en los individuos con dependencia física, y su tendencia a manifestar efectos persistentes con la administración repetida. Sus efectos en tos, motilidad intestinal, tono biliar y secreción de hormonas hipofisarias son cualitativamente semejantes a los de la morfina

#### Aplicaciones terapéuticas

Las aplicaciones primarias del *clorhidrato de metadona* (DOLOPHINE) son alivio del dolor, tratamiento de la farmacodependencia por opioides y tratamiento de farmacodependencia crónica por heroína. No se utiliza con amplitud como agente antiperistáltico. Durante el trabajo de parto deberá administrarse con extrema precaución, si es que se emplea. (11)(41)

#### Farmacocinética

La metadona se absorbe bien en el tubo digestivo, y se puede identificar en el plasma durante los 30 minutos que siguen a la ingestión oral; alcanza concentraciones máximas en cerca de cuatro horas. Después de administrar dosis terapéuticas, cerca de 90% de la metadona se encuentra fija en proteínas plasmáticas. (11)(41) Se producen concentraciones máximas en el encéfalo en plazo de una a dos horas después de la administración subcutánea o intramuscular, lo que se correlaciona bien con la intensidad y la duración de la analgesia. La metadona se absorbe también por la mucosa bucal y experimenta biotransformación extensa en el hígado. Sus metabolitos principales, resultantes de la N-desmetilación y la formación de compuestos cíclicos, como pirrolidina y pirrolina, se excretan por la orina y la bilis junto con pequeñas cantidades del fármaco intacto. La cantidad de metadona que se elimina con la orina se incrementa, cuando se acidifica esta última. Los metabolitos de la metadona también se excretan en las heces a través de la bilis. (11)(24)

La metadona parece fijarse con firmeza a proteínas en los diversos tejidos, entre ellos el encefálico. Después de la administración repetida ocurre acumulación gradual en los tejidos. Cuando se interrumpe la administración, se conservan las concentraciones bajas plasmáticas

por descarga lenta desde los sitios extravasculares de fijación; este proceso tal vez explique el síndrome de supresión relativamente leve, pero prolongado. La vida media de la metadona es de 15 a 40 hrs. **(11)**

### **Tolerancia y dependencia física**

Posadictos voluntarios que recibieron metadona por vía oral o subcutánea todos los días presentaron tolerancia parcial a los efectos nauseosos, anoréticos, mióticos, sedantes, depresores respiratorios y cardiovasculares de la metadona.

En algunos pacientes la tolerancia a la metadona surge con mayor lentitud que a la morfina, sobre todo en lo que respecta a los efectos depresores. Sin embargo, esto puede relacionarse en parte con los efectos acumulativos del fármaco o sus metabolitos. La tolerancia al efecto astringente de la metadona no se presenta con tanta plenitud como la tolerancia a los otros o efectos. La conducta de los adictos que consumen metadona por vía parenteral es extraordinariamente semejante a la de los adictos a la morfina, pero muchos consumidores previos de heroína tratados con metadona oral no manifiestan virtualmente efectos francos de la conducta.

La dependencia física durante la administración prolongada de metadona se puede demostrar mediante supresión del fármaco o administración de un antagonista de los opioides. La administración subcutánea de 10 a 20 mg de metadona a sujetos que han sido adictos a los opioides produce euforia definida de duración igual a la causada por la morfina, y su potencial global de abuso es equivalente al de ésta. **(11)**

#### **2.1.5.1.3 MEPERIDINA** (Disponible en E.U. como DEMEROL® **(11)(18)(24)(26)**, PETHADOL® **(11)**)

La meperidina fue el primer congenere sintético de la morfina. Su tiempo de acción es más corto que el de la morfina y su potencia es alrededor de 10 veces menor que la de esta última. La meperidina es, de manera predominante, un agonista  $\mu$ , y ejerce sus efectos farmacológicos principales sobre el SNC y los elementos neurales en el intestino. **(11)(38)**

### **Aplicaciones terapéuticas**

La aplicación principal de la meperidina es para la analgesia y sedación. A diferencia de la morfina y sus congéneres, no se emplea meperidina para tratar la tos o la diarrea. Se puede utilizar en cualquier situación en la que se requiera un analgésico opioide. Sin embargo, en diversos trastornos clínicos sus menores efectos espasmógenos o su mejor eficacia por vía oral vuelven a la meperidina preferible a la morfina. También es útil para producir analgesia previa a procedimientos diagnósticos dolorosos –gastroscopia, broncoscopia-. **(11)(43)**

### **Farmacocinética**

La meperidina se absorbe por todas las vías de administración, pero la velocidad de absorción puede ser errática después de la inyección intramuscular. La concentración plasmática máxima suele producirse en cerca de 45 minutos, pero los límites son amplios. Después de la administración oral, sólo escapa del metabolismo de primer paso cerca de 50% del fármaco para entrar en la circulación, y las concentraciones plasmáticas máximas suelen producirse en 1 a 2 horas. La meperidina se metaboliza principalmente en el hígado, con una vida media aproximada de cerca de 3 horas. En pacientes cirróticos, la biodisponibilidad de este agente se incrementa hasta en 80%, y se prolongan las vidas medias tanto de la meperidina como de la normeperidina. Cerca de 60% de la meperidina plasmática se encuentra fija en proteínas. En el ser humano la meperidina se hidroliza hasta ácido meperidínico, que a su vez se conjuga de manera parcial. Además, la meperidina se N-desmetila hasta normeperidina, y a continuación se conjuga. Sólo se excreta sin cambios una cantidad pequeña de meperidina. **(11)(43)**

### **Tolerancia y dependencia física**

Como sucede con otros agonistas  $\mu$ , la administración repetida de dosis terapéuticas de meperidina a intervalos breves puede generar tolerancia. Incluso cuando hay tolerancia a los efectos que deprimen la respiración, las dosis altas administradas con frecuencia pueden producir un síndrome excitatorio caracterizado por alucinaciones y convulsiones, probablemente como resultado de la acumulación de normeperidina.

El patrón de los síntomas de supresión después de interrumpir de manera repentina la administración de meperidina difiere, con respecto al observado con la morfina, en que los efectos autonómicos son menores y los síntomas aparecen con mayor rapidez y son de duración más breve. **(11)**

### 2.1.5.1.4 FENTANIL (FENTANEST®, DUROGESIC®) (22)

#### Aplicaciones terapéuticas

El fentanil es un opioide sintético relacionado con las fenilpiperidinas. Es primordialmente un agonista  $\mu$ , y se estima que es 80 veces más potente que la morfina como analgésico. El efecto depresivo respiratorio del fentanil dura menos tiempo que el de la meperidina; los antagonistas de los opioides antagonizan sus efectos analgésicos y euforiantes, pero el droperidol, agente neuroléptico con el que suele combinarse para su empleo como anestésico intravenoso, no los prolonga ni intensifica en grado importante. Los efectos subjetivos de la combinación dependen de las proporciones relativas de ambos agentes. Las dosis altas de fentanil producen rigidez muscular notable, posiblemente como resultado de los efectos de los opioides sobre la transmisión dopaminérgica en el cuerpo estriado; este efecto se puede antagonizar con naloxona. Suele utilizarse para la anestesia citrato de fentanil, ya sea solo (FENTANEST®) o con droperidol (INNOVAR). El fentanil se ha usado también para tratar el dolor posoperatorio. Hace poco pudo contarse con parches transdérmicos de fentanil, que se utilizan ampliamente (DUROGESIC®). A pesar de las ventajas de los parches transdérmicos, han causado intoxicación grave en situaciones raras, debido a incremento inesperado de la absorción. Los congéneres del fentanil, como *citrato de sufentanil* (SUFENTA) y *clorhidrato de alfentanil* (ALFENTA), son agonistas  $\mu$  muy potentes y relativamente selectivos. Se han aprobado para la anestesia general, pero también se han utilizado por vías intrarraquídea y epidural y para la analgesia posoperatoria. (11)

Las principales desventajas del fentanilo son que al administrarlo por vía IV tiene inicio de acción casi inmediato y su efecto dura poco. (38)

#### Farmacocinética

Después de la administración IV el comienzo acción s rápido; los valores máximos ocurren n 5 a 15 minutos, con el máximo de analgesia dentro de 30 minutos. Se ha sugerido la redistribución como la causa principal el efecto analgésico breve del fentanil. El fentanil se metaboliza en el hígado. El fentanil sufre una biotransformación semejante a la de meperidina para transformarse en despropionilfentanil, norfentanil despropionilnorfentanil; estos metabolitos y una pequeña cantidad de fentanil se excretan principalmente en la orina y la vida media es de alrededor de 3 horas. (24)(43)

### 2.1.5.1.5 LEVORFANOL (Disponible en E.U. como LEVO-DROMORAN®) (11)(16)(18)(38)

El Levorfanol es el único agonista de los opioides de la serie del morfinán disponible en el comercio. El isómero *d* (dextrorfán) carece relativamente de acción analgésica.

#### **Aplicaciones terapéuticas**

El levorfanol es uno de los más potentes analgésicos sintéticos entre los que se utilizan actualmente; es de 4 a 5 veces más potente que la morfina y provoca menos estreñimiento que esta. Además de que su efecto dura más tiempo. (11)(38)

El levorfanol tiene estructura levógira; su isómero dextrógiro se llama dextrorfán y carece de acción analgésica aunque es un antitusivo eficaz. (38)

#### **Farmacocinética**

El levorfanol se metaboliza con menor rapidez, y tiene una vida media aproximada de 12 a 16 h; la administración repetida a intervalos breves puede producir, por tanto, acumulación plasmática del fármaco. Aunque el levorfanol actúa primordialmente a través de receptores  $\mu$ , tiene acciones  $\kappa_3$ , en particular en dosis más altas. Esto ayuda a explicar la falta de tolerancia cruzada completa entre la morfina y el levorfanol. (11)

## 2.1.5.2 AGONISTAS LEVES A MODERADOS

### 2.1.5.2.1 CODEÍNA (TYLEX®) (22)

La codeína es un analgésico relativamente débil que tiene la décima parte de potencia que la morfina y, por tanto, causa poca depresión respiratoria y tiene relativamente bajo potencial para generar adicción. **(38)**

#### Aplicaciones terapéuticas

La codeína, como la morfina, se utiliza como analgésico, sedante, hipnótico, antiperistáltico y antitusígeno. Se administra habitualmente en combinación con aspirina, paracetamol u otros agentes. **(16)**

A diferencia de la morfina, la codeína es aproximadamente 60% más eficaz por la vía oral que por la parenteral, lo mismo como analgésico que como depresor respiratorio. Muy pocos opioides tienen una razón de potencial oral/parenteral tan alta; presentan este atributo también levorfanol, oxicodona y metadona. La codeína tiene una afinidad excepcionalmente baja por los receptores de opioides, y su efecto analgésico se debe a su conversión en morfina (10 a 15% de la dosis de codeína). Sin embargo sus acciones antitusivas abarcan probablemente distintos receptores que fijan a la propia codeína. **(11)(38)**

#### Farmacocinética

La mayor eficacia oral de estos fármacos se debe a menor metabolismo de primer paso por el hígado. Una vez absorbida, la codeína se metaboliza en este órgano, donde sufre O-desmetilación, N-desmetilación y conjugación parcial con el ácido glucurónico. Después administrada almente, u acción parece menos 30 minutos. El efecto analgésico áximo e observa en ½ a 1 hora. La codeína se distribuye pliamente en todo cuerpo; cruza placenta y entra en la leche terna. Una fracción pequeña (cerca del 10%) de la codeína administrada se desmetila para formar morfina, de la cual se pueden encontrar fracciones tanto libre como conjugada en la orina después de administrar dosis terapéuticas de codeína. La vida media de este fármaco en el plasma es de 2 a 4 horas. El fármaco se excreta en su mayor parte por orina como norcodeína y morfina libre y conjugada. **(11)(16)(24)**

### 2.1.5.3 AGONISTAS-ANTAGONISTAS MIXTOS

Son opiáceos que tienen diversa afinidad por los receptores  $\mu, \kappa$  y  $\delta$ . En general tienen alta actividad intrínseca sobre receptores  $\kappa$ , por lo que se comportan como **agonistas**  $\kappa$ , pero escasa o nula sobre receptores  $\mu$ , en los que se comportan como agonistas parciales o incluso como **antagonistas** de los agonistas  $\mu$  puros. **(20)**

#### 2.1.5.3.1 NALBUFINA (BUFIGEN®, NALCRYN SP®, NUBAIN®, NUBAIN SP. ®) **(22)**

Desde el punto de vista estructural, la nalbufina se relaciona con la naloxona (Tabla 3-3). Es un opioide agonista y antagonista con un espectro de efectos cualitativamente similares al de la pentazocina; sin embargo, la nalbufina es un antagonista más potente a nivel de los receptores  $\mu$ , y conlleva a menor riesgo de efectos adversos disfóricos que la pentazocina. Las acciones analgésicas de la nalbufina son una combinación compleja de efectos agonistas sobre los receptores  $\kappa_1$  y  $\kappa_3$ . **(11)**

#### Aplicaciones terapéuticas

El clorhidrato de nalbufina se emplea para producir analgesia. Como es un agonista y antagonista, su administración a pacientes que han estado recibiendo opioides del tipo de la morfina puede crear dificultades a menos que se interponga un intervalo breve libre del fármaco. **(11)**

#### Farmacocinética

La nalbufina se administra por vía parenteral. Por vía oral tiene una potencia de 20 a 25% de la que manifiesta por vía intramuscular aparentemente debido al efecto de "primer paso" del metabolismo en vías gastrointestinal y el hígado. La nalbufina no se une apreciablemente a las proteínas del plasma. Se metaboliza en el hígado y tiene una vida media en el plasma de 2 a 3 horas. La nalbufina se excreta en la orina y en algún grado en la bilis. **(11)(24)**

#### Tolerancia y dependencia física

En sujetos dependientes de dosis bajas de morfina (60 mg/día), la nalbufina desencadena síndrome de supresión. Durante la primera semana, los sujetos en quienes se experimenta la nalbufina suelen encontrarla similar a la morfina. Sin embargo después de 7 días empiezan



aquejarse de cefalalgia, dificultad para concentrarse, pensamientos y sueños extraños, irritabilidad y depresión. El potencial de abuso de la nalbufina parenteral en sujetos no dependientes de agonistas  $\mu$  tiende a ser semejante al de la pentazocina parenteral. Desde su aprobación en 1979, se han informado muy pocos casos de abuso de la nalbufina. Los antiguos adictos "gustan" de las dosis únicas de nalbufina (8 mg) tanto como de las dosis bajas de morfina, pero conforme la dosis se incrementa a 72 mg, el "gusto" y la euforia se incrementan sólo un poco, en tanto que empiezan a producirse efectos sedantes y adversos del tipo de los causados por la nalorfina. (11)

Lamentablemente, cuando se presenta depresión respiratoria puede ser relativamente resistente a la reversión con naloxona. (18)

#### 2.1.5.3.2 BUPRENORFINA (TEMGESIC®) (22)

##### Aplicaciones terapéuticas

La buprenorfina es un opioide Semisintético de acción central, derivado de la tebaína, usado para el alivio del dolor moderado a severo, en particular es asociado con las molestias posoperatorias. Es unas 30 veces más potente que la morfina. Se clasificada por algunos autores como agonista parcial y muestra efectos antagonistas en altas dosis. Sus acciones son predominantemente de carácter  $\mu$ . (16)

La *buprenorfina* se puede usar como analgésico; también parece ser útil como fármaco de sostén en sujetos dependientes de opioides, pero aún no ha sido aprobada para esta finalidad. La analgesia que produce es muy duradera (5-8 hrs.), probablemente porque su interacción con los receptores opioides es muy firme y difícil de disociarse. Según la dosis, puede producir síntomas de supresión en pacientes que han estado recibiendo agonistas del receptor  $\mu$  (fármacos del tipo de la morfina) durante varias semanas. **Antagoniza** la depresión respiratoria producida por las dosis anestésicas de **fentanil** casi tan bien como la naloxona, sin prevenir por completo el alivio del dolor mediante el uso de opioides. (11)(18)(20)

##### Farmacocinética

La buprenorfina presenta una biodisponibilidad muy baja por vía oral (16%) pero por vía sublingual aumenta al 56%, siendo una de las vías habituales de administración; sin embargo el incremento de niveles plasmáticos es algo lento. Después de administración IM la

buprenorfina se absorbe rápidamente. Las concentraciones en sangre se vuelven máximas dentro de los cinco minutos siguientes a la inyección intramuscular, y en plazo de dos horas cuando se da por vía oral o sublingual. Se une a proteínas plasmáticas en un 96%. Aunque se ha informado una vida media plasmática de cerca de 3 horas, este valor guarda muy poca relación con la tasa de desaparición de los efectos. Se identifican en la orina metabolitos tanto N-desalquilados como conjugados, pero la mayor parte del fármaco se excreta sin cambios en las heces. **(11)(16)(20)(24)**

### **Tolerancia y dependencia física**

Si se produce dependencia, el cuadro de abstinencia tarda en aparecer y es de intensidad moderada. En caso de intoxicación aguda, la naloxona antagoniza con dificultad sus efectos, siendo preciso extremar las técnicas de reanimación o recurrir a fármacos analépticos. **(20)**

En sujetos que fueron adictos, dosis subcutáneas de buprenorfina que varían entre 0.2 y 2 mg producen efectos típicos del tipo de los causados por la morfina, entre ellos euforia y constricción pupilar; esta miosis dura 72 h. Durante la administración de buprenorfina a largo plazo (8 mg por vía subcutánea u 8 a 16 mg por vía sublingual al día) los sujetos perciben el fármaco como un tipo de morfina, y los efectos subjetivos y fisiológicos de la morfina parenteral (en dosis de hasta 120 mg) se previenen o atenúan de manera notable. Esta atenuación, o "bloqueo", persiste durante más de 30 h después de la última dosis de buprenorfina. Al interrumpir su administración se genera síndrome de supresión, con un retraso que varía de dos días a dos semanas; consiste en signos y síntomas parecidos a los de la supresión de morfina, pero por lo general no muy graves, y persiste durante una a dos semanas. Algunos individuos piden la droga para aliviar las molestias (Bickel y col., 1988; Fudala y col., 1989). Por su síndrome de supresión menos intenso, el potencial de abuso de la buprenorfina es menor que el de la morfina. **(11)**

#### **2.1.5.3.3 BUTORFANOL** (Disponible en E.U. como STADOL®) **(11)(18)**

El butorfanol es un congénere del morfináno, con un perfil de acciones semejante al de la pentazocina.

La potencia analgésica es de 3.5 a 7 veces la de la morfina, 30 a 40 veces la de meperidina, 15 a 20 veces la de la pentazocina y 1/40 de la potencia antagonista de la naloxona. **(16)**

### **Aplicaciones terapéuticas**

El butorfanol está indicado en el dolor moderado a severo posoperatorio, para complementar la anestesia y para aliviar el dolor postparto. El tartrato de butorfanol es más adecuado para aliviar el dolor agudo que el dolor crónico. A causa de sus efectos adversos en el corazón, es menos útil que la morfina o la meperidina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o infarto del miocardio. **(11)(16)**

El butorfanol produce analgesia parecida a la de la nalbufina y buprenorfina, pero al parecer produce más sedación a dosis equianalgésicas. El butorfanol se considera sobre todo un agonista  $\kappa$ . Sin embargo, también puede actuar como agonista parcial o antagonista del receptor  $\mu$ . **(18)**

### **Farmacocinética**

Después de la inyección IM el butorfanol se absorbe bien. El comienzo de la analgesia es de menos de 10 minutos con efecto analgésico máximo en  $\frac{1}{2}$  a 1 hora. El butorfanol cruza rápidamente la placenta y las concentraciones séricas neonatales son de 0.4 a 1.4 veces que las concentraciones maternas. El butorfanol se metaboliza extensamente en el hígado, principalmente por hidroxilación a metabolitos inactivos. La duración del efecto es de 3 a 4 horas. El butorfanol se excreta en forma inactiva, principalmente por los riñones. Cerca de 11 a 14% de una dosis parenteral se excreta en las heces. **(16)(24)**

### **Tolerancia y dependencia física**

Las dosis únicas de butorfanol producen efectos subjetivos similares a los de pentazocina y nalorfina, y no a los de la morfina. El butorfanol no suprime ni provoca síndrome de supresión en sujetos que dependen de 60 mg de morfina al día. Sin embargo desencadenan el síndrome en los pacientes a régimen de metadona, lo que sugiere que tiene acciones antagonistas débiles en los receptores  $\mu$  de los opioides. Los sujetos que fueron adictos y que se han estabilizado con 12 mg de butorfanol cuatro veces al día, se quejan de somnolencia, estreñimiento, dificultad para orinar e incapacidad para dormir. El fármaco se identifica con mucho mayor frecuencia como barbitúrico que como opioide, y los sujetos que habían sido adictos expresan indiferencia o disgusto leve por él. Después de un régimen prolongado de butorfanol, la administración de 4 mg de naloxona o la interrupción repentina de la droga produce síndrome de supresión, caracterizado por malestar y solicitud del

medicamento para encontrar alivio. Se han informado pocos casos de abuso desde su introducción en clínica en 1978. **(11)**

### 3.1.5.3.4 PENTAZOCINA (Disponible en E.U. como TALWIN®) **(11)(18)**

La pentazocina es un agonista  $\kappa$  con propiedades antagonistas  $\mu$  débiles o agonista parcial. Es el fármaco mixto disponible más antiguo. Se sintetizó como parte de un esfuerzo deliberado por preparar un analgésico eficaz con poco o ningún potencial de abuso. **(18)**

#### **Aplicaciones terapéuticas**

La pentazocina se utiliza como analgésico, a menudo en sujetos que tienen dolor intenso o moderado, en procesos agudos y crónicos; y en los que experimentan problemas por abuso de sustancias tóxicas. **(11)(43)**

Aunque existe el riesgo de dependencia, es menor que el relacionado con el uso de fármacos del tipo de la morfina en las circunstancias similares. Como los patrones de abuso parecen menos probables con la administración oral, debe recurrirse a esta vía en todo lo posible. **(11)**

#### **Farmacocinética**

La pentazocina puede usarse por vía oral o parenteral. Sin embargo, debido a sus propiedades irritantes, la inyección por vía subcutánea no se recomienda. La pentazocina se absorbe bien por el tubo digestivo y desde los sitios de administración subcutánea e intramuscular. Las concentraciones plasmáticas coinciden de manera estrecha con el inicio, la duración y la intensidad de la analgesia; se obtienen valores máximos 15 minutos a una hora después de la administración intramuscular, y una a tres horas después de la oral. La vida media en el plasma es de cuatro a cinco horas. El metabolismo de primer paso por el hígado es muy amplio (90%) de modo que en la circulación general entra poco menos de 20% de la pentazocina administrada. La acción del fármaco se termina en gran medida a causa de biotransformación en el hígado; los metabolitos, productos de la oxidación de los grupos metil terminales y de los conjugados con ácido glucurónico, se excretan por el riñón. Hay variabilidad considerable entre los individuos en cuanto a la tasa de metabolismo de la pentazocina, lo que podría explicar la variabilidad de la reacción analgésica. La pentazocina atraviesa la barrera placentaria, pero en menor grado que la meperidina. La vida media es de alrededor de 2.5 horas. **(11)(18)(43)**

### **Tolerancia y dependencia física**

La administración frecuente y repetida origina tolerancia a los efectos analgésicos y subjetivos de la pentazocina administrada por vías intravenosa o subcutánea a quienes fueron adictos, la pentazocina (40 mg) produce efectos en esencia del tipo de la morfina; cuando la dosis se incrementa a 60 mg los efectos empiezan a parecerse al nerviosismo y la pérdida de la energía que produce la nalorfina. Sin embargo, la pentazocina no previene ni mejora el síndrome de supresión de morfina. Más bien, cuando se administran dosis altas de pentazocina a sujetos dependientes de morfina, el fármaco generará síntomas del síndrome, a causa de sus acciones antagonistas a nivel del receptor  $\mu$ . Después de uso prolongado (60 mg cada cuatro horas) los que fueron adictos desarrollan dependencia física, que se puede demostrar al efectuar supresión repentina o administrar naloxona. Después de dosis crónicas superiores a 500 mg/día, el síndrome de supresión, aunque menos intenso que el de la morfina, consiste en cólicos, ansiedad, escalofríos, aumento de la temperatura, vómito, epífora y sudación

Los síntomas de supresión de la pentazocina se pueden tratar mediante reducción gradual del propio fármaco o sustitución por antagonistas  $\mu$ , como morfina o metadona. Se ha observado también un síndrome de supresión de la pentazocina en neonatos. **(11)**

#### **2.1.5.3.5 DEZOCINA (Disponible en E.U. como DALGAN) **(11)(16)(18)****

La dezocina es un nuevo compuesto relacionado de manera estructural con la pentazocina. Tiene mayor afinidad por los receptores  $\mu$  y menos interacción con  $\kappa$ . Aun cuando se dice que es equivalente en eficacia a la morfina, su uso se relaciona con los mismos problemas observados con los opioides que son receptores de acciones mixtas. **(18)**

### **Aplicaciones terapéuticas**

La *dezocina*, es un opioide sintético agonista/antagonista estructuralmente similar a la pentazocina; su potencia y la duración de su efecto anestésico son semejantes a los de la morfina. Incrementos de la dosis por arriba de 30 mg no producen depresión respiratoria progresivamente más grave. En sujetos adictos, sus efectos subjetivos son semejantes a los de los opioides de los agonistas  $\mu$ . **(11)(16)**

### **Farmacocinética**

La dezocina se metaboliza extensamente en el hígado, por conjugación a glucurónidos, y se excreta por orina. **(16)**

## 2.1.5.4 ANTAGONISTAS

### 2.1.5.4.1 NALOXONA (En E.U. NARCAN®) y NALTREXONA (En E.U. REVIA®, DEPADE®) **(18)**

Se dice que la **naloxona** es un antagonista de opioide puro, ya que no causa analgesia por sí sola, sino tiene la capacidad de revertir o bloquear las acciones de los agonistas de opioides analgésicos. Tiene mayor afinidad por los receptores  $\mu$ , con los que se une y evita o revierte las acciones de la morfina y sus congéneres. Es menos eficaz como bloqueador de los receptores  $\kappa$ .

La **naltrexona** es un compuesto relacionado que también actúa como bloqueador puro, pero tiene vida mucho mayor que la naloxona y es bien absorbida cuando se da por vía oral. **(18)**

#### Aplicaciones terapéuticas

La naloxona y naltrexona se utilizan en clínica para: 1. revertir la depresión respiratoria causada por fármacos similares a la morfina; 2. Realizar pruebas diagnósticas para adictos a opioides, en quienes precipitan una reacción de supresión aguda, y 3. Tratar a los adictos, después de suprimir los opioides, a fin de evitar los efectos de la heroína o la morfina autoadministrada y, en consecuencia reducir el riesgo de recaída. Asimismo, se usan en la terapéutica coadjuvante para evitar recaídas en el alcoholismo. **(38)** Aún está por establecerse su utilidad potencial para tratar choque, accidente apoplético, lesiones traumáticas de médula espinal y encéfalo, y otros trastornos que puedan caracterizarse por movilización de los péptidos opioides endógenos en fecha reciente, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de la **naltrexona** para el tratamiento del alcoholismo. **(11)**

**Es de vital importancia recordar la duración relativamente breve de la naloxona, debido a que un paciente con depresión grave puede recuperarse después de una sola dosis de naloxona y parecer normal, sólo para volver a presentar coma después de 1 a 2 horas.** La dosis usual de naloxona es de 0.1 a 0.4 mg por vía intravenosa, que puede repetirse según se requiera. Dosis bajas de naloxona tiene una participación importante en el

repetirse según se requiera. Dosis bajas de naloxona tiene una participación importante en el tratamiento de los efectos adversos relacionados a menudo con el uso de opioides epidurales o intravenosos. La dosificación cuidadosa de la naloxona pueden eliminar con frecuencia prurito, náuseas y vómito mientras se evita la analgesia.

Debido a su prolongada duración de acción (2 a 9 veces la de la naloxona), la **naltrexona** se ha propuesto como un medicamento de "control" para los adictos en programas de tratamiento. Una sola dosis administrada cada tercer día bloquea casi todos los efectos de la dosis de heroína. Podría predecirse que este método de rehabilitación no sería popular con un gran porcentaje de usuarios a menos que sean motivados para que abandonen el consumo. Recientemente aumentó el interés sobre la naltrexona, debido a que produjo disminución de la obsesión por el alcohol, y hace poco la FDA la aprobó para este propósito. **(18)**

### **Farmacocinética**

Después de la administración oral de la naloxona se inactiva rápidamente por tanto se usa por vía parenteral. La absorción de **naloxona** es excelente por las vías subcutánea e intramuscular; en cambio se absorbe poco en el tracto digestivo. La naloxona se distribuye con rapidez en los tejidos y líquidos del cuerpo. La **naloxona** se metaboliza casi por completo en el hígado primordialmente por conjugación con ácido glucurónico; se producen otros metabolitos en cantidades pequeñas; antes de llegar a la circulación general y, por tanto, debe administrarse por vía parenteral. La eliminación por el riñón es rápida y la acción de la **naloxona** es corta dura de 1 a 4 horas, menos que para la morfina. **(11)(24)(43)**

En comparación con la naloxona, **la naltrexona** retiene mucho más su eficacia por vía oral, y la duración de sus efectos se aproxima a 24 h después de administrar dosis orales moderadas. Pero puede sufrir una rápido metabolismo de primer paso. Se alcanzan concentraciones máximas en el plasma en plazo de 1 a 2 horas, y a continuación disminuyen, con una vida aparente de cerca de 14 h; este valor no cambia con el uso a largo plazo. La **naltrexona** se metaboliza hasta 6-naltrexol, que es un antagonista más débil pero con una vida media más larga. El fármaco es mucho más potente que la naloxona y, en pacientes adictos a los opioides, dosis orales des de 100 mg producen concentraciones **tisulares** suficientes para bloquear los efectos eufórgenos de las dosis intravenosas de **25 mg de heroína** durante 48 horas. **(11)(18)**

### **Tolerancia y dependencia física**

No existe tolerancia a la acción antagonista de estos agentes. Incluso después de la administración prolongada de dosis altas, la abstinencia de **naloxona** no va seguida de síndrome alguno de supresión reconocible, y la de **naltrexona**, otro antagonista relativamente puro, produce muy pocos signos y síntomas. Sin embargo, la administración prolongada de antagonistas incrementa la densidad de los receptores de opioides en el encéfalo e intensifica de modo temporal las reacciones a la administración subsecuente de agonistas de los opioides (Yobum y col., 1988). Naltrexona y naloxona tienen poco potencial de abuso, o incluso ninguno. **(11)(18)**

## **2.1.5.5 OTROS**

### **2.1.5.5.1 TRAMADOL (NOBLIGAN, TRADOL, TRALIC, TREXOL) (22)**

El tramadol es un fármaco administrado oralmente, recién aprobado en Estados Unidos y Canadá, aunque en Europa lo han empleado por más de 20 años. Tiene ciertas semejanzas estructurales con los opioides, igual que con varios antiinflamatorios no esteroideos. Tanto el tramadol como su metabolito activo O-desmetiltramadol, se fijan débilmente a los receptores  $\mu$ , pero su efecto analgésico solo es parcialmente reversible por acción de la naloxona. Aun no se aclara si debe considerarse al tramadol principalmente como agonista opioide parcial o si su efecto analgésico depende, en gran parte, de su capacidad para bloquear la recaptación de serotonina y noradrenalina en las sinapsis centrales. **(18)(22)(38)**

### **Aplicaciones terapéuticas**

El tramadol está indicado en los procesos que cursen con dolor de moderado a severo, de origen agudo a crónico (fracturas, luxaciones, infarto agudo del miocardio, cáncer, etc.), también puede utilizarse como analgésico preoperatorio, como complemento de la anestesia quirúrgica, en el posoperatorio y procedimientos de exploración diagnóstica que cursan con dolor. **(22)**

### **Farmacocinética**

Después de la administración oral, el tramadol es absorbido en más del 90%. La biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 70%, independientemente de la ingestión



concomitante de alimentos.. el tramadol sufre metabolismo de primer paso es del 30% aproximadamente. Se une un 20% a las proteínas plasmáticas. El tramadol atraviesa la barrera placentaria y hematoencefálica. La vida media de eliminación es de 6 horas aproximadamente. El tramadol y sus metabolitos se excretan por vía renal. **(22)**

## 2.1.6 Vías de administración y dosis

Tabla 2-3 Vías de administración y dosis de los opioides (24)(26)(37)					
Opioide	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Morfina	Tratamiento del dolor crónico moderado a severo	PO, inicial: 10 a 30 mg c/4 hrs.	Infusión IV. Inicial: 2.5 a 15 mg, inyectar lentamente. IM o SC, inicial: 10 mg (basado en un adulto de 70 kg) c/4 hrs. Mantenimiento: 5 a 20 mg.	Niños, PO. Dosis individualizada basada en la edad, peso y necesidades del paciente.	Niños. Infusión IV. 0.5 a 0.1 mg/kg, administrar lentamente. IM o SC inicial: 0.1 a 0.2 mg/kg c/4 hrs. Máximo: 15 mg/dosis.
Metadona	Dolor intenso	PO, 2.5 a 10 mg c/6 a 8 hrs., según sea necesario durante las 24 horas.	IM o SC, 2.5 a 10 mg c/6 a 8 hrs., según sea necesario durante as 24 horas.	---	---
	Síndrome por supresión de opioides	PO, 15 a 40 mg/día (individualizar dosis lo más posible). Mantenimiento: 20 a 120 mg/día.	---	---	---
Meperidina	Tratamiento del dolor moderado a severo	PO, 50 a 150 mg c/3 a 4 hrs.	IM o SC, 50 a 150 mg c/3 a 4 hrs.	Niños, PO; 1.1 a 1.8 mg/kg c/4 a 6 hrs. No exceder de 100 mg.	Niños, IM o SC; 1.1 a 1.8 mg/kg c/3 a 4 hrs. No exceder de 100 mg.
	Preoperatorio	---	IM o SC, 50 a 100 mg, 30 a 90 minutos antes de la operación.	---	Niños, IM o SC, 1 a 2.2 mg/kg o SC, 30 a 90 minutos antes de la operación.
Fentanil*	Para proporcionar premedicación prequirúrgica	---	IM. 0.05 a 0.1 mg 30 a 60 minutos antes de la cirugía.	---	---
	Adjunto a la anestesia regional	---	IV o IM. 0.05 a 0.1 mg IM o IV lento durante 1 a 2 minutos.	---	---

Tabla 2-3 Vías de administración y dosis de los opioides (24)(26)(37)					
Opioide	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
	Dolor posoperatorio en sala de recuperación.	---	IM, 0.05 a 0.1 mg. Repetir en 1 a 2 hrs. si es necesario.	---	---
Levorfanol	Tratamiento del dolor moderado a grave	PO, 2 a 3 mg c/6 a 8 hrs., según se necesite o durante las 24 horas.	SC, 2 a 3 mg c/6 a 8 hrs., según se necesite o durante las 24 horas.	---	---
Codeína	Tratamiento del dolor leve a moderado	PO, 15 a 60 mg c/4 hrs. O según se requiera.	---	PO, niños de 1 año o más; 0.5 mg/kg c/4 a 6 hrs.	---
Nalbufina	Tratamiento del dolor moderado a severo	---	SC, IV o IM. Adultos de 70 kg de peso, 10 a 20 mg c/3 a 6 hrs. Dosis máxima diaria: 160mg.	---	---
	Adjunto a la anestesia	---	IV, 0.3 a 3 mg/kg seguido por 0.25 a 0.5 mg/kg, como sea necesario.	---	---
Buprenorfina	Control del dolor moderado a severo	---	IM o IV; 0.3 mg c/6 hrs., seguida de una dosis de 0.3 mg 30 a 60 min. seguida de la primera dosis si es necesario.	---	Niños de 12 años o más misma dosis de adulto. Niños de 2 a 12 años, IM o IV 0.002 a 0.006 mg/kg c/4 a 6 hrs.
Butorfanol	Tratamiento del dolor moderado a grave	---	IV, 0.5 a 2 mg c/3 a 4 hrs. Máximo: 4mg. IM, 1 a 4 mg c/3 a 4 hrs. Máximo: 4 mg.	---	---

Tabla 2-3 Vías de administración y dosis de los opioides (24)(26)(37)

Opioide	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Pentazocina	Tratamiento del dolor moderado a severo	PO, 50 a 100 mg c/3 a 4 hrs. según sea necesario. Máximo: 600 mg/día.	IV, IM o SC. Inicial: 30 mg c/3 a 4 hrs. según sea necesario. Máximo: 360 mg/día. No se recomiendan dosis únicas mayores de 30 mg IV o 60 mg IM o SC.	---	---
Dezocina	Tratamiento del dolor	---	IV, inicial: 5 mg seguidos por 2.5 a 10 mg c/2 a 4 hrs. Máximo: 20 mg/día. IM, inicial: 10 mg seguidos por 5 a 20 mg c/3 a 6 hrs. Máximo: 120 mg/día. (Handbook) No se recomienda para menores de 18 años.	---	---
Naloxona	Tratamiento de la depresión respiratoria que se sabe o sospecha inducida por opioides	---	IV, SC o IM, 0.4 a 2 mg, repetidos cada 2 a 3 minutos según se necesite. Si no se observa respuesta después de administrar 10 mg se dudará del diagnóstico de toxicidad por narcóticos.	---	Niños IM, IV o SC, 0.01 mg/kg repetida c/ 2 a 3 minutos según se necesite. Neonatos (asfisia del neonato): 0.01 mg/kg IV en la vena umbilical c/ 2 a 3 minutos por 3 dosis.
	Depresión posoperatoria por opioides	---	IV, 0.1 a 0.2 mg cada 2 a 3 minutos según se requiera.	---	---

Tabla 2-3 Vías de administración y dosis de los opioides (24)(26)(37)

Opioide	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Naltrexona	Tratamiento en la dependencia a opioides**	PO, inicial: 25mg, repetir después de una hora si fuera necesario. Mantenimiento: 50 a 150 mg/día o 350 mg/semana en dosis repartidas.	---	---	---
	Tratamiento del alcoholismo	50 mg/día durante 12 semanas.	---	---	---
Tramadol	Tratamiento del dolor moderado a severo	PO, 50 a 100 mg c/4 a 6 hrs. Máximo: 400 mg/día.	---	---	---

\*Fentanil esta indicado para el tratamiento dolor crónico severo pacientes que no responden opioides no potentes, mediante parches transdérmicos. La dosis en adultos es Inicialmente es 1 parche 25 µg/hr, reemplazarlo /72 hrs. o 48 hrs. si es necesario.

\*\* El tratamiento con **naltrexona** no debe iniciarse hasta que el desafío con naloxona sea negativo y el paciente haya estado libre de opio durante 7 a 10 días. (Remington)

## 2.1.7 Reacciones adversas

Tabla 2-4 Reacciones adversas a opioides (17)(20)(24)(26)(37)(45)				
Fármaco	Reacciones adversas			
	Gastrointestinales	Sistema Nervioso	Genitourinarias	Otros
Morfina	Náuseas, vómitos, depresión de la motilidad intestinal, estreñimiento. Sequedad bucal, anorexia, espasmos biliares (cólicos), íleo.	Hipotermia de tipo hipotálmico, hipertonia muscular de origen central. sedación, somnolencia, euforia, convulsiones con dosis altas, mareos, pesadillas (con las formas de acción prolongada)	Retención urinaria.	Prurito, diaforesis, hipertensión endocraneal, hipotensión postural, bradicardia, depresión respiratoria. Rubor, erupciones, prurito, dolor en el sitio de la inyección
Metadona	Náuseas, vómitos, estreñimiento, íleo sequedad bucal, anorexia, espasmos biliares (cólicos).	Deterioro mental, mareos, diaforesis, disforia. Sedación, somnolencia, euforia, mareos, convulsiones con dosis altas.	Retención urinaria, o dificultad para iniciar la micción, disminución de la libido.	Depresión respiratoria, disminución de la libido, sudación, hipotensión, bradicardia, dolor en el sitio inyección irritación tisular.
Meperidina	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, constipación, vómito. Sequedad bucal, íleo.	Deterioro mental, mareos, diaforesis, disforia, confusión, depresión, euforia, incremento de la presión intracraneal, nerviosismo, sedación, somnolencia, convulsiones dosis altas.	Retención urinaria, Disuria, frecuencia urinaria.	Depresión respiratoria, hipotensión, taquicardia. Visión borrosa, Diplopia. Diaforesis, prurito, rash, urticaria. Flebitis de pues inyección IV.
Fentanil	Anorexia, constipación, indigestión, náusea, vómito, sequedad bucal, íleo.	Agitación, amnesia, ansiedad, ataxia, confusión, euforia, fiebre, alucinaciones, nerviosismo, paranoia, sedación, somnolencia, convulsiones con dosis altas, síncope, temor, insomnio, cefalea, temblor, mareo.	Retención urinaria o dificultad para efectuar la micción, disminución de la libido.	Depresión respiratoria, rigidez de los músculos esqueléticos. Bradicardia, hipotensión, taquicardia. Boca seca, rinitis. Diaforesis, dermatitis exfoliativa, prurito, rash.

Tabla 2-4 Reacciones adversas a opioides (17)(20)(24)(26)(37)(45)				
Fármaco	Reacciones adversas			
	Gastrointestinales	Sistema Nervioso	Genitourinarias	Otros
Levorfanol	Náuseas, vómitos, estreñimiento, íleo.	Sedación, somnolencia, mareos, euforia, convulsiones.	Retención urinaria.	Hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria.
Codeína	Constipación, Náuseas, vómitos Dolor abdominal, anorexia, flatulencia, reflujo gastroesofágico, íleo, indigestión, boca seca.	Inquietud, coma, delirio, depresión, desorientación, euforia, alucinaciones, sedación, hiperactividad, convulsiones con dosis altas, mareos.	Retención urinaria. Disminución de la libido, dificultad para eyacular, disuria, impotencia, oliguria, espasmo uretral, incontinencia urinaria.	Depresión respiratoria, miosis. Bradicardia, hipertensión, palpitaciones, taquicardia. Diplopia, visión borrosa, miosis. Rigidez muscular. Diaforesis, rash, urticaria, prurito.
Nalbufina	Náusea y vómito menos frecuente que la morfina, anorexia, constipación. Calambres abdominales, dispepsia, sabor amargo.	Sedación, diaforesis, y cefalalgia, mareos, Confusión, euforia depresión, llanto, fatiga, alucinaciones, confusión, síncope nerviosismo.	Retención urinaria. urgencia urinaria	Depresión respiratoria Hipertensión, hipotensión taquicardia. Visión borrosa, Diplopia, boca seca. Diaforesis, prurito, rash, sensación de calor, urticaria.
Buprenorfina	Náuseas y vómito, grado bajo de estreñimiento, anorexia, boca seca, dispepsia o flatulencia.	Sedación (66%), euforia, síntomas disfóricos, mareos (5-10%), sudación, cefaleas (1-5%). confusión, insomnio, agitación, temblor, nerviosismo	Retención urinaria.	Depresión respiratoria, Miosis, aumento de presión en vías biliares, bradicardia, hipotensión hipertensión, Rubor, erupción, prurito, sudación.
Butorfanol	Náusea, Anorexia, constipación, dolor epigástrico, vómito, boca seca.	Somnolencia, ansiedad, confusión, debilidad, sedación, cefalea, dificultad para hablar, euforia, insomnio, vértigo, somnolencia, nerviosismo, alucinaciones, rubor, sensación de flotar.	Retención urinaria.	Depresión respiratoria, incremento de la presión arterial pulmonar y el trabajo cardíaco, hipotensión, taquicardia. Visión borrosa, faringitis, tinitus. Prurito, exantema, urticaria, sudación excesiva.

Tabla 2-4 Reacciones adversas a opioides (17)(20)(24)(26)(37)(45)

Fármaco	Reacciones adversas			
	Gastrointestinales	Sistema Nervioso	Genitourinarias	Otros
Pentazocina	Náusea y vómito menos frecuente que la morfina. Constipación, hepatotoxicidad, boca seca.	Alucinaciones, confusión o desorientación, convulsiones en pacientes susceptibles. sedación, diaforesis, mareo, euforia, fatiga, nerviosismo, alucinaciones, somnolencia, aturdimiento.	NO tiene efecto antidiurético. Disminución de la salida de orina, disuria, frecuencia urinaria.	Depresión respiratoria, Taquicardia, Hipertensión y elevación del consumo miocárdico de O <sub>2</sub> . Agranulocitosis ocasionalmente, Irritante por vía SC o IM Visión borrosa, diplopia, boca seca. Prurito, rash, urticaria.
Dezocina	Náusea y vómito.	Sedación, vértigo.	---	---
Naloxona	Náusea, vomito.	Excitación, irritabilidad, nerviosismo.		Hipertensión (severa), hipotensión, taquicardia ventricular. Edema pulmonar. Diaforesis.
Naltrexona		Ansiedad, confusión, depresión, fatiga, fiebre, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, nerviosismo.		Edema, hipertensión, taquicardia. Visión borrosa, faringitis, rinitis, tinnitus.
Tramadol	Anorexia, constipación, diarrea, indigestión, náusea, vómito.	Agitación, euforia, fatiga, alucinaciones, hipertonia, nerviosismo, somnolencia, temor, vértigo.	Frecuencia urinaria, retención urinaria.	Vasodilatación, cambios en la visión, boca seca, diaforesis, prurito, rash.

**Depresión respiratoria.** Los agonistas de los receptores  $\mu$  ejercen actividad depresora respiratoria pronunciada. La depresión respiratoria es el efecto colateral predecible más severo, relacionado con la dosis de los opioides. Las dosis analgésicas de todos los opioides producen grados aproximadamente equivalentes de depresión respiratoria, la única excepción puede estar dada por dosis altas de codeína. La morfina o cualquiera de los opioides deprime la respiración de manera dosis-dependiente, por su acción sobre los receptores  $\mu$  y  $\delta$  situados en las neuronas de los núcleos bulboprotuberanciales que participan en la función del centro respiratorio. La morfina provoca una reducción de la sensibilidad del centro respiratorio al CO<sub>2</sub> y a la hipoxia. En determinadas enfermedades que



requieren un mayor esfuerzo respiratorio de los músculos intercostales (enfisema, cifoscoliosis, obesidad) aumenta la respuesta depresora a la morfina e incrementa el riesgo de insuficiencia respiratoria grave. **(17)(20)(38)**

**Gastrointestinales.** En el empleo cotidiano con fines terapéuticos destacan las náuseas y los vómitos tras la administración de morfina, y son mayores cuando el enfermo está en posición de pie o ambulatorio. Las náuseas y vómito se dan debido a la estimulación de la zona gatillo quimiorreceptora en el bulbo raquídeo. Con altas dosis, se produce, por el contrario, la disminución de los vómitos, debido a la depresión del centro del vómito por parte de la morfina. La morfina y otros agonistas  $\mu$  estimulan la contracción del músculo liso en los esfínteres biliar y vesical. Elevándose así el tono de las vías gastrointestinal y biliar, así como del ureter, de modo que aumenta la presión intraluminal en estas estructuras, lo que puede causar espasmo. Al mismo tiempo, se inhibe la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico; por tanto hay una importante disminución del movimiento peristáltico propulsor, que ocasiona estreñimiento. **(17)(20)(38)**

**Miosis.** Un efecto característico de la morfina y de muchos de los opioides es la miosis. Esta constricción pupilar es consecuencia de los efectos centrales sobre el núcleo oculomotor. La atropina junto con la descorticación bloquean la miosis. La meperidina constituye una excepción, pues no causa constricción pupilar. **(17)(38)**

**Sistema nervioso.** Parte del efecto analgésico se debe a una sensación nebulosa, irreal, de estar separado de las cosas. Para algunas personas esto es alarmante o desagradable. En algunos seres humanos, dosis relativamente bajas de morfina causan inquietud, temor, hiperactividad y fiebre. Cantidades más altas pueden provocar convulsiones. **(38)**

### 2.1.8 Interacciones farmacológicas

Debido a que los pacientes muy graves u hospitalizados requieren una gran cantidad de fármacos, siempre existe la posibilidad de interacciones farmacológicas cuando se administran analgésicos opioides. En la tabla 2-5 se muestran algunas de las interacciones farmacológicas.

Fármaco	Interacción con	Efecto
Morfina	Fenotiazinas, inhibidores de la MAO, antidepresores tricíclicos	Los fármacos mencionados pueden intensificar y prolongar los efectos depresores de la morfina.
Morfina Meperidina	Anfetamina	Las dosis pequeñas de amfetamina incrementan en grado importante los efectos analgésicos y euforizantes de morfina y meperidina y pueden disminuir sus efectos sedantes adversos.
Metadona	Rifampicina y fenilhidantoína	Los fármacos mencionados aceleran el metabolismo de la metadona, y pueden desencadenar síntomas de supresión, concentraciones dudosas de metadona.
	Cloruro de amonio y otros acidificantes la orina	Pueden reducir efecto e la metadona.
Meperidina	Clorpromazina, Antidepresores tricíclicos	La Clorpromazina incrementa los efectos depresores de la respiración y la sedación que produce la meperidina, como lo hacen los antidepresores tricíclicos.
	Fenobarbital Fenilhidantoína	Estos fármacos incrementan la depuración general y disminuye la biodisponibilidad oral de la meperidina; esto concurre con incremento de las concentraciones de nomeperidina en el plasma.
	Anticoagulantes orales	Posible aumento en los efectos anticoagulantes y riesgo de sangrado.
Fentanil	Bloqueadores musculares	El fentanil previene o revierte la rigidez muscular.
	Diacepam	El Diacepam puede producir depresión cardiovascular cuando se administra con dosis altas de fentanil.
	Droperidol	El droperidol puede causar hipotensión y disminución de la presión de la arteria pulmonar.
	Eritromicina, Ketoconazol, Ritonavir	Posible aumento de los efectos analgésicos del Fentanil transdérmico.
	Nalbufina, Pentazocina	Posible antagonismo de los efectos analgésico, depresión respiratoria, y depresión del SNC del Fentanil.
	Naltrexona	Posible bloqueo de lo efectos terapéuticos del fentanil.
Codeína	Otros opioides	Incremento de los efectos sobre el SNC, depresión respiratoria e hipotensión.

Tabla 2-5 Interacciones farmacológicas de los opioides (11)(24)(26)(37)		
Fármaco	Interacción con	Efecto
Pentazocina	Antihipertensivos, diuréticos, y otros fármacos que produzcan hipotensión	Incrementan los efectos de hipotensión.
Dezocina	Depresores del SNC, anestésicos generales, hipnóticos, sedantes, tranquilizantes	Incrementan los efectos depresores del SNC.
Naloxona	Butorfanol, Nalbufina, Pentazocina	Revierde los efectos analgésicos y efectos adversos de estos fármacos.
Naltrexona	Analgésicos opioides	Revierde los efectos de los opioides así como sus reacciones adversas.
Tramadol	Cimetidina, Clomipramina, Desiprotamina, Flufenazina, Haloperidol, Propafenona, Quinidina, Ritonavir	Estos fármacos disminuyen la analgesia e incrementan los efectos adversos del Tramadol.
	Barbituratos, benzodiazepinas, analgésicos opioides, sedantes-hipnóticos, tranquilizantes	Estos fármacos proporcionan un efecto agonista al tramadol en la depresión del SNC. (Handbook)
	Carbamazepina	Aumenta el metabolismo del tramadol.
	Anestésicos generales	Aumentan la depresión del SNC y la respiratoria.
Meperidina Nalbufina	Alfentanil, depresores de SNC, Fentanil, sufentanil	Aumento del riesgo de hipotensión y depresión respiratoria.
Codeína Fentanil Meperidina Nalbufina Pentazocina	Anticolinérgicos	Incrementan el riesgo de constipación severa.
Nalbufina Pentazocina	Anticolinérgicos	Incrementan el riesgo de retención urinaria y constipación severa.
Codeína Fentanil Metadona Meperidina Morfina	Anticolinérgicos	El uso combinado con Anticolinérgicos puede causar íleo paralítico.
Fentanil Meperidina Nalbufina	Antidiarreicos (loperamida, difenoxina y atropina)	Incrementan el riesgo de constipación severa así como la depresión del SNC.
Codeína Meperidina Nalbufina	Antihipertensivos	Incrementan el riesgo de hipotensión.
Meperidina Codeína Nalbufina Pentazocina	Bloqueadores neuromusculares	Aumento en los efectos de depresión respiratoria.

Tabla 2-5 Interacciones farmacológicas de los opioides (11)(24)(26)(37)		
Fármaco	Interacción con	Efecto
Codeína Fentanil Meperidina Nalbufina Pentazocina	Buprenorfina	Posible disminución de efectos terapéuticos de estos fármacos e incrementa el riesgo de depresión respiratoria.
Codeína Metadona Meperidina Morfina Nalbufina	Cimetidina	Puede aumentar depresión respiratoria y del SNC, causando desorientación, confusión, apnea, convulsiones.
Buprenorfina Butorfanol Codeína Dezocina Fentanil Levorfanol Metadona Nalbufina Pentazocina	Depresores del SNC, anestésicos generales, hipnóticos, sedantes, tranquilizantes, alcohol.	Incrementan los efectos depresores del SNC.
Buprenorfina Codeína Fentanil Morfina Meperidina Nalbufina Pentazocina	Inhibidores de la MAO	Pueden ocurrir reacciones graves después de administrar estos fármacos a pacientes tratados con inhibidores de la MAO como: depresión respiratoria grave o excitación, delirio, hiperpirexia y convulsiones.
Codeína Fentanil Meperidina Nalbufina Pentazocina	Metoclopramida	Estos fármacos antagonizan el efecto de la metoclopramida sobre la motilidad gastrointestinal.
Codeína Fentanil Meperidina Nalbufina Opioides analgésicos	Naltrexona	La naltrexona revierte los efectos analgésicos y adversos de estos fármacos.
Butorfanol Codeína Fentanil Meperidina Nalbufina Pentazocina	Naloxona	La naloxona antagoniza el efecto analgésico, depresión del SNC y los efectos de hipotensión producidos por estos fármacos.
buprenorfina Butorfanol Codeína Fentanil Meperidina Morfina Nalbufina	Rifampicina, Fenitoína, Digitoxina	La acumulación del fármaco y el aumento de efectos puede ocurrir por el uso simultáneo con los fármacos mencionados que son ampliamente metabolizados en el hígado.

## 2.2 ANALGÉSICOS NO NARCÓTICOS O AGENTES ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINE)

### 2.2.1 Historia

La corteza del quino, la quinina, quinidina que contiene, son los medicamentos más antiguos; conocidos para abatir la temperatura corporal elevada y mitigar el dolor ligero. (Meyers) Desde hace años se sabía que la corteza del sauce tenía similares propiedades de gusto amargo y también producía alivio del dolor y la fiebre. Esto llevó al reverendo Edmund Stone en 1763 a escribir una carta al presidente de la Royal Society en Inglaterra describiendo su experiencia en el tratamiento exitoso de los “escalofríos” con un extracto en polvo de la corteza del sauce. Se demostró que el ingrediente activo de la corteza era el ácido salicílico derivado de la salicina glucósido del alcohol salicílico, aislada en 1829 por Leroux quien también demostró sus efectos antipiréticos. **(11)(17)**

El ácido acetilsalicílico (aspirina) fue descubierto como un producto intermedio del alquitrán de carbón por el químico alemán Charles Gerhardt en 1853 y más tarde fue preparado por otro químico alemán, Hoffman. **(17)**

Un químico alemán, Kolbe, propuso en 1873 que se usara el ácido salicílico para tratar las infecciones porque obviamente generaría fenol libre y, por lo tanto sería bactericida. Aproximadamente al mismo tiempo que los reportes inicialmente favorables estaban siendo modificados un médico suizo Carl Buss, notó su efecto antipirético y retrospectivamente lo relacionó con el salicilato (salicina) de la corteza del sauce. **(43)**

El efecto antirreumático fue descrito poco después. El salicilato de sodio se utilizó originalmente para combatir la fiebre reumática y como antipirético en 1875. El efecto antirreumático no fue esencial para el desenvolvimiento de los salicilatos. **(11)(43)**

Una segunda clase de antipiréticos fue definida cuando otro químico alemán (Knorr 1883) intentó sintetizar una parte de la molécula de quinina. El descubrió el efecto de la antipirina y sólo más tarde esclareció la estructura y comprendió que no existía relación con la quinina. Entonces, en 1886, 2 estudiantes del internista Kussmaul dieron a un paciente acetanilida de un frasco con un marbete deteriorado, creyendo que era el naftaleno que se les había ordenado que probaran como parasiticida. Afortunadamente, el enfermo tenía fiebre y se notó el efecto benéfico. **(43)**

El último error sugirió a la organización Bayer que podrían deshacerse de un enorme excedente de para-aminofenol convirtiéndolo en algún análogo de la acetanilida, y de esta manera fue preparada la etoxiacetanilida o fenacetina. Hoffman un químico al servicio de la firma de Bayer, buscando una alternativa para el salicilato de sodio, reestudio el ácido acetilsalicílico (AAS) (acetil Spirsäure, de aquí el nombre de aspirina) con base en las investigaciones anteriores pero olvidadas, de Gerhardt en 1853. Después de demostrar sus efectos antiinflamatorios, Dreser comenzó a utilizar dicho compuesto en medicina (1899), con el nombre de aspirina, el cual al parecer provino del término Spiraea, especie vegetal de la cual alguna vez se preparó el ácido salicílico. **(11)(43)**

Los salicilatos pronto desplazaron a los compuestos naturales más costosos. En los primeros años del siglo XX, se identificaron los principales beneficios terapéuticos de la aspirina. A finales del siglo pasado, se descubrieron otros fármacos que compartían algunos de sus efectos o todos ellos, y de éstos se utilizan todavía derivados del para-aminofenol (como el acetaminofén) en los últimos 30 años, en diversos países se introdujeron para propósitos terapéuticos otros medicamentos nuevos comenzando con la Indometacina. **(11)**

Desde su introducción, la aspirina se ha convertido en el más barato y el más común de los remedios caseros, siendo utilizado para el alivio de todos los dolores reales o imaginarios. Si bien tiene indicaciones medicas importantes y específicas, su disponibilidad sin receta, su bajo costo y la errónea creencia por parte de que no tiene reacciones adversas excepto por el "malestar gástrico" ha llevado a su uso indiscriminado, no supervisado y algunas veces peligroso. La enorme cantidad de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas símil aspirina, más potentes y más nuevos, que han aparecido desde mediados de la década de 1960 con propiedades terapéuticas y tóxicas casi idénticas ha llevado a una extrema competencia empresarial y a una enorme explotación por parte de los medios de comunicación.

### **2.2.2 Relación estructura actividad farmacológica**

**Salicilatos.** Los salicilatos poseen tres acciones fundamentales: antiinflamatoria (que incluye la antirreumática), analgésica y antipirética; tanto el fenol como el ácido benzoico de los que deriva el ácido salicílico son muy poco o nada activos en ese sentido, y ambas funciones químicas (carboxilo, hidroxilo fenólico) son necesarias sobre el anillo bencénico para obtener una sustancia eficiente, el propio ácido salicílico (salicilato); solo es activo si el hidroxilo está en la posición orto, (los ácidos meta y para hidroxibenzoicos son inactivos) porque el ácido salicílico tiene la propiedad de formar un anillo a través de un enlace de hidrógeno entre el

hidroxilo fenólico y el oxígeno del grupo carboxilo y esto es posible por la proximidad de ambos grupos en el ácido orto-hidroxibenzoico (en los ácidos meta y para la distancia es mayor)-; la actividad de los derivados del ácido salicílico depende especialmente de su transformación en anión salicílico o salicilato en el organismo. (45)

**Para-aminofenoles.** La actividad antipirética de este grupo de fármacos reside en su estructura aminobenceno. La introducción de otros radicales en el grupo hidroxilo del para-aminofenol y en el grupo amino libre de la anilina aminora la toxicidad sin pérdida de su acción antipirética. Los mejores resultados se logran con los éteres de alquil fenólicos, como la fenacetina, y con las amidas (como el acetaminofén y la fenacetina). (11)

### 2.2.3 Mecanismo de acción

#### 2.2.3.1 Acción analgésica

Clásicamente se ha aceptado que la acción analgésica de los AINE tiene lugar a nivel periférico, mediante la inhibición de la síntesis de las PG producidas en respuesta a una agresión o lesión tisular, impidiendo, por lo tanto, que los eicosanoides contribuyan, con su acción sensibilizadora sobre las terminaciones nerviosas nociceptivas, a aumentar la acción estimulante del dolor de otros mediadores allí liberados (histamina, bradicinina, etc.). Sin embargo, no existe ninguna correlación precisa entre la actividad anticiclooxigenasa *in vitro* y el efecto analgésico en todos los modelos de dolor experimental o clínico. El caso más extremo es el del paracetamol, que siendo tan útil como los demás AINE en ciertos dolores moderados no es buen inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en tejidos periféricos. Además, existe toda una serie de mediadores celulares no prostaglandínicos que también participan en la estimulación de los nociceptores periféricos, sobre los cuales apenas se está comenzando a desvelar el efecto de los AINE. Por último, aunque la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel periférico permanece como un importante mecanismo de su acción antiálgica, existen datos que sugieren que para algunos de ellos no debe descartarse un lugar de acción central.

Aunque no hay una hipótesis unitaria, se proponen, entre otros, los siguientes mecanismos de acción central: a) inhibición de la síntesis de PG a nivel espinal y cerebral, producidas como consecuencia del aumento de la actividad neuronal en respuesta a la estimulación de aferencias nociceptivas periféricas; b) incorporación a la membrana plasmática, modificando su viscosidad e interfiriendo en la generación de las señales de transducción dependientes

de proteínas G; c) activación de vías serotoninérgicas descendentes que participan en la inhibición de la información dolorosa en el asta posterior de la médula espinal; d) *down-regulation* del sitio modulador redox del complejo receptor NMDA-canal iónico, y e) abolición de la inducción por aminoácidos excitatorios de genes de expresión inmediata. **(20)**

### 2.2.3.2 Acción antiinflamatoria

El proceso inflamatorio incluye una serie de fenómenos que pueden ser desencadenados por diversos estímulos (agentes infecciosos, isquemia; interacciones antígeno-anticuerpo, y lesiones térmicas o físicas de otra índole). Cada tipo de estímulo desencadena un patrón característico de reacción o respuesta. A nivel macroscópico, la respuesta por lo común se acompaña de los conocidos signos clínicos como eritema, edema, y dolor (hiperalgesia) a la palpación y espontáneo. Las respuestas inflamatorias surgen en tres fases diferentes y cada una al parecer es mediada por mecanismos distintos: 1) una fase aguda transitoria que se caracteriza por vasodilatación local, rubor, calor y mayor permeabilidad capilar, 2) una fase subaguda tardía en la que se produce una infiltración de leucocitos y fagocitos, y 3) una fase crónica proliferativa en que se advierten dolor persistente, degeneración y fibrosis tisulares, tumefacción y proliferación celular con una pérdida crónica e importante de la función, como la observada en la artritis reumatoide. En el proceso global, intervienen muchos mecanismos y varían de un tejido a otro y dependen del agente etiológico. La habilidad para desencadenar una respuesta de esta índole es esencial para la supervivencia, dados los innumerables agentes patógenos y lesivos ambientales existentes, aunque en algunas situaciones y enfermedades la respuesta que se expone puede ser intensificada y perpetuada sin un beneficio manifiesto. **(11)(17)(20)**

### 2.2.3.3 Acción antitérmica

La fiebre es una respuesta autónoma, neuroendocrina y conductual compleja y coordinada que se desencadena ante la existencia de una infección, lesión tisular, inflamación, rechazo de tejidos, tumores, etc., y sirve a una doble finalidad: alertar acerca de una situación anómala y potencialmente lesiva, y poner en marcha una serie de mecanismos fisiológicos para la defensa del organismo. Su manifestación cardinal es la elevación de la temperatura corporal del orden de 1 a 4 °C. Como mecanismo de alerta y defensa cumple una función adaptativa fisiológica y no debería ser siempre objeto de tratamiento.



El mantenimiento de la homeostasia térmica adecuada depende de un delicado equilibrio entre los mecanismos de producción y conservación del calor, y aquellos implicados en su disipación, cuyo control se lleva a cabo por medio de un grupo de neuronas situadas en la región del área preóptica/hipotálamo anterior (PO/HA), que fisiológicamente se estimulan ante incrementos de temperatura y responden poniendo en marcha los mecanismos disipadores de calor. El desencadenamiento de una reacción febril implica la existencia de *pirógenos endógenos* (citocinas, como IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , e interferones) o tóxicos (endotoxinas o lipopolisacáridos liberados de bacterias gramnegativas) en áreas del SNC relacionadas con el control de la temperatura. Como áreas centrales importantes en el reconocimiento de los pirógenos endógenos circulantes destacan los órganos circunventriculares, que carecen de barrera hematoencefálica y, dentro de éstos, especialmente el órgano vascular de la *lamina terminalis*, donde se expresa la COX-1. El reconocimiento del/de los pirógenos origina la síntesis de prostaglandinas, principalmente E<sub>2</sub>, como primer paso en la patogénesis de la fiebre, que actuarían como mediadores paracrinos locales en el propio órgano vascular y áreas adyacentes (PO/HA), a partir de las cuales se coordinaría la respuesta febril. **(20)**

#### **2.2.3.4 Acción de la Artritis reumatoide**

Se desconoce en gran medida la patogenia de la artritis reumatoide, pero al parecer se trata de una enfermedad autoinmunitaria que depende más bien de la activación de linfocitos T, con lo cual se producen citocinas derivadas de ellos como la IL-1 y el factor de necrosis tumoral. Son evidentes también la activación de los linfocitos B y la respuesta humoral, pero casi todos los anticuerpos generados son de tipo IgG de especificidad desconocida y surgen por activación policlonal de linfocitos B y no por respuesta a un antígeno específico. **(11)**

#### **2.2.3.5 Inhibición de las biosíntesis de prostaglandina por acción de los AINE**

Los principales efectos terapéuticos y muchas de las reacciones adversas de los AINE pueden explicarse por su efecto inhibitorio de la actividad de las enzimas ciclooxigenasas que convierten el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperoxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas (PG) y tromboxanos. **(20)**

Los agentes nocivos proinflamatorios alteran la membrana celular, llevando a la activación de la fosfolipasa A<sub>2</sub> y a la resultante degradación de la capa fosfolipídica de la membrana celular

en ácido araquidónico y diacilglicerol. Esta reacción mediada por la fosfolipasa A<sub>2</sub>, predomina en la mayoría de los tejidos y las células incluyendo a los leucocitos. La fosfolipasa C puede desempeñar otro papel en la liberación del ácido araquidónico por medio de la liberación de un diglicérido que posteriormente es hidrolizado por otra lipasa para dar ácido araquidónico. Tres enzimas intervienen en la posterior secuencia de sucesos que llevan a la formación de prostaglandinas. **(17)**

La primera enzima en la vía sintética de prostaglandina es la prostaglandina de endoperoxido sintetasa o *ciclooxigenasa* (COX) de ácidos grasos. Así el ácido araquidónico es convertido en un proceso de dos pasos en productos intermedios inestables. Inicialmente es convertido a prostaglandina G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) por medio de la actividad de la ciclooxigenasa (sintetasa endoperoxidasa) de la COX y posteriormente a prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) a través de la actividad peroxidasa de la COX. Por último la PGH<sub>2</sub> es convertida por una gran variedad de enzimas específicas tisulares en otras prostaglandinas o tromboxano las que entonces ejercen sus acciones biológicas en estos sitios. **(11)(47)**

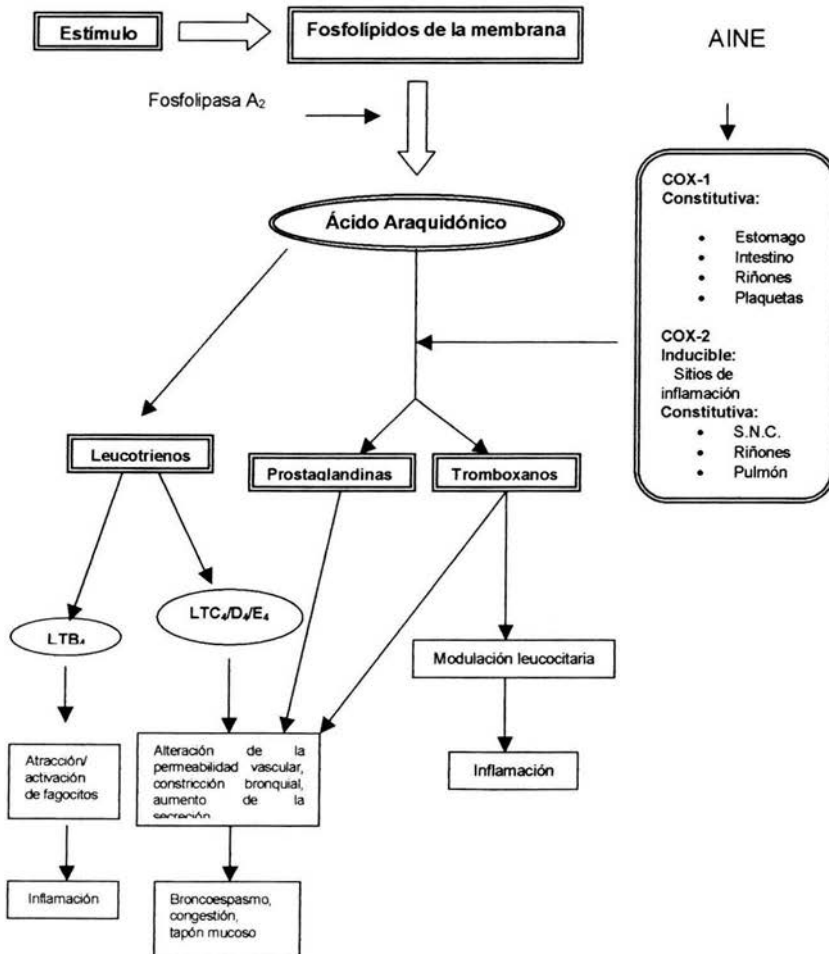
A fines de la década de 1980 y principios de 1990, los estudios efectuados por Needleman y colaboradores, los hicieron suponer que existían dos tipos de ciclooxigenasas: la *ciclooxigenasa-1* (COX-1) y *ciclooxigenasa-2* (COX-2). La clonación del gen COX-2 en 1991 confirmó la existencia de las dos isoformas, las cuales se encontraban codificadas por genes diferentes.

La isoforma COX-1 se expresa en forma constitutiva en todos los tejidos normales: vasos sanguíneos, estómago, riñones; como parte de la función celular normal. En tanto que la COX-2 es inducida por diversos mediadores inflamatorios como el interferón  $\gamma$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucina 1, factores de crecimiento, etc.; en diversas células: monocitos, macrófagos, células endoteliales, sinoviocitos, condrocitos y osteoblastos y tejidos: aparato reproductor, sistema nervioso central, estómago, riñón, pulmón y ciertos tejidos afectados por procesos neoplásicos (**Figura 2-2**). **(11)(20)(47)**

Se dice que las dos isoformas se expresan en circunstancias fisiológicas, pero si existen diversos procesos inflamatorios, la expresión de la COX-2 aumenta hasta 20 veces, mientras la expresión de COX-1 no se afecta o lo hace en menor grado (2-3 veces). **(20)** La producción de prostaglandinas en el tracto gastrointestinal (GI), que protegen a la mucosa GI del efecto corrosivo de los ácidos digestivos, está controlada casi exclusivamente por la isoenzima COX-1. Aun cuando existe cierta expresión de la COX-2 en regiones del riñón humano, la COX-1 es la isoforma predominante en los conductos colectores de los riñones,

en las células intersticiales papilares y en la vasodilatación renal. La limitada distribución de la COX-2 en los riñones de los humanos sugiere que las prostaglandinas mediadas por la COX-2 desempeñan un papel limitado en la regulación de la función renal normal. En las plaquetas, los prostanoides generados por la COX-1 regulan la agregación plaquetaria y controlan el tiempo de sangrado (Figura 2-2). (47)

**Figura 2-2 Representación esquemática del mecanismo de acción de los AINE**



La inmensa mayoría de los AINE actualmente disponibles inhiben de manera no selectiva la actividad enzimática de ambas isoformas y con ello la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos o, en todo caso en mayor medida la de la COX-1. **(20)**

La mayor parte de los AINE son ácidos orgánicos y a diferencia del AAS constituyen inhibidores competitivos reversibles de la actividad de las ciclooxigenasas.

El AAS es inhibidor irreversible de ambas ciclooxigenasas, mediante la acetilación covalente de un residuo de serina, en posición 530 en la COX-1 y en 516 en la COX-2, en el centro activo de la enzima. Como resultado la COX-1 resulta permanentemente inactivada, mientras que la COX-2, acetilada. (Hardman, Flores) Las plaquetas son especialmente sensibles a la inactivación irreversible de la ciclooxigenasa mediada por AAS porque poseen escasa o nula habilidad para la biosíntesis de proteínas y, de este modo, no regeneran a la enzima ciclooxigenasa. En términos prácticos, ello significa que una sola dosis del fármaco inhibirá la ciclooxigenasa plaquetaria durante toda la vida de la plaqueta (8 a 11 días): en seres humanos basta solo una dosis de 40 mg de aspirina para producir dicho efecto.

Los AINE incluyen aspirina, la cual acetila de modo irreversible a la ciclooxigenasa y otras clases de ácidos orgánicos, como los derivados del ácido propiónico (ibuprofeno, naproxeno, etc.), derivados del ácido acético (como indometacina y otros más) y ácidos enólicos (como el piroxicam), todos los cuales compiten con el ácido araquidónico en el sitio activo de la ciclooxigenasa. El acetaminofén es un antiinflamatorio muy débil pero es eficaz, antipirético y analgésico, y no posee algunos de los efectos colaterales de los AINE, como la lesión de vías gastrointestinales y el bloqueo de la agregación plaquetaria. **(11)**

## 2.2.4 Clasificación

<b>Tabla 2-6 Clasificación de los AINES (11)(20)(48)</b>	
<b>Clasificación química</b>	<b>Fármaco</b>
Derivados del ácido salicílico	Ácido acetilsalicílico Salicilato de sodio Salicilato de magnesio Salicilato de colina Trisalicilato de magnesio y colina Diflunisal Salsalato Salicilamida Tiosalicilato de sodio
Derivados del ácido propiónico	Ibuprofeno Naproxeno Ketoprofeno Fenoprofeno Flurbiprofeno Oxaprocina
Derivados del ácido acético	Indolacético: Indometacina
	Pirroalcético: Sulindaco Tolmetina Ketorolaco
	Feniácético: Diclofenaco
	Piranoindolacético: Etodolaco
Derivados de la pirazolona	Antipirina (Fenazona) Aminopirina (Amidopirina) Fenilbutazona Oxifenbutazona Dipirona (Metamizol)
Derivados del ácido antranílico (Fenamatos)	Ácido mefenámico Meclofenamato de sodio
Derivados del p-aminofenol	Fenacetina Acetaminofeno (Paracetamol)
Derivados de ácidos enólicos	Oxicam: Piroxicam Tenoxicam Meloxicam
Alcanonas	Nabumetona
Derivados del pirazol	Celecoxib

## 2.2.4.1 DERIVADOS DEL ÁCIDO SALICÍLICO O SALICILATOS

### 2.2.4.1.1 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (ASPIRINA®, ECOTRIN 650®) (22)

#### Aplicaciones terapéuticas

El AAS al igual que las sales del ácido salicílico (salicilato de sodio, de colina y de magnesio), es empleada como antipirético y analgésico en una variedad de cuadros clínicos. Esta indicada para el alivio del dolor leve a moderado de origen diverso como cefaleas simples, muscular, vascular, inflamatorio (ya sea de origen traumático o irritativo) o tensional, artrítico, por bursitis, puerperio, incisional, posextracción. Pero no es eficaz para dolor visceral intenso, por ejemplo, infarto del miocardio, renal o cólico biliar. (Remington, Meyers, Katzung). La aspirina y otros AINE se han combinado con analgésicos opioides para el tratamiento del dolor en el cáncer, en el que sus efectos antiinflamatorios actúan sinérgicamente con los opioides para incrementar la analgesia. **(18)**

Debido a las propiedades antiinflamatorias de las altas dosis de salicilatos, éstos se recomiendan como tratamiento de artritis reumatoide, fiebre reumática y otras afecciones inflamatorias de las articulaciones. El AAS es un antipirético eficaz y seguro para la reducción de fiebre, aunque su empleo puede estar relativamente contraindicado en algunas circunstancias. **(16)(18)**

Se cree que la aspirina en bajas dosis (80mg/día) prolonga el tiempo de sangría por la inhibición de la producción del TXA<sub>2</sub> plaquetario, que se duplica si la administración se continua durante una semana. (Cedric, Katzung) Se ha demostrado también que la aspirina tiene dos usos cardiovasculares adicionales: para el cierre del conducto arterioso persistente en los neonatos y en el síndrome de Bartter. **(17)**

Se ha demostrado que la aspirina reduce la incidencia de ataques transitorios de isquemia (en los hombres y en menor medida en las mujeres), la angina inestable, trombosis de la arteria coronaria con infarto del miocardio y trombosis después de injertos de derivaciones arteriales coronarias. (Remington, Katzung) En un gran estudio, la ingestión de 325 mg de aspirina cada tercer día redujo la incidencia de infarto del miocardio en más del 40% de médicos varones. Estudios epidemiológicos adicionales sugieren que el uso de aspirina a largo plazo, a bajas dosis, se relaciona con incidencia menor de cáncer de colon posiblemente relacionados a sus efectos inhibidores de COX. **(18)**

### Farmacocinética

El AAS probablemente tiene una acción farmacológicamente propia, pero es rápidamente metabolizado en ácido salicílico. **(43)**

El AAS se absorbe muy bien en el estómago y el duodeno; puesto que su pKa es de 3.5, en el medio ácido del estómago se encuentra predominantemente en forma no ionizada, lo cual facilita su absorción por difusión simple. A su paso por la mucosa y, especialmente, en el primer paso hepático, parte del AAS se hidroliza a salicilato. (Florez) Si se administra una dosis de 1 a 2 g de AAS, al igual que para el caso de salicilato de sodio, existe una salicilemia apreciable a los 30 minutos, con un máximo a las 2 horas y niveles registrables a las 24 horas. Eso se refiere a la salicilemia libre ósea al ion salicilato liberado por hidrólisis del AAS, y a la salicilemia total, mientras que la acetilsalicilemia, porción no hidrolizada es mucho menor. (Litter) El alimento reduce la velocidad de absorción, pero no la cantidad total absorbida. Las formas con cubierta entérica o de liberación retardada liberan el AAS de forma más gradual en el intestino delgado, permitiendo una hidrólisis a salicilato in situ en el primer paso hepático más completa, lo cual conduce a niveles indetectables de AAS plasmático. Por el contrario, con la administración parenteral de la forma soluble de acetilsalicilato de lisina se reduce el primer paso hepático, se consiguen niveles de AAS más elevados y una acción analgésica más intensa. La absorción de AAS por vía rectal es más lenta y errática.

La semivida de eliminación del AAS es muy rápida, del orden de 15-20 minutos aunque, en términos de salicilato, dependiendo de la dosis y pH urinario, varía entre 2-3 horas (dosis única) hasta 20-30 horas (dosis repetidas en el intervalo antirreumático). El salicilato se fija intensamente a la albúmina plasmática de un 70 a 80%. El AAS difunde en el líquido extracelular; pasa por hígado, riñón, corazón y pulmón y se encuentra en los líquidos del organismo como saliva, bilis, LCR, líquido sinovial y leche. **(11)(20)(43)**

En cuanto a biotransformación, los ésteres del ácido salicílico, así como la aspirina, en parte son hidrolizados en el intestino, lo son totalmente por esterasas plasmáticas y tisulares, sobre todo hepáticas, y la concentración sanguínea es muy débil a la hora y medida de la ingestión, mientras que el ión salicilato (ácido salicílico) libre permanece en ellas en concentración notable por más de 24 hrs. En el organismo, el ion salicílico circula como salicilato de sodio, se transforma y conjuga con la glicina para dar ácido salicílico, y con el ácido glucurónico forma un glucurónido de éter o fenólico y glucurónido de éster o acilo, y además se oxida a ácido gentísico (ácido 2,5-dihidroxibenzoico), ácido 2,3- dihidroxibenzoico y ácido 2,3,5-trihidroxibenzoico. Estos metabolitos se excretan en la orina. **(11)(20)(38)(43)**

La excreción renal de los salicilatos que se realiza por filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular depende del pH urinario, aumenta con la alcalinidad y disminuye con la acidez, al punto de que una elevación del pH de la orina de 6 a 7.7 incrementa 10 veces esa excreción; este fenómeno obedece al hecho de que cuando la orina es ácida se produce una intensa reabsorción tubular. (Litter) Un porcentaje variable del salicilato (10 % de promedio) se elimina por la orina sin metabolizar aunque, dependiendo del pH de está, como se menciona, pueden registrarse valores extremos (entre el 2 y el 30 % si la orina es ácida o alcalina, respectivamente). **(20)**

Los salicilatos se excretan por la orina en la forma de ácido salicílico libre (10%), ácido salicílico (75%), glucurónidos fenólico salicílico (%) y acilo (5%) y ácido gálico (<1%). **(11)(18)**

#### **2.4.4.1.2 SALICILATO DE SODIO**

##### **Aplicaciones terapéuticas**

El salicilato de sodio es empleado como antipirético y analgésico en una variedad de cuadros clínicos. También es útil para el tratamiento sintomático de la *gota* y la *fiebre reumática aguda*. En términos de peso es alrededor de 1/3 menos potente que la aspirina; por lo tanto la dosis analgésica equivalente es algo mayor. La sal Sódica tiende a producir irritación gástrica debido a la liberación de ácido salicílico por acción del jugo gástrico. Por esta razón, junto con esta droga habitualmente se emplea una cantidad equivalente de bicarbonato de sodio. No afecta la función plaquetaria, pero, como sucede con la aspirina, aumenta el tiempo de protrombina. No debe usarse en pacientes con dieta hiposódica. **(16)**

##### **Farmacocinética**

Sus propiedades farmacocinéticas se indican en la **Tabla 2-8**.



### 2.2.4.1.3 SALICILATO DE MAGNESIO (Disponible en E.U. como AMAMATE (16), MAGAN (16)(18), MOBIDIN (18))

#### Aplicaciones terapéuticas

Si bien el salicilato de magnesio posee efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, similares a los de la aspirina y otros salicilatos, sólo está indicado para el alivio de los síntomas de artritis reumatoide, artrosis, bursitis y otros trastornos musculoesqueléticos. (16)

#### Farmacocinética

Después de la ingestión de 524 mg de salicilato de magnesio, se alcanza una concentración máxima de 3.6 mg de ácido salicílico/dl en 11/2 hora, con una vida media de 2 horas. (16) Para más datos farmacocinéticos ver **Tabla 2-8**.

### 2.2.4.1.4 SALICILATO DE COLINA (Disponible en E.U. como ARTHROPAN) (18)

#### Aplicaciones terapéuticas

El salicilato de colina es una sal del ácido salicílico. Es un fármaco AINE utilizado para el tratamiento del dolor, la artritis reumatoide y la artrosis. Cada gramo de salicilato de colina contiene 568 mg de salicilatos (equivalentes a 760 mg de aspirina). No existen evidencias de que una sal de ácido salicílico sea superior a otra desde el punto de vista terapéutico; no obstante, deben evitarse las sales de sodio o magnesio en pacientes en quienes las cantidades excesivas de esos electrolitos pueden ser nocivas. Además, esta fármaco posee menos efectos colaterales gastrointestinales que la aspirina. Los efectos adversos, precauciones y contraindicaciones son los mismos que los de otros salicilatos. Su inocuidad en el embarazo o la lactancia no se ha establecido.

#### Farmacocinética

Sus propiedades farmacocinéticas se indican en la **Tabla 2-8**.

### 2.2.4.1.5 TRISALICILATO DE MAGNESIO Y COLINA

#### **Aplicaciones terapéuticas**

El trisalicilato de magnesio y colina posee acciones analgésica, antipirética y antiinflamatoria. No posee efectos clínicamente significativos sobre la agregación plaquetaria, es menos ulcerógeno que el AAS y el riesgo de sensibilidad cruzada con otros AINE es menor que el del AAS. **(20)**

#### **Farmacocinética**

Tras administración oral, se disocia el trisalicilato y la mitad salicílica se absorbe rápidamente. (Florez) Para más datos farmacocinéticos ver **Tabla 2-8**.

### 2.2.4.1.6 DIFLUNISAL (DOLOBID®) (22)

#### **Aplicaciones terapéuticas**

El diflunisal es un derivado difluorofenilo del ácido salicílico, analgésico no esteroide, que inhibe también la síntesis de prostaglandinas. A diferencia del AAS; a) no se transforma en ácido salicílico ni en salicilato in vivo; b) posee muy buena eficacia analgésica (comparable, aunque duradera, a la dosis de 500 mg que la del AAS o paracetamol a la dosis de 650 mg), es más potente que la aspirina en estudios antiinflamatorios en animales, sin embargo carece de actividad antipirética tal vez por su poca penetración en el SNC, y c) su acción se prolonga durante 8 a 12 horas. **(11)(16)(17)(20)**

El diflunisal se ha utilizado más bien como analgésico en el tratamiento de la osteoartritis, y de esguinces o luxaciones musculoesqueléticas; en dichos casos, su potencia es 3 a 4 veces mayor que la de la aspirina. (Hardman) Se dice que es particularmente eficaz para el dolor por cáncer con metástasis óseas. **(18)**

#### **Farmacocinética**

El diflunisal se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal con el nivel sanguíneo máximo a las 2 horas de la ingestión y se lo encuentra todavía en el plasma a las 48 horas. (Litter). Se une a proteínas plasmáticas en más del 99%. Se elimina principalmente por vía

renal (90%), tras sufrir glucuronoconjugación hepática (dosis-dependiente). En la leche alcanza concentraciones entre el 2 y el 7% de las plasmáticas. En función de su larga semivida (8-12 horas), se tarda unos 7 a 9 días en alcanzar una concentración estable a las dosis analgésicas ordinarias de 500-750 mg/12 horas. Ello obliga a administrar una dosis de carga inicial de 1 g, seguida de 500 mg c/12 horas. (Florez, Hardman) En cuanto a su biotransformación consiste en formar conjugados con el ácido glucurónico como éster principalmente y como éter. Las proporciones relativas de las sustancias de excreción que aparecen en la orina son las siguientes: 64% como glucurónido éter, un 20% como glucurónido éster y el resto en forma libre. **(43)**

#### **2.2.4.1.7 SALSALATO (ÁCIDO SALICILSALICÍLICO)** (Disponible en E.U. como DISALCID **(16)(18)** MONO-GESIC, SALFLEX **(16)**)

##### **Aplicaciones terapéuticas**

El salsalato es empleado para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide, artrosis y enfermedades reumáticas relacionadas. También conocido como ácido salicilsalicílico, es un dímero de ácido salicílico. **(16)**

##### **Farmacocinética**

Es insoluble en el jugo gástrico, pero soluble en el contenido alcalino del intestino delgado, donde se hidroliza parcialmente para dar dos moléculas de ácido salicílico responsable de su acción terapéutica. En términos molares, la cantidad de ácido salicílico que proporciona el fármaco es un 15% menor que la obtenida de la aspirina. La biotransformación de la droga se satura en dosis antiinflamatorias; por lo tanto, la vida media del ácido salicílico se incrementa de 3.5 a más de 16 horas. Por consiguiente, dos dosis diarias mantienen un nivel en sangre dentro del margen terapéutico buscado (10 a 30 mg/100 mL) por intervalos de 12 horas. Después de la última dosis los niveles terapéuticos se mantienen durante más de 16 horas. A diferencia de la aspirina, no causa pérdidas gastrointestinales de sangre y puede administrarse a pacientes sensibles a la aspirina. **(16)(20)**

#### 2.2.4.1.8 SALICILAMIDA

##### Aplicaciones terapéuticas

La salicilamida tiene propiedades analgésicas y antipiréticas similares a los salicilatos; sin embargo, no se ha demostrado actividad antiinflamatoria. **(16)**

##### Farmacocinética

La salicilamida *no* se hidroliza a ácido salicílico; por lo tanto, no se la considera un verdadero salicilato. Se absorbe rápida y completamente después de la administración oral, durante la absorción y primer paso por el hígado; se metaboliza prácticamente por completo para dar metabolitos inactivos y tiene una vida media de eliminación de 1.2 horas. En el plasma sólo se detectan trazas del fármaco intacto. Se une en un 40% a 55% a las proteínas plasmáticas en concentraciones de 20 a 500 f1g/mL. En pacientes con función hepática normal, se excreta por orina del 90% al 100% de una sola dosis dentro de las 24 horas. En general está disponible en preparaciones combinadas. **(16)**

#### 2.2.4.1.9 TIOSALICILATO DE SODIO

El tiosalicilato de sodio es un fármaco de investigación que puede ser útil para el tratamiento sintomático de la artrosis, la fiebre reumática, el dolor muscular, las enfermedades musculoesqueléticas y la gota aguda. **(16)**

##### Farmacocinética

El tiosalicilato se absorbe con rapidez y es detectable en sangre 1.5 horas después de la inyección intramuscular. Parece tener los mismos efectos adversos, precauciones y contraindicaciones de otros salicilatos. No se ha establecido su inocuidad en el embarazo y la lactancia. **(16)**

## 2.2.4.2 DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO

Son derivados del ácido fenilpropiónico y, aunque sus estructuras químicas sean relativamente diferentes, forman un grupo bastante homogéneo por sus características farmacológicas. El primero de la serie fue el ibuprofeno, cuyo relativo éxito, en consonancia con la escasa incidencia de reacciones adversas promovió el desarrollo de numerosas moléculas: naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, ácido tiaprofénico, oxaprozina y otros derivados de menor uso clínico. **(20)**

Las diferencias principales entre los miembros de este grupo son fundamentalmente farmacocinéticas, ya que no difieren significativamente en sus acciones farmacológicas o reacciones adversas. Todos ellos comparten las acciones características de los AINE: analgésica, antitérmica, antiinflamatoria y antiagregante plaquetaria. Todos inhiben las ciclooxigenasas. En conjunto son considerados antiinflamatorios de eficacia moderada, similar a la dosis de 2-3 g/día de AAS en enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej., osteoartritis o artritis reumatoide), aunque también se observa un uso creciente con fines preferentemente analgésicos (p. ej., dismenorrea primaria, tendinitis, bursitis aguda, dolor posparto o posquirúrgico y cefaleas vasculares). **(11)(20)**

### 2.2.4.2.1 IBUPROFENO (ADVIL®, AINEX®, BESTAFEN®, CITALGAN®, DAYS®, MOTRIN®, QUADRAX®) **(22)**

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroide que posee actividades analgésicas y antipiréticas. Para el dolor leve a moderado, 200 mg parecen ser tan eficaces como 650 mg de aspirina. Cuando se usa para aliviar la dismenorrea, es tan eficaz como el ácido mefenámico y más que la aspirina o el propoxifeno. **(16)**

#### **Aplicaciones terapéuticas**

El ibuprofeno está indicado para el alivio de los síntomas de artritis reumatoide y de la astrosis. También para el alivio de dolor leve a moderado, el tratamiento de la dismenorrea primaria donde reduce el nivel de PG en el líquido menstrual e inhibe las contracciones uterinas y como antipirético. (Remington, Hardman, Cedric) Se utiliza a dosis bajas para producir acción analgésica y antipirética y a dosis elevadas para producir acción antirreumática. **(20)**

### **Farmacocinética**

Después de ingerido, el ibuprofeno se absorbe con rapidez, y en término de 1 a 2 horas se advierten sus concentraciones máximas en plasma. Con los supositorios, la absorción también es eficaz aunque más lenta. **(11)(16)(38)**

El ibuprofeno se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99%), pero ocupa sólo una fracción de los sitios totales de unión de ellas al fármaco en las cifras habituales. Pasa lentamente al interior de los espacios sinoviales y en ellos puede permanecer a concentraciones mayores en tanto disminuyen las del plasma. En animales de experimentación, el ibuprofeno y sus metabolitos pasan fácilmente la placenta. **(11)(17)(18)**

La excreción del ibuprofeno es rápida y completa. Más de 90% de la dosis ingerida se excreta por la orina en forma de metabolitos y sus conjugados. Los principales metabolitos son un compuesto hidroxilado y otro carboxilado. La vida media sérica es de 1.8 a 2 horas. **(11)(16)**

#### **2.2.4.2.2 NAPROXENO (DAFLOXEN®, NAXEN®, PROXEM®, VANTIN®) (22)**

El naproxeno es un ácido naftil propiónico. Es el único AINE comercializado como un isómero único y es un inhibidor no selectivo. (Katzung) Así también el naproxeno es uno de los inhibidores de PG más potente entre los derivados del ácido propiónico; es 10 a 20 veces más potente que la aspirina. **(17)**

### **Aplicaciones terapéuticas**

El naproxeno es un derivado del ácido propiónico con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Se dispone de el en el comercio como ácido o como sal sódica. esta indicado en el tratamiento del dolor posoperatorio, leve a moderado, así como el dolor posparto, dismenorrea primaria, dolor ortopédico, cefaleas y dolor visceral asociado al cáncer. Sus efectos terapéuticos son comparables con los de la aspirina o la indometacina a dosis habituales. Así también es útil en el tratamiento del ataque agudo de gota y es un agente efectivo para el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis juvenil, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante, las tendinitis, las bursitis agudas y la artritis gotosa aguda. **(16)(17)(20)**

El naproxeno posee dos características únicas, en primer lugar, la prolongada vida media permite su administración 2 veces al día. En segundo lugar el naproxeno presenta potentes propiedades inhibitoras de la migración leucocitaria, que puede explicar su uso en el tratamiento de la artritis gotosa aguda. **(17)**

### **Farmacocinética**

Después de ingerido, el naproxeno se absorbe en su totalidad (biodisponibilidad del 99%). La rapidez de la absorción pero no la magnitud de ella es influida por los alimentos en estómago. Las concentraciones máximas en plasma se obtienen en término de 2 a 4 horas después de una dosis de 500 mg y a veces un poco más, después de administrar naproxeno sódico. La absorción puede acelerarse por el suministro concomitante de bicarbonato de sodio o reducirse por el consumo de óxido de magnesio o hidróxido de aluminio. El naproxeno también se absorbe por vía rectal, pero las concentraciones máximas en plasma se logran con mayor lentitud.

El naproxeno se liga en una forma casi total (99%) a las proteínas plasmáticas después del consumo de dosis terapéuticas normales. El medicamento cruza la placenta y aparece en la leche materna, aproximadamente a razón de 1% de la concentración plasmática de la madre. El naproxeno se metaboliza en el hígado por desmetilación y conjugación, eliminándose casi completamente por la orina (<1% sin metabolizar). Los metabolitos del naproxeno se excretan casi por completo en la orina (95%). En promedio, 30% del fármaco muestra 6-desmetilación y gran parte de este metabolito, así como el propio naproxeno se excretan en forma de glucurónido u otros conjugados. La vida media de este compuesto en plasma es de 12-15 horas, cifra que aumenta dos tantos en ancianos de tal modo que en ellos se necesita a veces hacer ajustes de la dosis. **(11)(16)(20)(38)**

#### **2.2.4.2.3 FENOPROFENO (Disponible en E.U. como NALFON) (16)(18)**

El fenoprofeno es un compuesto no esteroide con propiedades antiinflamatorias (antiartríticas) y analgésicas. Es un derivado del ácido propiónico relacionado con el ibuprofeno y el naproxeno. **(16)**

### **Aplicaciones terapéuticas**

El fenoprofeno se utiliza para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y de la artrosis ( episodios agudos y tratamientos prolongados). Como el ibuprofeno, el

fenoprofeno es efectivo como un analgésico para el dolor posparto y dental, en la dismenorrea primaria y para el manejo posoperatorio del dolor quirúrgico. **(16)(17)(20)**

### **Farmacocinética**

El fenoprofeno ingerido se absorbe con rapidez pero de manera incompleta (85%). La presencia de alimento en el estómago retarda la absorción y disminuye las concentraciones máximas en plasma; mismas que se alcanzan casi siempre en término de 2 horas. La administración concomitante de antiácidos no altera las concentraciones logradas.

Una vez absorbido el fenoprofeno se liga casi en forma total (99%) a la albúmina plasmática. El producto es metabolizado en el hígado (por hidroxilación y conjugación) en forma extensa (>90%) y excretado casi completamente por orina (90%). Este fármaco presenta transformación metabólica hasta la generación del análogo 4-hidroxi. El conjugado del propio fenoprofeno y del 4-hidroxi fenoprofeno con ácido glucurónico se forma en cantidades casi iguales y ambos constituyen 90% del fármaco excretado. La vida media del fenoprofeno en plasma es de 1.5-3 horas. **(11)(16)(20)**

#### **2.2.4.2.4 KETOPROFENO (BIBIX®, EFIKEN®, KEDURIL®, ORUDIS I.V.®, PROFENID®)**

### **Aplicaciones terapéuticas**

Las indicaciones preferentes del Ketoprofeno son: como analgésico, en el tratamiento del dolor agudo, leve/moderado y la dismenorrea y en el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis, gota. **(16)(17)(18)(20)**

### **Farmacocinética**

Después de ingerido, el Ketoprofeno se absorbe en forma rápida (biodisponibilidad cercana al 100%) y en término de 1 a 2 horas se alcanzan concentraciones máximas en plasma; la presencia de alimentos disminuye la rapidez de la absorción, pero no su magnitud. También se administra por vía rectal, tópica e IM.

El producto se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99%). Alcanza en 2 horas concentraciones en el líquido sinovial entre el 20 y el 25% de las plasmáticas. Este fármaco se conjuga con ácido glucurónico en hígado, y el conjugado se excreta por orina en un 60%



y el restante 40% sufre circulación enterohepática. Los sujetos con disminución de la función renal eliminan el medicamento con mayor lentitud. Su vida media en plasma es de unas 2 horas para la forma de liberación inmediata, 3-5 horas en fórmulas de liberación prolongada; en ancianos, se han observado cifras de vida media del producto un poco más altas. **(11)(16)(20)**

#### **2.2.4.2.5 FLURBIPROFENO** (Disponible en E.U. como ANSAID) **(16)(18)**

Si bien ampliamente utilizado durante años en todo el mundo, el flurbiprofeno fue introducido en E.U. en 1989.(Cedric) Es un derivado del ácido propiónico relacionado estructural y farmacológicamente con el fenoprofeno, el ibuprofeno y el Ketoprofeno. Posee acciones similares a las de otros AINE; es decir, posee propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. **(16)**

#### **Aplicaciones terapéuticas**

El flurbiprofeno se usa por sus efectos oculares y se administra tópicamente en el ojo antes de algunos tipos de cirugía (p. ej., extracción de cataratas), para prevenir la miosis durante la operación. Su valor para la prevención y el tratamiento de la inflamación ocular posoperatoria aún no se ha establecido. En general, la solución oftálmica de flurbiprofeno sódico es bien tolerada cuando se usa en los ojos. No se han registrado efectos colaterales sistémicos importantes con el uso de la solución oftálmica; sin embargo, es posible que haya efectos colaterales tipo AINE si hay absorción sistémica importante. **(16)(18)**

El flurbiprofeno también se usa por vía sistémica para el tratamiento agudo y prolongado de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y de la osteoartritis. **(16)(17)(20)**

La eficacia de este fármaco en dosis de 200 a 400 mg/día es comparable con la de la aspirina y otros AINE en estudios clínicos de pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, gota y osteoartritis. **(18)**

El flurbiprofeno se ha utilizado también en Europa en ensayos como antiplaquetario. El medicamento también se halla en estudio para utilizarse en lesiones de tejidos blandos, administrado en forma de parche transcutáneo. **(11)**

### **Farmacocinética**

Después de ingerirlo, se absorbe adecuadamente y en término de 1 a 2 horas se logran concentraciones plasmáticas máximas. El flurbiprofeno es metabolizado de manera extensa por hidroxilación y conjugación hepáticas; eliminándose el 98% por el riñón (hasta el 20-25% sin metabolizar). Su vida media en plasma es de unas 5-6 horas, aunque muy variable. **(11)(20)**

#### **2.2.4.2.6 OXAPROCINA**

### **Aplicaciones terapéuticas**

La Oxaprocina es un AINE de acción prolongada y se recomienda principalmente para el tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la osteoartritis. Tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. El fármaco parece tener los mismos beneficios y riesgos que están relacionados con otros AINE. Es moderadamente uricosúrico, lo que lo hace potencialmente más útil en la gota que otros AINE. **(18)(20)(38)**

### **Farmacocinética**

La oxaprocina se absorbe de forma relativamente lenta, aunque casi completa, por vía oral; y en término de 3 a 6 horas se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas. Se metaboliza en el hígado por oxidación microsómica seguida de conjugación (65%) o glucuronidación directa (35%), y se elimina por la orina (65%) y bilis (35%). Esto explica la larga semivida de eliminación. Su principal diferencia respecto de los otros integrantes de este subgrupo es su vida media considerablemente prolongada (40 a 60 horas), aunque el oxaprocina no tiene circulación enterohepática. Debido a esta vida media larga, puede administrarse una vez al día y los ajuste de dosis deben realizarse en intervalos no menores de 5 días a 2 semanas. **(11)(18)(20)**

### 2.2.4.3 DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO

Es un conjunto de fármacos que comparten diversos sistemas cíclicos (anillos indólicos, pirrólicos, fenilos o piranoindólicos) que contienen moléculas de ácido acético. Existen diversas series de derivados como se mencionan a continuación. **(20)**

#### 2.2.4.3.1 DERIVADOS DEL INDOLACÉTICO

##### 2.2.4.3.1.1 INDOMETACINA (ANTALGIN®, INDOCID®, MALIVAL/MALIVAL®) **(22)**

La indometacina se introdujo en clínica en 1963 para el tratamiento de la artritis reumatoide y procesos inflamatorios relacionados. Aunque su eficacia es muy notable, su asociación con una incidencia elevada de efectos secundarios intolerables, a veces irreversibles y potencialmente fatales, han limitado su uso. **(11)(18)(20)**

Los usos son similares a las del AAS y presenta una poderosa actividad antiinflamatoria, antitérmica y analgésica, aunque, curiosamente, una de sus reacciones adversas más frecuente sea la cefalea. Es uno de los más potentes inhibidores de la síntesis de PG por lo cual se ha utilizado frecuentemente como herramienta farmacológica para evaluar la participación de éstas en diversos procesos fisiológicos y patológicos. Su acción analgésica, independiente de su acción antiinflamatoria, se ejerce a niveles central y periférico. No es uricosúrica, aunque es muy eficaz como antiinflamatorio en el tratamiento agudo de la gota. Posee actividad antiagregante plaquetaria. **(11)(20)**

#### **Aplicaciones terapéuticas**

No es un analgésico simple y, debido a sus efectos indeseables potencialmente graves no debe usarse para problemas triviales o menores.

La indometacina se ha utilizado en el tratamiento de diversos procesos inflamatorios, dolorosos y/o fébriles como: artritis reumatoide, osteoartritis, indicaciones clínicas incluyen el alivio de los síntomas de la osteoartritis, la espondilitis anquilosante y la artritis reumatoide, incluyendo el alivio de las exacerbaciones agudas con reducción de la tumefacción y la sensibilidad articulares. La indometacina es sumamente útil en el tratamiento de la artritis gotosa aguda, las bursitis agudas y las tendinitis agudas. Además se ha utilizado para tratar el conducto arterioso persistente. **(11)(16)(17)(18)**

Como esta disponible para uso prolongado, la indometacina se ha investigado en estudios pequeños o no controlados para trastornos que incluyen síndrome de Sweet, artritis reumatoide juvenil, pleuresía, síndrome nefrótico y muchos más. **(18)**

### **Farmacocinética**

Por vía oral, la indometacina se absorbe de forma rápida y casi completa por vías gastrointestinales (90 % en 4 horas por vía oral). La concentración máxima en plasma se alcanza en términos de 2 horas en el sujeto en ayuno, pero puede tardar un poco más si el medicamento se ingiere después de las comidas. Por vía rectal, la absorción es igualmente rápida. Se distribuye por todo el organismo, incluso al líquido sinovial, donde alcanza concentraciones similares a las plasmáticas en 5 horas. Se une a proteínas plasmáticas (90 %) y tisulares. Es metabolizada por O-desmetilación (50 %), N-desacilación y glucuronoconjugación (10 %). El 10-20 % se elimina sin metabolizar por secreción tubular activa, un proceso que puede ser inhibido por la probenecid. Algunos de los metabolitos mencionados son detectables en el plasma y los metabolitos libres y conjugados se eliminan por orina, bilis y heces. Hay recirculación enterohepática de los conjugados y quizá de la propia indometacina. La semivida es muy variable (4-12 horas), posiblemente debido a diferencias en la circulación enterohepática. **(11)(16)(20)**

## **2.2.4.3.2 DERIVADOS DEL PIRROLACÉTICO**

### **2.2.4.3.2.1 SULINDACO (CLINORIL®, COPAL®, KENALIN®) (22)**

El sulindaco es un derivado pirrolacético estructuralmente relacionado con la indometacina (ver tabla 3-7) y fue desarrollado como parte de la búsqueda de un antiinflamatorio con menores efectos colaterales que la indometacina. Es poco probable que el sulindaco, un sulfoxido, por sí sólo genere notable eficacia terapéutica intrínseca, y gran parte de su actividad farmacológica reside en su metabolito sulfuro. **(11)(16)(17)(20)**

El sulindaco es un profármaco y ha sido inactivo o relativamente débil en muchas investigaciones, en tanto que su metabolito sulfuro es muy activo. El metabolito en cuestión tiene una potencia de 500 veces mayor que el sulindaco como inhibidor de la ciclooxigenasa. **(11)(20)**

### **Aplicaciones terapéuticas**

El sulindaco posee acciones antiinflamatoria, analgésica, antitérmica y antiagregante plaquetaria clásicas de los AINE, aunque su potencia para estas acciones es la mitad de la indometacina. Las indicaciones farmacológicas del sulindaco son idénticas a las de la indometacina en el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, ataques agudos de gota o pseudogota, bursitis y tendinitis. A diferencia de la indometacina, el sulindaco no se ha utilizado para el cierre farmacológico del conducto arterioso persistente en el neonato o para el síndrome de Bartter. **(11)(16)(17)(20)**

Los efectos analgésicos y antiinflamatorios del sulindaco (400 mg/día) son similares a los que se logran con 4 g de aspirina al día; con 1 200 mg de ibuprofeno al día y con 125 mg de indometacina al día (Rhymer, en Symposium, 1983). La dosis debe optimarse para cada enfermo, pero la cantidad más común en adultos es de 150 a 200 mg dos veces al día. **(11)**

### **Farmacocinética**

El metabolismo y la farmacocinética del sulindaco son complejos y varían enormemente de una especie a otra. En seres humanos, en promedio se absorbe 90% del fármaco después de ingerido. Las concentraciones máximas del sulindaco en plasma se alcanzan en término de 1 hora, en tanto que las del metabolito sulfuro se detectan unas 2 horas después de la ingestión del producto original.

El sulindaco presenta dos biotransformaciones mayores además de reacciones de conjugación. Es oxidado hasta la forma de sulfona y después reducido de manera reversible a la forma sulfuro. Es precisamente este último metabolito, el que constituye la forma activa aunque los tres compuestos aparecen a concentraciones similares en el plasma humano. La vida media del propio sulindaco es de unas 7 horas, pero con el sulfuro activo tal variable puede durar 18 horas. El sulindaco y sus metabolitos pasan por circulación enterohepática extensa. El producto original y los metabolitos sulfona y sulfuro se ligan extensamente a proteínas plasmáticas.

En orina se detectan muy pocos metabolitos sulfuro o conjugados. Los principales componentes que se excretan por dicho líquido son la sulfona y su conjugado, que comprenden en promedio 30% de una dosis administrada; el sulindaco y sus conjugados conforman sólo 20% aproximadamente. Incluso 25% de una dosis ingerida puede aparecer en la forma de metabolitos en heces. **(11)(16)**

### 2.2.4.3.2.2 KETOROLACO

#### Aplicaciones terapéuticas

El ketorolaco es un derivado pirrolacético, estructural y farmacológicamente relacionado con la tolmetina y la indometacina; con muy buena eficacia y potencia analgésica. Como AINE clásico que es, posee también efecto antipirético, aunque no se utiliza con tal fin, moderada eficacia antiinflamatoria e inhibe la agregación plaquetaria. Su mayor ventaja quizá reside en ser uno de los pocos AINE que se encuentra disponible en preparaciones para uso parenteral. **(11)(16)(20)**

Se usa para el tratamiento de corto plazo del dolor. Específicamente proporciona alivio sintomático del dolor moderado a severo asociado con procedimientos quirúrgicos ortopédicos, ginecológicos, orales o urológicos. También se ha encontrado que es eficaz para el tratamiento del dolor asociado con traumatismos y con el cáncer. **(16)**

A diferencia de los agonistas opioides, el ketorolaco no genera tolerancia, efectos de abstinencia ni depresión respiratoria. El fármaco de aplicación local puede ser útil en cuadros inflamatorios del ojo y ha sido probado para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica estacional. (Hardman) Tras la administración IM, la eficacia de 30 mg es comparable a la de 10 mg de morfina, pero a diferencia de esta la acción analgésica apenas aumenta con dosis superiores. **(20)**

#### Farmacocinética

Después de ingestión o aplicación intramuscular, el ketorolaco se absorbe con rapidez y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 30 a 50 minutos. La biodisponibilidad después de ingerido es de 80% en promedio, aunque los alimentos ricos en grasa retardan su absorción. Atraviesa mal la barrera hematoencefálica (0.2% de las concentraciones plasmáticas). Está unido casi totalmente a las proteínas plasmáticas (99%) y se excreta con una vida media de eliminación de 4 a 6 horas en adultos jóvenes, algo mayor en ancianos y aumenta claramente si existe insuficiencia renal (10-18 horas). Se metaboliza parcialmente (<50%) en el hígado por glucuronidación e hidroxilación. La excreción por orina comprende 90% aproximadamente del fármaco eliminado, 60% se excreta sin modificaciones y el resto en la forma de conjugado glucuronidado. La velocidad de eliminación es menor en el anciano y en sujetos con insuficiencia renal. **(11)(20)**

### 2.2.4.3.2.3 TOLMETINA

#### Aplicaciones terapéuticas

Es un derivado pirrolacético con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. En cuanto a su eficacia es similar a otros AINE excepto en la gota, en la cual es ineficaz (por razones desconocidas). (Katzung) En el tratamiento de la artritis reumatoide su eficacia es similar, aunque es mejor tolerada, a la de dosis moderadas de AAS. **(20)**

La tolmetina ha sido aprobada en Estados Unidos para combatir la osteoartritis, artritis reumatoide y la forma juvenil de esta última; también se ha utilizado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante. En la artritis reumatoide, muchos investigadores han comparado la tolmetina (0.8 a 1.6 g/día) con la aspirina (4 a 4.5 g/día) o con la indometacina (100 a 150 mg/día). En términos generales, hay poca diferencia en la eficacia terapéutica de los fármacos mencionados. La tolmetina puede ser un poco mejor tolerado que la aspirina a dosis igualmente eficaces. La dosis máxima recomendada es de 2 g/día, de manera característica en fracciones administradas con alimentos, leche o antiácidos para reducir las molestias gastrointestinales. Sin embargo, si se ingiere el fármaco con los alimentos, disminuyen las concentraciones plasmáticas máximas y la biodisponibilidad. **(11)**

#### Farmacocinética

Una vez ingerida la tolmetina se absorbe con rapidez y en forma completa. En término de 30 a 60 minutos después de su ingestión, se alcanzan concentraciones máximas y la vida media en plasma es de unas 5 horas. La acumulación del fármaco en líquido sinovial comienza en término de 2 horas y persiste incluso 8 horas después de consumir una sola dosis. La tolmetina después de absorbida se liga ampliamente (99%) a proteínas plasmáticas. Es posible recuperar casi todo el fármaco en la orina después de 24 horas; parte de él se encuentra en estado original, pero la fracción mayor se halla conjugada o metabolizada. La transformación metabólica principal incluye oxidación del grupo parametil para generar ácido carboxílico. **(11)(16)(17)**

### 2.2.4.3.3 DERIVADOS DEL FENILACÉTICO

#### 2.2.4.3.3.1 DICLOFENACO (CATAFLAM®, DICLAC®, ECAPRIL®, GALEDOL®, VOLFENAC®) (22)

El diclofenaco es un derivado fenilacético que semeja al flurbiprofeno. (Katzung) El diclofenaco fue liberado al mercado primero en Japón en 1974 y fue ampliamente utilizado de forma clínica en todo el mundo excepto en los Estados Unidos, donde los criterios de aceptabilidad más estrictos de la FDA impidieron su comercialización hasta 1988. Actualmente es de amplio uso en México. (17)

#### Aplicaciones terapéuticas

El diclofenaco posee actividades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Es un inhibidor de la ciclooxigenasa y su potencia es sustancialmente mayor que la de la indometacina, el naproxeno y otros medicamentos. Además, disminuye las concentraciones intracelulares de ácido araquidónico libre, en leucocitos, tal vez al modificar la liberación o captación de dicho ácido graso. (11)(20)

El diclofenaco sódico es aprobado en Estados Unidos para el tratamiento sintomático a largo plazo de artritis reumatoide aguda y crónica, osteoartritis y espondilitis anquilosante. Puede ser útil también por breves lapsos en lesiones musculoesqueléticas agudas, hombro con dolor agudo (tendinitis bicipital y bursitis subdeltoidea), dolor posoperatorio, procedimientos dentales, ortopédicos, posparto y dismenorrea. También es eficaz para aliviar ciertos dolores viscerales cancerosos. Además, se cuenta con una solución oftálmica del fármaco para tratar la inflamación posoperatoria después de extracción de cataratas. (11)(16)(17)(18)(20)

En Europa, el diclofenaco está disponible también como preparación dermatológica y para administración intramuscular. (18)

#### Farmacocinética

Después de ingerido el diclofenaco se absorbe en forma rápida y completa, y en plasma se alcanzan concentraciones máximas en término de 2 a 3 horas. La administración simultánea con los alimentos toma lento el ritmo de absorción, pero no la magnitud de la misma. Se advierte un notable efecto de primer paso, de tal manera que a nivel sistémico se detecta



sólo 50% del fármaco, aproximadamente. El producto se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99%) y su vida media en plasma es de 1 a 2 horas. Se acumula en líquido sinovial después de su ingestión, lo cual explica la duración del efecto terapéutico que es considerablemente más larga que su vida media plasmática (1-6 horas). El diclofenaco se metaboliza en el hígado por acción de la isozima de la subfamilia CYP2C9 del citocromo P-450 para 4-hidroxiclofenaco que es el metabolito principal y otras formas hidroxiladas; después de la glucuronidación y sulfación, los metabolitos se excretan en orina (65%) y en bilis (35%). **(11)(17)(18)(20)**

## **2.2.4.3.4 DERIVADOS DEL PIRANOINDOLACÉTICO**

### **2.2.4.3.4.1 ETODOLACO (LODINE®, LODINE RETARS®) (22)**

El Etodolaco es un derivado piranoindolacético muestra cierta preferencia por la inhibición de la COX-2, respetando relativamente la síntesis de PG en la mucosa gastrointestinal y riñón. Esto puede explicar que la relación entre su acción antiinflamatoria y su capacidad gastrolesiva sea más favorable que la de otros AINE, y que carezca de efectos significativos sobre la función renal. Estos hechos configuran el perfil de un fármaco eficaz como analgésico y antirreumático con buena tolerancia gastrointestinal y renal, a corto y largo plazo. **(20)**

#### **Aplicaciones terapéuticas**

Es probable que las acciones analgésicas generales y antiinflamatorias del Etodolaco sean similares a las de la aspirina; se usa para tratar la osteoartritis y artritis reumatoide, donde mantiene su eficacia por períodos superiores a 1 año. (Remington, Florez, kalant)

Una sola dosis de 200 o 400 mg de etodolaco por vía oral produce analgesia posoperatoria, la cual dura en promedio 6 a 8 horas. Está en investigación un preparado de liberación sostenida que permitiría la administración del fármaco una sola vez al día. **(11)**

#### **Farmacocinética**

Después de ingerido, el etodolaco se absorbe con rapidez y en grado suficiente (biodisponibilidad del 80%) y, en promedio, 99% de él está ligado a proteínas plasmáticas y alcanza rápidamente el líquido sinovial (mejor incluso si existe inflamación). Sufre

conjugación (20%) e hidroxilación (45%) hepática generando metabolitos inactivos que se excretan en gran medida por orina (73%) y heces (14%). El etodolaco puede pasar por circulación enterohepática en los seres humanos; su vida media en plasma es de unas 7 horas, manteniéndose en el anciano y en la insuficiencia renal. **(11)(18)(20)(38)**

## 2.2.4.4 DERIVADOS DE LA PIRAZOLONA

Los derivados de la pirazolona incluyen fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina y dipirona; han sido utilizados en seres humanos desde hace muchos años; la fenilbutazona si bien no es un fármaco de primera elección, si es el más importante desde el punto de vista terapéutico en tanto que no se usan ya antipirina ni aminopirina. **(11)**

### 2.2.4.4.1 ANTIPIRINA Y AMINOPIRINA

A finales del siglo pasado, se introdujeron en la práctica médica la *antipirina* (fenazona) y *aminopirina* (amidopirina) como antipiréticos y más tarde se les utilizó ampliamente como analgésicos y antiinflamatorios. Sin embargo, el proporcionar aminopirina a seres humanos disminuyó sensiblemente después de identificar la toxicidad en médula ósea y la agranulocitosis que podían ser mortales, y también dejó de usarse la antipirina. Uno y otro fármacos ya no tienen utilización terapéutica en Estados Unidos, pero la antipirina aún se expende en algunos países, casi siempre en mezclas analgésicas. Algunos derivados de la pirazolona han tenido aceptación esporádica como la dipirona. También causan agranulocitosis. **(11)(38)**

### 2.2.4.4.2 FENILBUTAZONA Y OXIFENBUTAZONA (BUTAZOLIDINA®) (22)

La fenilbutazona es un derivado pirazolónico sintético, relacionado químicamente con la aminopirina, que tiene propiedades antiinflamatorias, antipiréticas, analgésicas y moderadamente uricosúricas. (Remington) Fue el primer AINE liberado al mercado en los Estados Unidos (1949) luego de la introducción de la aspirina 40 años antes. El descubrimiento de este potente agente tuvo lugar 10 años antes del aislamiento y la identificación de las PG. (Cedric) Se utilizó para tratar artritis reumatoide y trastor similares;

actualmente constituye un antiinflamatorio eficaz pero su toxicidad grave limita su uso a largo plazo. **(11)(20)**

Debido a su gran toxicidad, particularmente, los efectos hematológicos (que incluyen anemia aplásica) han provocado su retiro en el mercado tanto norteamericano como europeo. **(18)**

La oxifenbutazona es el análogo p-hidroxi de la fenilbutazona y uno de los metabolitos activos del producto original. Posee el mismo espectro de actividad, usos terapéuticos, interacciones y toxicidad que la fenilbutazona. El principal fabricante ha retirado este producto del mercado. **(11)(38)**

### **Aplicaciones terapéuticas**

En la actualidad, la fenilbutazona no constituye el tratamiento inicial de ningún proceso reumático, inflamatorio o doloroso. Aunque a veces es usado para combatir la gota aguda, y en artritis reumatoide y cuadros similares (espondilitis reumatoide, artrosis, artritis psoriásica). **(11)(16)(20)**

Debido al riesgo de agranulocitosis o anemia aplásica, debe usarse *solamente* cuando se ha comprobado que otros AINE menos tóxicos no son eficaces, y tras una cuidadosa valoración de la relación beneficio-riesgo y no se recomienda su uso como analgésico o antipirético simple. **(16)(20)**

El tratamiento no debe comenzar hasta que el paciente haya sido sometido a un examen físico completo y a estudios de laboratorio que incluyen hemograma y análisis de orina, y además se le haya informado cabalmente de los posibles efectos adversos. Está contraindicada en particular en pacientes con enfermedades hepáticas, renales o cardíacas graves y en aquellas personas a las que no se pueda controlar con frecuencia. Debe recomendarse a los pacientes no superar las dosis prescritas y comunicar de inmediato cualquier episodio de fiebre, dolor de garganta o lesiones orales (síntomas de discrasia sanguínea), dispepsia, dolor epigástrico, síntomas de anemia, sangrados no habituales, hematomas, heces negras o alquitranadas (síntomas de lesiones intestinales) y aumento de peso importante o anemia.

El objetivo del tratamiento debe ser el alivio a corto plazo de los síntomas severos a un nivel tolerable, con la menor cantidad posible de fármaco. Si no se observa una respuesta favorable dentro de la semana, el fármaco debe suspenderse. Está contraindicada en pacientes con problemas gastrointestinales, antecedentes de alergia al fármaco y en niños

menores de 14 años. También en pacientes en tratamiento con otros fármacos, como quimioterápicos potentes y medicación anticoagulante. **(16)(17)**

### **Farmacocinética**

La fenilbutazona se absorbe en forma rápida y completa en vías gastrointestinales, incluido el recto. Después de usar dosis terapéuticas, más de 99% del fármaco se liga a proteínas plasmáticas y pasa al líquido sinovial, donde sus concentraciones alcanzan el 55-80% de las plasmáticas y persisten hasta 3 semanas tras la suspensión del tratamiento. Se metaboliza casi en su totalidad por oxidación y conjugación con ácido glucurónico. Es inductora de la actividad de enzimas microsómicas hepáticas. Uno de sus metabolitos es la oxifenbutazona, con actividad antiinflamatoria y analgésica, y otro la  $\gamma$ -oxifenbutazona, con actividad uricosúrica. La vida media de la fenilbutazona en plasma es muy larga, de 50 a 65 horas. **(11)(20)**

La *oxifenbutazona* también se liga ampliamente a proteínas plasmáticas y su vida media en plasma es de varios días. Se acumula en grado significativo durante la administración de fenilbutazona por largo tiempo y contribuye a los efectos farmacológicos y tóxicos del producto original. **(11)**

**2.2.4.4.3 DAPIRONA (METAMIZOL) (MAGNOL®, PIRANDALL®, PRODOLINA®, BUSCAPINA COMPOSITUM®, NEO-MELUBRINA®, CONMEL PLUS®) (22)**

### **Aplicaciones terapéuticas**

El metamizol se utiliza fundamentalmente por su efecto analgésico y antipirético. Como analgésico goza de una elevada eficacia frente a dolores moderados, no produce tantas molestias gástricas como el AAS. Su empleo habitual es por vía oral, pero en dolores de cierta intensidad (postoperatorios no intensos, cólicos, ciertos dolores neoplásicos, crisis de jaquecas, entre otros) se administra por vía IM o IV lenta. También se utiliza en el tratamiento de la fiebre elevada que no responde a otros antitérmicos.

La acción analgésica es dosis-dependiente, alcanzándose un máximo a la dosis de 2 g. Es un analgésico comparable al AAS y superior al paracetamol, igualdad de base y vía de administración, en dolores agudos de tipo moderado / medio.

En comparación con el AAS es menos lesivo para la mucosa gástrica y no provoca complicaciones hemorrágicas (ya que aunque inhibe la ciclooxigenasa plaquetaria y la síntesis del TXA<sub>2</sub>, dicha inhibición es competitiva). El metamizol ejerce una ligera acción relajante de la musculatura lisa, por lo que resulta especialmente útil en dolores de tipo cólico, solo o asociado a fármacos espasmolíticos o Anticolinérgicos. **(20)**

### **Farmacocinética**

El metamizol se absorbe bien por vía oral. Se hidroliza rápidamente a 4 metilaminoantipirina (activa), 4-aminoantipirina (activa), 4-acetil y 4-formilaminoantipirina (inactivas). La vida media de los metabolitos activos oscila entre 2.5 y 4 horas, y aumenta con la edad. **(20)**

## **2.2.4.5 DERIVADOS DEL ÁCIDO ANTRANÍLICO (FENAMATOS)**

Los fenamatos constituyen una familia de AINE, derivados del ácido N-fenilntranílico; incluyen ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico, tofenámico y etofenamico, y la floctafenina y la glafenina. (Hardman, Florez) De los cuales solo el ácido mefenámico y el meclofenamato sódico están disponibles en Estados Unidos. **(11)(17)**

Aunque se comercializaron desde los años cincuenta, nunca han gozado de amplia aceptación clínica ya que no presentan ventaja respecto a otros AINE y, en cierta frecuencia producen reacciones adversas, algunas relativamente específicas de este grupo como la diarrea. **(11)(17)(20)**

### **2.2.4.5.1 ÁCIDO MEFENÁMICO (PONSTAN®) (22)**

#### **Aplicaciones terapéuticas**

El ácido mefenámico tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias pero debido a sus efectos adversos gastrointestinales, como diarrea intensa, se ha utilizado como analgésico para reducir el dolor moderadamente severo, cuando el tratamiento no excede una semana y para el tratamiento de la dismenorrea primaria. También está indicado para el alivio del dolor posoperatorio. **(11)(16)(17)(20)(38)**

El ácido mefenámico, es probablemente menos eficaz que la aspirina como antiinflamatorio y de manera evidente es más tóxico. No debe administrarse por más de una semana y tampoco administrarse a niños. **(18)**

### **Farmacocinética**

Después de la administración oral de una sola dosis de ácido mefenámico se alcanzan niveles plasmáticos máximos entre 2 a 4 horas. La vida media plasmática es de entre 2-4 horas. En promedio se excreta el 90% de la dosis por orina, en forma del metabolito conjugado 3-hidroximetilo y 3-carboxilo y sus conjugados. Se sabe que 20% del producto expulsado por las heces, sobre todo en la forma de su metabolito 3-carboxilo no conjugado. **(11)**

#### **2.2.4.5.2 MECLOFENAMATO SÓDICO**

### **Aplicaciones terapéuticas**

Se usa para el tratamiento de la artritis reumatoide, aguda y crónica, y la artrosis, como también para el dolor leve a moderado. Pero al parecer no produce ventaja alguna en relación con otros AINE. No está indicado para administrarlo en niños y embarazadas. **(11)(16)(17)**

### **Farmacocinética**

Después de la administración oral se alcanzan niveles plasmáticos máximos entre los 30 minutos y 1 hora. La vida media plasmática después de 4 días de administración es de 3.3 horas. El fármaco no se acumula en el organismo; se metaboliza para dar un derivado activo hidroximetilado (25%) y otro inactivo carboxilado (6%); ambos metabolitos se excretan como glucurónidos. Aproximadamente dos tercios de la dosis se excreta por orina y un tercio por las heces. **(16)**

## 2.2.4.6 DERIVADOS DEL P-AMINOFENOL

Los paraaminofenoles son aminobencenos derivados de la acetanilida. La acetanilida fue la sustancia original de la que se sintetizaron todos los fármacos de este grupo y fue introducida en medicina, en 1886, con el nombre de antifebrina, por Cahn y Hepp que descubrieron en forma accidental su acción antipirética. Sin embargo, dicha sustancia resultó ser demasiado tóxica. En la búsqueda de compuestos menos tóxicos, se probó el para-aminofenol con la idea de que el cuerpo oxidaba la acetanilida hasta generar dicho compuesto. No obstante, no disminuyó la toxicidad y se probaron otros derivados químicos del para-aminofenol. Uno de los satisfactorios fue la fenacetina (acetofenetidina) que se introdujo en terapéutica en 1887 y fue usada ampliamente en mezclas analgésicas hasta que se dijo que intervenía en nefropatía por abuso de analgésicos. En Estados Unidos, no se distribuye la fenacetina y se ha eliminado de muchas combinaciones de analgésicos populares. Sin embargo aún se encuentra en varios analgésicos de marca en México y es de uso frecuente en muchas otras partes del mundo. **(11)(17)(18)**

El acetaminofén fue utilizado por primera vez en medicina por von Mering en 1893. Sin embargo, desde 1949 ha tenido gran popularidad, fecha en la cual se identificó que constituía el metabolito activo principal de la acetanilida y la fenacetina. **(11)(17)**

### 2.2.4.6.1 ACETAMINOFENO

El *acetaminofén* (paracetamol) es el metabolito activo de la fenacetina, un analgésico derivado de la anilina (alquitrán de hulla). Es un fármaco eficaz que puede utilizarse en vez de la aspirina como analgésico-antipirético; sin embargo, es poca su actividad antiinflamatoria y por ello no es útil para combatir trastornos inflamatorios.

El acetaminofén es bien tolerado y no genera muchos de los efectos colaterales de la aspirina y puede obtenerse sin receta, razón por la cual ha ocupado un sitio destacado como analgésico casero común. Sin embargo, la sobredosis aguda ocasiona lesión hepática mortal, y en años recientes ha crecido en forma alarmante el número de autointoxicaciones y suicidios con dicho producto. Además, muchos sujetos, incluidos los médicos, no se percatan de la poca actividad antiinflamatoria del acetaminofén. **(11)**

El acetaminofén se combina con frecuencia con otros fármacos, como la cafeína y la aspirina, pero el valor de estas combinaciones es cuestionable. Sin embargo, combinado con opiáceos, como la codeína, aumenta su potencia analgésica. **(16)**

### **Aplicaciones terapéuticas**

El acetaminofén posee efectos analgésico y antipirético muy similares a los de la aspirina. Sin embargo, como se mencionó, tiene únicamente acción antiinflamatoria débil. Los metabolitos menores contribuyen en grado sumo a los efectos tóxicos de este fármaco. **(11)(17)**

El acetaminofén es efectivo para el alivio de las cefaleas, la dismenorrea, las mialgias, las neuralgias, dolor posparto y la fiebre y, cuando esta contraindicada la aspirina y otros AINE (*p. ej.*, enfermos con úlcera péptica, síntomas renales y trastornos hemorrágicos como hemofilia) o cuando sería desventajosa la prolongación del tiempo de sangrado causada por el AAS. (Hardman, Cedric, Katzung, Florez) También es útil en enfermedades acompañadas con dolor, malestar y fiebre, como el resfrío común y otras infecciones virales. **(16)**

El acetaminofén solo es un tratamiento inadecuado para los padecimientos inflamatorios como artritis reumatoide, aunque puede utilizarse como un analgésico coadyuvante del tratamiento antiinflamatorio. El acetaminofén se prefiere en niños con infecciones virales. **(18)**

### **Farmacocinética**

Después de ingerir el acetaminofén, éste se absorbe en forma rápida y casi completa en el intestino delgado con una biodisponibilidad dosis-dependiente entre el 75 y el 90%. La velocidad de absorción depende fundamentalmente de la velocidad de vaciamiento gástrico: se retrasa con los alimentos (especialmente aquellos ricos en carbohidratos) y fármacos que demoren el vaciamiento (opioides y Anticolinérgicos), y se facilita con aquellos que lo aceleran (metoclopramida). **(20)**

Su concentración plasmática llega a un máximo en 30 a 60 minutos y la vida media en plasma es de unas 2-2.5 horas después del consumo de dosis terapéuticas. El acetaminofén se distribuye de manera relativamente uniforme en casi todos los líquidos corporales. Es variable la unión de este fármaco a proteínas plasmáticas, y solo 20 a 50% puede ligarse en las concentraciones que se detectan durante la intoxicación aguda. **(11)(17)(20)(38)**



Después de dosis terapéuticas en orina es posible identificar 90 a 100% del fármaco, en las primeras 24 horas, más bien después de conjugación hepática con ácido glucurónico (60% en promedio), ácido sulfúrico (35%, aproximadamente) o cisteína (en promedio, 3%); también se han detectado cantidades pequeñas de metabolitos hidroxilados y desacetilados. Los niños muestran menor capacidad de glucuronidación del acetaminofén que los adultos. Una proporción pequeña del fármaco muestra N-hidroxilación mediada por citocromo P450 hasta formar N-acetilbenzoquinoneimina, un producto intermediario fuertemente reactivo que reacciona en circunstancias normales con los grupos sulfhidrilo del glutatión. Sin embargo, después de la ingestión de grandes dosis de acetaminofén se forma el metabolito en cantidades que bastan para agotar el glutatión hepático; en dichas circunstancias, aumenta la reacción con grupos sulfhidrilo en proteínas hepáticas y puede presentarse necrosis de hepatocitos, tal vez en parte como consecuencia de la acumulación intracelular de calcio, activación de la endonucleasa que depende de dicho ion y fragmentación resultante del ácido desoxinucleico. **(11)(16)(20)(38)**

## 2.2.4.7 DERIVADOS DE ÁCIDO ENÓLICO (OXICAM)

A diferencia de otros AINE que son ácidos carboxílicos, los oxicams son ácidos enólicos que comenzaron a introducirse a finales de los 70's como AINE de semivida larga que permitían una sola toma diaria, algo especialmente importante en el tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos crónicos. Los más utilizados son el piroxicam (cabeza del grupo y el primero que fue introducido en terapéutica), el tenoxicam y el meloxicam. Dentro de este grupo se encuentran también, diferentes profármacos del piroxicam, como el ampiroxicam, el droxicam (retirado en nuestro país) y el pivoxicam, y otros, como el lornoxicam y el cinnoxiam. **(Florez)**

### 2.2.4.7.1 PIROXICAM (ANDROXICAM®, BREXICAM®, FACICAM®, FELDENE®, PIROX®) (22)

El piroxicam comparte las propiedades farmacológicas generales de los AINE, con actividades antiinflamatorias, analgésicas, antitérmicas y antiagregante plaquetario. **(11)(20)**

#### **Aplicaciones terapéuticas**

A las dosis recomendadas, es equivalente a aspirina, indometacina o naproxeno en el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide o la osteoartritis. Puede ser mejor tolerado, que la aspirina o la indometacina. La ventaja principal del piroxicam es su vida media larga que permite administrar una sola dosis al día. **(11)**

Dado que se necesita un periodo de uno a 12 días para alcanzar el estado estable o de equilibrio dinámico, no han de esperarse respuestas terapéuticas máximas en un lapso de dos semanas. También se le ha utilizado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, trastornos musculoesqueléticos agudos, dismenorrea, dolor posoperatorio y gota aguda. **(11)(16)(17)(20)**

#### **Farmacocinética**

Después de ingerido, el piroxicam se absorbe completamente y en término de 2 a 4 horas se logran sus concentraciones máximas en plasma. Los alimentos o los antiácidos no modifican la rapidez ni la magnitud de la absorción. Hay recirculación enterohepática del fármaco y las

cifras de vida media en plasma han sido variables; una concentración media al parecer es de 50 horas.

Después de absorbido, el piroxicam se liga extensamente a proteínas plasmáticas (99%); en estado de equilibrio dinámico (después de 7 a 12 h) son aproximadamente iguales las concentraciones del fármaco en plasma y en líquido sinovial. Menos de 5% del producto se excreta por la orina sin modificaciones. La principal transformación metabólica en seres humanos incluye hidroxilación del anillo piridil, mediada por citocromo P450 (predominantemente por la isoenzima de la subfamilia CYP2C) y su metabolito inactivo y su conjugado glucurónido comprenden 60%, aproximadamente, del fármaco que se excreta por orina y heces. **(11)(16)(20)**

#### **2.2.4.7.2 TENOXICAM (TILCOTIL®) (22)**

Tenoxicam es un fármaco estructuralmente relacionado con el piroxicam, con el cual comparte características farmacológicas. (Florez) Esta ampliamente disponible, pero no en EUA. **(18)**

#### **Aplicaciones terapéuticas**

Como analgésico y antiinflamatorio es tan eficaz y potente como el piroxicam, diclofenaco o indometacina. No es eficaz como antitérmico y, de hecho, no se utiliza con este propósito. **(20)(38)**

El tenoxicam se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades reumáticas e inflamatorias incluida la osteoartritis. **(11)**

#### **Farmacocinética**

Su perfil farmacocinético se caracteriza por completa absorción por vía oral, elevada fijación proteica (>98.5%), eficiente penetración en el líquido sinovial (40-50% de las concentraciones plasmáticas) y semivida de eliminación muy larga (60-75 horas). Su biodisponibilidad rectal es el 80% de la oral. Se metaboliza completamente en el hígado, eliminándose sus metabolitos glucuronizados por la orina y las heces. Con la administración de una sola dosis diaria, las concentraciones plasmáticas estables tardan en alcanzarse 10-15 días. **(11)(20)**

### **2.2.4.7.3 MELOXICAM (AFLAMID®, ANFLATOX®, EXEL®, MELOSTERAL®, MOBICOX®) (22)**

Meloxicam representa la aportación más reciente y novedosa al grupo de los oxicams. Se distingue por inhibir preferentemente la COX-2 frente a la COX-1, lo cual le confiere una ventaja sobre los anteriores (eficacia similar en pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis, acompañada de mejor tolerancia gastrointestinal). **(20)**

#### **Aplicaciones terapéuticas**

El meloxicam está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide y la osteoartritis, situaciones en las que su eficacia es similar al piroxicam o diclofenaco con un mejor perfil de tolerancia. **(11)(20)**

#### **Farmacocinética**

Desde el punto de vista cinético, el meloxicam se caracteriza por una absorción algo lenta, aunque casi incompleta tras administración oral. Su biodisponibilidad por esta vía es del 89% y sus concentraciones plasmáticas máximas las alcanza de 5-6 horas. Como otros oxicams sufre metabolismo oxidativo hepático, su semivida de eliminación es de 20 horas y su eliminación es renal y fecal (al 50%). La concentración estable, tras la administración de dosis diarias de meloxicam, se alcanza en unos 3-5 días. **(20)**

## 2.2.4.8 ALCANONAS

### 2.2.4.8.1 NABUMETONA (RELIFEX®) (22)

La nabumetona es un profármaco de naturaleza no ácida en uso actual, que tras absorberse en el tracto gastrointestinal, es convertido en el hígado en diversos metabolitos, principalmente en el ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA), que es un potente inhibidor de las ciclooxigenasas (particularmente la COX-2), pero es un antiinflamatorio activo con actividades antipiréticas y analgésicas. **(11)(18)(20)**

#### Aplicaciones terapéuticas

Los estudios con nabumetona en seres humanos han indicado eficacia importante en el tratamiento de la artritis reumatoide y la osteoartritis con una incidencia relativamente baja de efectos adversos. El fármaco es eficaz en el tratamiento a corto plazo de lesiones en tejidos blandos. **(11)(16)(18)**

Su eficacia analgésica en el dolor posoperatorio parece que es algo superior a la del tenoxicam, diclofenaco, naproxeno o piroxicam. Su efecto antitérmico es, al menos, comparable con el del AAS. **(20)**

#### Farmacocinética

La nabumetona se absorbe con rapidez (mejor incluso con leche o alimentos), principalmente en el duodeno y es transformada en hígado a uno o más metabolitos activos, en particular ácido 6-metoxi-2-naftilacético, uninhibidor potente de la ciclooxigenasa y, en particular, de la isoforma COX-2; dicho metabolito es inactivado por O-desmetilación en hígado para ser conjugado antes de ser excretado, y su vida media es de 26-92 horas. **(11)(16)(20)**

## 2.2.4.9 DERIVADOS DEL PIRAZOL

### 3.2.4.9.1 CELECOXIB (CELEBREX®)

Los inhibidores de la COX-2 son un grupo nuevo de fármacos que parecen proporcionar una potente actividad antiinflamatoria sin causar toxicidad gastrointestinal significativa.

Celecoxib es el primer inhibidor de la COX-2 en el mercado y otros compuestos con actividad similar están desarrollándose. Es altamente selectivo alrededor de 375 veces más selectivo para COX-2 que para COX-1. **(18)**

El Celecoxib es un fármaco analgésico y antiinflamatorio no esteroide con un singular perfil farmacológico. **(47)**

#### **Aplicaciones terapéuticas**

Al igual que otros AINE ha demostrado su actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética en modelos animales y en estudios clínicos.

En diversos estudios clínicos el Celecoxib fue tan eficaz como naproxeno en el tratamiento del dolor y la inflamación de la Osteoartritis o la artritis reumatoide, así como en la reducción del dolor relacionado con la agudización de osteoartritis. Asimismo Celecoxib proporciona alivio sintomático clínicamente significativo similar al obtenido con diclofenaco. por lo tanto Celecoxib esta indicado para el tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y osteoartritis y para el tratamiento del dolor. **(47)**

#### **Farmacocinética**

El Celecoxib es administrado por vía oral. La concentración máxima ocurre aproximadamente 2 a 3 horas después de su administración. La biodisponibilidad oral es del 99%. La administración de la dosis con los alimentos (alimentos ricos en grasa) retrasa ala absorción, lo que resulta en un tiempo máximo de 4 horas e incrementa la biodisponibilidad en un 20% aproximadamente. Su vida media efectiva es de casi 11 horas. Se une intensamente a las proteínas plasmáticas (97%).

Celecoxib se metaboliza en el hígado por medio de hidroxilación, oxidación y algo de glucuronidación y los estudios in vitro e in vivo indican que el metabolismo se lleva a cabo

principalmente por el citocromo P450 CYP2C9, de ahí que su depuración se altera alrededor de 80% cuando hay evidencia de daño hepático moderadamente grave. Los principales metabolitos son un alcohol primario, el correspondiente ácido carboxílico y su conjugado glucurónico. Ninguno de estos metabolitos son inhibidores activos de COX-1 o de la COX-2.

Celecoxib es principalmente eliminado a través del metabolismo hepático, recuperándose menos del 3% del fármaco sin cambio en heces (57%) y orina (27%). (18)(47)

## 2.2.5 Características Farmacocinéticas de los AINE

Tabla 2-8 Características farmacocinéticas de los AINE						
Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Tiempo para la concentración máxima en suero (horas)	Vida media en suero (horas)	Fijación a proteínas (%)	Biotransformación	Excreción
<b>Derivados del ácido salicílico</b>						
Ácido acetilsalicílico	70	1-2	15-20 min	70-80	Hid Con Oxi	Renal
Salicilato de sodio	---	1-2	2-30	80	Con Oxi	Renal
Salicilato de magnesio	---	1-2	9-18	80	Con Oxi	Renal
Salicilato de colina	---	1-2	2-30	80	Con Oxi	Renal
Trisalicilato de magnesio y colina	---	1-2	9-18	80	Con Oxi	Renal
Diflunisal	95	2-3	8-12	99	Con	Renal
Salsalato	---	---	3.5-16	---	Hid	Renal
Salicilamida	---	---	---	40-55	Con	Renal
<b>Derivados del ácido propiónico</b>						
Ibuprofeno	98	1-2	1.8-2	99	Oxi Con	Renal, biliar
Naproxeno	99	2-4	12-15	99	Dem Con	Renal
Fenoprofeno	85-90	1.5-2	1.5-3	99	Oxi Con Dem	Renal
Ketoprofeno	98	1-2	1-35	91	Oxi Con	Renal
Flurbiprofeno	95	1-2	5-6	99	Hid Oxi Con	Renal
Oxaprocina	95	3-6	40-60	99	Oxi Con	Renal, biliar
<b>Derivados del ácido acético</b>						
Indometacina	95	3	4-12	90	Oxi Con Dem	Renal, biliar
<b>Pirroalécico:</b>						
Sulindaco	90	1 (met2)	7	93	Oxi Red Con	Renal, biliar
Ketorolaco	80	0.5-1	4-6	99	Con Hid	Renal
Tolmetina	99	0.5-1	5	99	Con Hix Oxi	Renal

Tabla 2-8 Características farmacocinéticas de los AINE

Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Tiempo para la concentración máxima en suero (horas)	Vida media en suero (horas)	Fijación a proteínas (%)	Biotransformación	Excreción
<b>Feniacético:</b>						
Diclofenaco	95	2-3	1-2	99	Con Hid	Renal, biliar
<b>Piranoindolacético:</b>						
Etodolaco	80	1-2	7	99	Hid Con	Renal, fecal
<b>Derivados de la pirazolona</b>						
Fenilbutazona	95	2	36-168	99	Oxi Con	Renal, biliar
Oxifenbutazona	90	2	55-90	99	Con	Renal, biliar
<b>Derivados del ácido antranílico (Fenamatos)</b>						
Ácido mefenámico	99	2-4	2-4	99	Oxi Hid	Renal, fecal
Meclofenamato de sodio	99	0.5-1	2*	99	Oxi Con Hid	Renal, fecal
<b>Derivados del p-aminofenol</b>						
Acetaminofén	75-90	0.5-1	2-2.5	20-50	Con Oxi Hid	Renal
<b>Derivados de ácidos enólicos (Oxicam)</b>						
Piroxicam	99	2-4	35-90	99	Hix Con Hid	Renal, fecal
Tenoxicam	99	0.5-6	60-75	99	Oxi Con	Renal, fecal
Meloxicam	89	5-6	20	—	Oxi	Renal, fecal
<b>Alcanonas</b>						
Nabumetona	—	3-6	26-92	99	Con	Renal
<b>Derivados del pirazol</b>						
Celecoxib	99	2-3	11	97	Hix Oxi Con	Renal, fecal

Abreviaturas: Dem=desmetilación; Red=reducción; Oxi=oxidación; Con=conjugación; Hid=hidrólisis; Hix= hidroxilación.



## 2.2.6 Vías de administración y dosis de los AINE

Tabla 2-9 Vías de administración y dosis de los AINE (16)(26)(37)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Ácido acetilsalicílico	Dolor leve a moderado y fiebre.	PO, 325 a 650 mg c/4 hrs., como o 500 mg c/3 hrs., o 1g c/6 hrs.; según sea necesario.	---	PO, niños de 2-14 años: 10 a 15 mg/kg/dosis c/4 hrs.	---
	Artritis reumatoide, fiebre reumática y osteoartritis.	PO, 3.6 a 5.4 g/día en dosis divididas. Máximo 6g/día.	---	PO, niños: 10-15 mg/kg/día en dosis divididas c/4 a 6 hrs. Tx de artritis reumatoide juvenil, niños: 60 a 110 mg/kg/día en dosis divididas c/6 a 8 hrs.	---
	Fiebre reumática aguda.	PO, 5 a 8 g/día en dosis divididas.	---	PO, Niños. Inicial: 100 mg/kg/día en dosis divididas por 2 semanas. Mantenimiento: 75 mg/kg/día en dosis divididas de 4 a 6 semanas.	---
Salicilato de sodio	Dolor o fiebre leves.	PO, 300 a 650 mg c/4 a 8 hrs., según sea necesario.	IV, 500 mg en venoclisis lenta en un lapso de 4 a 8 hrs. Máximo: 1 g/día.	---	---
	Artritis reumatoide.	PO, 3.5 a 5.4g al día dividido en varias dosis.	---	---	---

Tabla 2-9 Vías de administración y dosis de los AINE (16)(26)(37)

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Salicilato de magnesio	Artritis	PO, 545 mg a 1.2 g 3 o 4 veces al día. Máximo: 4.8 g/día.	---	---	---
	Dolor o fiebre leves.	PO, 300 a 600 mg, c/4 hrs. máximo: 3.5 g/día.	---	---	---
Trisalicilato de magnesio y colina	Artritis reumatoide y osteoartritis	PO, inicial: 3g como dosis al día antes de acostarse o 2 veces al día.	---	---	---
	Artritis reumatoide juvenil.	---	---	PO, niños de 12 a 37 kg: 50 mg/kg/día, en dosis divididas. Niños de más de 37 kg: 2250 mg PO en dosis divididas.	---
	Dolor y fiebre leves a moderados.	PO, 2 a 3 g/día, divididos en 2 dosis.	---	PO, niños de 12 a 37 kg: 50 mg/kg/día, en dosis divididas.	---
Diflunisal	Dolor leve a moderado	PO, 1g seguido por 0.5 g c/8 a 12 hrs. máximo: 1.5 g/día.	---	---	---
	Inflamación en artritis reumatoide u osteoartritis.	PO, 0.5 a 1 g/día en dosis divididas dos veces al día. Tomar con agua, leche o comidas. Máximo: 1.5 g/día.	---	---	---
Salsalato	Artritis reumatoide y desordenes reumáticos relacionados.	PO, adultos y adolescentes. 325mg a 1g, 2 a 3 veces al día, según sea necesario.	---	---	---

Tabla 2-9 Vías de administración y dosis de los AINE (16)(26)(37)

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Ibuprofeno	Dolor en artritis reumatoide y osteoartritis.	PO, 300 mg 4 veces al día, o 400, 600 o 800 mg 3 veces al día 4 veces al día. Rango: 1.2 a 3.2 g/día.	---	---	---
	Dolor leve a moderado.	PO, 400 mg c/4 a 6 hrs. según sea necesario.	---	---	---
	Dolor migraña aguda.	PO, 400 mg para atacar el dolor de migraña. Máximo: 400 mg/día.	---	---	---
	Dolor dismenorrea primaria.	PO, 200 a 400 mg c/4 a 6 hrs. según sea necesario.	---	---	---
	Dolor en artritis juvenil.	---	---	PO, niños. 30 a 70 mg/kg/día en dosis divididas 3 veces al día o 4 veces al día; 20 mg/kg/día para enfermedad leve.	---
	Dolores menores, dolor de dismenorrea y para reducir la fiebre.	PO, 200 a 400 mg c/4 a 6 hrs. máximo: 1.2 g/día.	---	---	---
	Fiebre.	---	---	PO, niños de 6 meses a 12 años. 5 a 10 mg/kg c/4 a 6 hrs. máximo: 40 mg/kg/día.	---
Naproxeno	Gota aguda	PO. Inicial: 750 mg, seguidos por 250 mg c/8 hrs. hasta que haya alivio.	---	---	---

Tabla 2-9 Vías de administración y dosis de los AINE (16)(26)(37)

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
	Artritis reumatoide, osteoartritis, espondialitis anquilosante, dismenorrea primaria.	PO, 250 a 500 mg, 2 veces al día (mañana y tarde). Máximo: 1000 mg/día.	---	---	---
	Artritis juvenil	---	---	PO. 10 mg/kg/día, divididos en 2 dosis.	---
Naproxeno sódico	Artritis reumatoide, osteoartritis, espondialitis anquilosante	PO, 275 mg, 2 veces al día (mañana y tarde). Máximo: 1000 mg/día.	---	---	---
	Gota aguda	PO. Inicial: 825 mg, seguidos por 275 mg c/8 hrs. hasta que el ataque remita.	---	---	---
Fenoprofeno	Dolor leve a moderado	PO, 200 mg c/4 a 6 hrs., según sea necesario.	---	---	---
	Dolor e inflamación de la artritis reumatoide y osteoartritis.	PO, 300 a 600 mg 3 o 4 veces al día. Máximo: 3200 mg/día.	---	---	---
Ketoprofeno	Dolor y la inflamación de la artritis reumatoide y osteoartritis.	PO, inicial: 75 mg 3 veces por día, seguidos de 150 a 300 mg, divididos en 3 o 4 dosis. Máximo: 300 mg/día.	---	---	---
	Dolor leve a moderado; dismenorrea.	PO, 25 a 50 mg c/6 a 8 hrs. según sea necesario.	---	---	---

Tabla 2-9 Vías de administración y dosis de los AINE (16)(26)(37)

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Flurbiprofeno	Dolor y la inflamación de la artritis reumatoide y osteoartritis	PO, 200 a 300 mg/día, divididos en 2, 3 o 4 veces al día.	---	---	---
Indometacina	Artritis juvenil.	---	---	PO. Niños: 1.5 a 2.5 mg/kg/día en dosis divididas, 3 veces al día o 4 veces al día. Máximo: 4 mg/kg/día o 150 a 200 mg/día, reducir la dosis lo menos posible.	---
	Antirreumático	PO, 50 mg 2 o 3 veces por día; si se tolera bien, aumentar 25 mg por semana hasta que se obtenga respuesta satisfactoria o hasta alcanzar una dosis total de 150 a 200 mg.	---	---	---
	Artritis gotosa aguda.	PO. Inicial: 100 mg. Después 50 mg, 3 veces al día. Máximo: 200 mg/día.	---	---	---
	Inflamación y el dolor agudo de hombro de bursitis o tendinitis.	PO, 75 a 150 mg/día en dosis divididas, 3 veces al día o 4 veces al día por 7 a 14 días.	---	---	---

Tabla 2-9 Vías de administración y dosis de los AINE (16)(26)(37)

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
	Para tratar el conducto arterioso persistente en infantes prematuros que pesen de 500 a 1750 g.	---	---	---	IV. Infantes de 7 días. Inicial; 200 µg/kg (0.2 mg/kg); 1 a 2 dosis adicionales de 250 µg/kg en intervalos de 12 a 24 horas, si es necesario. Neonatos de 2 a 7 días. Inicial; 200 µg/kg; 1 a 2 dosis adicionales de 200 µg/kg en intervalos de 12 a 24 horas. Neonatos de 48 hrs de nacidos. Inicial 200 µg/kg 1 a 2 dosis adicionales de 100 µg/kg en intervalos de 12 a 24 horas.
Sulindaco	Dolor e inflamación en la espondilitis anquilosante, ataques agudos de gota, bursitis, osteoartritis, artritis reumatoide y tendinitis.	PO, adultos y adolescentes mayores de 14 años. Inicial: 150 a 200 mg, 2 veces al día, ajustar la dosis dependiendo la respuesta. Máximo: 400 mg/día.	---	---	---
	Artritis gotosa aguda y hombro doloroso.	PO, 200 mg 2 veces/día.	---	---	---

Tabla 2-9 Vías de administración y dosis de los AINE (16)(26)(37)

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Ketorolaco	Tratamiento por corto tiempo del dolor.	IM, inicial: 30 a 60 mg, seguidos por 15 a 30 mg c/6 hrs. a intervalos regulares. Dependiendo de la respuesta del paciente. Máximo: 150 mg el primer día y 120 mg los días siguientes.	---	---	---
Tolmetamina	Dolor moderado en artritis reumatoide y osteoartritis.	PO, inicial: 400 mg, 3 veces al día. Mantenimiento : 600 a 1800 mg/día en dosis divididas, 3 veces al día. Máximo: 2000 mg/día para artritis reumatoide y 1600 mg/día para osteoartritis.	---	PO, niños mayores de 2 años, para tratar la artritis reumatoide juvenil. inicial: 20 mg/kg/día en dosis divididas, 3 o 4 veces al día. Mantenimiento: 15 a 30 mg/kg/día en dosis divididas. Máximo: 30 mg/kg/día.	---
	Tratamiento sintomático de la artritis reumatoide juvenil.	---	---	---	PO. Niños mayores de 2 años: 20 mg/kg/día, divididos en 3 a 4 dosis.
Diclofenaco	Dolor e inflamación en la artritis reumatoide.	PO, inicial: 75 a 100 mg todos los días en la mañana o noche, o 75 mg 2 veces al día en la mañana y en la noche.	---	---	---

Tabla 2-9 Vías de administración y dosis de los AINE (16)(26)(37)

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
	Dolor e inflamación en la osteoartritis.	PO, 100 a 150 mg/día en dosis divididas 2 veces al día o 3 veces al día. Máximo: 150 mg/día.	---	---	---
	Dolor en la espondilitis anquilosante	PO, 100 a 125 mg/día en 4 o 5 dosis divididas.	---	---	---
	Dolor y dismenorrea.	PO, 50 mg/día 3 veces al día, si es necesario 100 mg como única dosis solamente. (Handbook)	---	---	---
Etodolaco	Artritis	PO. Inicial: 800 a 1200 mg/día en dosis divididas, sin exceder una ingestión diaria de 1200 mg o 20 mg/kg.	---	---	---
	Dolor agudo	PO. 200 a 400 mg c/6 a 8 hrs. Máximo: 1200 mg/día.	---	---	---
Fenilbutazona	Dolor e inflamación en artritis; bursitis; tromboflebitis superficial aguda.	PO, inicial: 100 a 200 mg 3 o 4 veces al día. Máximo: 600 mg/día. Cuando se obtiene mejoría la dosis se disminuye a 100 mg 3 o 4 veces al día.	---	---	---



Tabla 2-9 Vías de administración y dosis de los AINE (16)(26)(37)

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
	Artritis gotosa aguda	PO, inicial: 400 mg en 1 dosis, después 100 mg c/4 hrs. durante 4 días o hasta obtener alivio. No más de 1 semana.	---	---	---
Oxifenbutazona	Dolor e inflamación en artritis, bursitis; trombosis venosa superficial.	PO, 100 a 200 mg con alimentos o leche, 3 a 4 veces al día.	---	---	---
	Artritis gotosa aguda.	PO, inicio: 400 mg/día; después 100 mg c/4 hrs. durante 4 días o hasta lograr alivio. No más de 1 semana.	---	---	---
Ácido mefenámico	Dolor leve a moderado; dismenorrea.	PO, Inicial: 500 mg, después 250 mg c/6 hrs., según sea necesario. Tomar con alimentos. No más de 1 semana.	---	PO, niños mayores de 14 años. Inicial: 500 mg, después 250 mg c/6 hrs., según sea necesario. No más de 1 semana.	---
Meclofenamato de sodio	Dolor e inflamación en la artritis reumatoide y osteoartritis.	PO. 100mg c/ 6 a 8 hrs., según sea necesario. Máximo: 400 mg/día.	---	---	---

**Tabla 2-9 Vías de administración y dosis de los AINE (16)(26)(37)**

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
	Dolor leve a moderado.	PO, adultos y adolescentes mayores de 14 años. 50 mg c/4 a 6 hrs. según sea necesario. Incrementar a 100 mg c/4 a 6 hrs., si se necesita. Máximo: 400 mg/día.	---	---	---
	Hipermenorrea y dismenorrea primaria.	PO, adultos y adolescentes mayores de 14 años. 100 mg, 3 veces al día, durante 6 días.	---	---	---

Tabla 2-9 Vías de administración y dosis de los AINE (16)(26)(37)

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Acetaminofén	Dolor moderado, asociado a dolor de cabeza, muscular, de espalda, artritis menor, resfrío común, dolor de muelas, dismenorrea y para reducir la fiebre.	PO, 325 a 650 mg c/4 a 6 hrs. o 1g 3 veces al día o 4 veces al día. Máximo 4 g/día.	---	PO. Niños mayores de 14 años. 650 mg c/4 hrs. Niños de 12 a 14 años. 640 mg c/4 hrs. Niños de 11 años. 480 mg c/4 hrs. Niños de 9 a 10 años. 400 mg c/4 hrs. Niños de 6 a 8 años. 320 mg c/4 hrs. Niños de 4 a 5 años. 240 mg c/4 hrs. Niños de 2 a 3 años. 160 mg c/4 hrs. Niños de 1 año. 120 mg c/4 hrs. Niños de 4 a 11 meses. 80 mg c/4 hrs. Niños de 0 a 3 meses. 40 mg c/4 hrs. Máximo: 5 dosis en 24 hrs.	---
Piroxicam	Osteoartritis y artritis reumatoide.	PO, 20 mg/día. Si se desea puede dividirse la dosis.	---	---	---
Tenoxicam	Osteoartritis y Artritis reumatoide.	PO, 20 mg/día.	---	---	---
Meloxicam	Osteoartritis	PO, 7.5 mg/día, como dosis única, en casos graves puede aumentar a 15 mg.	---	---	---

**Tabla 2-9 Vías de administración y dosis de los AINE (16)(26)(37)**

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
	Artritis reumatoide	PO, 15 mg/día.	---	---	---
Nabumetona	Osteoartritis y Artritis reumatoide.	PO, 1000 mg/día. Aumentar según necesidades hasta un máximo de 2000 mg/día.	---	---	---
Celecoxib	Osteoartritis y Artritis reumatoide	PO, 100 a 200 mg 2 veces al día.			

## 2.2.7 Reacciones adversas y toxicidad

Tabla 2-10 Reacciones adversas a los AINE (11)(24)(26)(37)(43)					
Fármaco	Reacciones adversas				
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	G.U.	Otros
Ácido acetilsalicílico	Disminución de los niveles de hierro en sangre, leucopenia, prolongación del tiempo de sangrado, trombocitopenia.	Diarrea, sangrado gastrointestinal, náusea, dolor abdominal o calambres, constipación, distensión abdominal, flatulencia, ulceración péptica, hemorragia GI, vómito.	Confusión, depresión del SNC, ansiedad, somnolencia, insomnio, irritabilidad, cefalea.	Proteinuria, insuficiencia renal aguda, oliguria, nefritis intersticial, necrosis papilar, síndrome nefrótico, retención de líquidos.	Perdida de audición, tinitus, hepatotoxicidad, rash, urticaria, síndrome de Reye, angioedema, salicilismo con uso regular a dosis altas.
Salicilato de sodio	---	Náusea, vómito, malestar GI, hemorragia oculta.	---	---	Tinitus, pérdida de la audición; hepatitis; exantema; tromboflebitis, hipersensibilidad por anafilaxis o asma.
Salicilato de magnesio	---	Náusea, vómito, malestar GI, hemorragia oculta.	---	---	Tinitus, pérdida auditiva, exantema.
Trisalicilato de magnesio y colina	---	Malestar GI.	---	---	Tinitus, pérdida auditiva, exantema.
Diflunisal	---	Dolor abdominal, constipación, diarrea, irritación esofágica, sangrado GI, indigestión, náusea, vómito.	Vértigo, somnolencia, insomnio, adormecimiento, dolor de cabeza, fatiga.	---	Tinitus, trastornos visuales, rash; exantema, prurito, sudación, mucosas secas.
Salsalato	Anemia hemolítica, leucopenia, prolongación del tiempo de sangrado,	Anorexia, diarrea, malestar epigástrico, sangrado GI, hepatotoxicidad, indigestión,	Depresión del SNC, confusión, vértigo, adormecimiento, fiebre.	---	Perdida de la audición, tinitus, visión borrosa; diaforesis, purpura, rash,

Tabla 2-10 Reacciones adversas a los AINE (11)(24)(26)(37)(43)

Fármaco	Reacciones adversas				
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	G.U.	Otros
	trombocitopenia.	náusea, vómito.	dolor de cabeza		urticaria; angioedema, síndrome de Reye.
Ibuprofeno	Agranulocitosis, anemia, eosinofilia, anemia hemolítica, neutropenia, prolongación del tiempo de sangrado, trombocitopenia.	Calambre abdominal, distensión; anorexia; diarrea; constipación; molestia epigástrica, flatulencia, gastritis, sangrado GI, hemorragia, perforación o ulceración; vómito hepático; náusea; indigestión.	Vértigo, dolor de cabeza, nerviosismo.	Cistitis, hematuria, fallo renal (agudo).	Retención de fluidos, deficiencia cardíaca, edema periférico; ambliopia, tinitus, pistaxis, estomatitis; broncoespasmo, disnea, jadeo; ampollas, eritema multiforme, fotosensibilidad, prurito, rash, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria; anafilaxis, angioedema.
Naproxeno	Prolongación del tiempo de hemorragia, Agranulocitosis, neutropenia.	Malestar epigástrico, sangrado GI, náuseas.	Cefalea, somnolencia, mareos.	Nefrotoxicidad.	Edema periférico, disnea; alteraciones de la vista, enzimas hepáticas elevadas; prurito, exantema, urticaria.
Fenoprofeno	Prolongación del tiempo de hemorragia, anemia.	Náusea, vómito, malestar GI, hemorragia oculta, ulceración péptica, anorexia, estreñimiento.	Cefalea, somnolencia, mareos.	Insuficiencia renal reversible.	Edema periférico; enzimas hepáticas elevadas; prurito, exantema, urticaria.
Ketoprofeno	Prolongación del tiempo de	Náusea, vómito, dolor abdominal.	Cefaleas, mareos.	Nefrotoxicidad.	Tinitus, trastornos

Tabla 2-10 Reacciones adversas a los AINE (11)(24)(26)(37)(43)

Fármaco	Reacciones adversas				
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	G.U.	Otros
	hemorragia.	diarrea, malestar GI, hemorragia oculta, ulceración péptica, anorexia, estreñimiento.	inhibición o excitación del SNC.		visuales; exantema.
Flurbiprofeno	---	Dispepsia, diarrea, dolor abdominal, náusea, constipación, hemorragia GI, flatulencia, vómito.	Cefalea, ansiedad, insomnio, reflejos exagerados, temblor, amnesia, astenia, somnolencia, malestar, depresión, mareo.	Síntomas que sugieren síntomas de vías urinarias.	Rinitis, tinitus, cambios visuales; elevación de enzimas hepáticas; erupción.
Indometacina	Agranulocitosis, anemia, eosinofilia, anemia por deficiencia de hierro, anemia hemolítica, neutropenia, prolongación del tiempo de sangrado, leucopenia, trombocitopenia.	Calambres o dolor abdominal, náusea, distensión abdominal (I.V.), anorexia, vómito, constipación, diarrea, sangrado GI, disfunción hepática (I.V.), íleo (I.V.), indigestión, perforación intestinal (I.V.), pancreatitis, úlcera péptica.	Confusión, depresión, vértigo, adormecimiento, fatiga, alucinaciones, dolor de cabeza, hemorragia intraventricular (IV) síncope,	Hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, oliguria, proteinuria, disfunción renal, sangrado vaginal.	Arritmias, dolor en el pecho, edema, retención de fluidos, deficiencia cardíaca, hipertensión, hipertensión pulmonar; visión borrosa, daño en cornea y retina, pérdida auditiva, tinitus; hipoglucemia (I.V.); eritema multiforme, fotosensibilización, prurito, rash, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.
Sulindaco	---	Calambres o dolor abdominal, anorexia, constipación, diarrea, irritación	Frío, adormecimiento, fiebre, dolor de cabeza,	Disminución en la salida de orina, síndrome nefrótico,	Edema pulmonar; deficiencia cardíaca, hipertensión,

Tabla 2-10 Reacciones adversas a los AINE (11)(24)(26)(37)(43)

Fármaco	Reacciones adversas				
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	G.U.	Otros
		esofagea, flatulencia, gastritis, deficiencia hepática, hepatitis, hepatotoxicidad, indigestión, náusea, vómito.	malestar, nerviosismo.	poliuria, proteinuria.	palpitaciones; tinitus; diaforesis, dermatitis exfoliativa, ictericia, rash maculopapular, prurito, púrpura.
Ketorolaco	---	Náusea, dispepsia, dolor GI, diarrea.	Somnolencia, mareo, cefalea, diaforesis.	---	Edema; dolor en el sitio de la inyección.
Tolmetamina	Anemia hemolítica, prolongación del tiempo de sangrado.	Dolor abdominal, constipación, diarrea, flatulencia, gastritis, sangrado GI, perforación o ulceración; hepatitis, indigestión; náusea, úlcera péptica, vómito.	Depresión, vértigo, adormecimiento, fatiga, dolor de cabeza, debilidad.	Disuria, hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, nefrotoxicidad, proteinuria.	Dolor en el pecho, edema, hipertensión, edema periférico; tinitus; ictericia, rash maculopapular, urticaria.
Diclofenaco	Eosinofilia, leucocitosis, pancitopenia, porfiria.	Dolor abdominal, constipación, diarrea, disfagia, ulceración esofagea, náusea flatulencia, ulceración gastrointestinal, indigestión.	Vértigo, adormecimiento, dolor de cabeza.	---	Bradycardia y otras arritmias, hipotensión, vasculitis; glaucoma, pérdida de la audición, tinitus.
Fenilbutazona Oxifenbutazona	Supresión de la médula ósea (anemia aplásica mortal, agranulocitosis, trombocitopenia), anemia hemolítica, leucopenia.	Náuseas, vómito, diarrea, ulceración péptica, hemorragia oculta.	Agitación, confusión, letargo.	Proteinuria, hematuria, glomerulonefritis, síndrome nefrótico, insuficiencia renal.	Hipertensión, edema, pericarditis, miocarditis, descompensación cardíaca; neuritis óptica, visión borrosa, hemorragia o desprendimiento de retina, pérdida de la



Tabla 2-10 Reacciones adversas a los AINE (11)(24)(26)(37)(43)

Fármaco	Reacciones adversas				
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	G.U.	Otros
					audición. Hepatitis. Púrpura, exantema.
Ácido mefenámico	Leucopenia, trombocitopenia, Agranulocitosis, anemia aplásica.	Náusea, vómito, diarrea, ulceración péptica, hemorragia.	Somnolencia, mareos, nerviosismo, cefaleas.	Disuria, hematuria, nefrotoxicidad.	Edema; visión borrosa, irritación de ojos; exantema, urticaria.
Meclofenamato de sodio	Disminución en los niveles de hemoglobina y hematocrito.	Dolor abdominal, anorexia, constipación, diarrea, náusea, flatulencia, vómito, ulceración y perforación y sangrado GI, indigestión.	Vértigo, adormecimiento, fatiga, dolor de cabeza, insomnio.	Disuria	Edema periférico; estomatitis, tinitus; ictericia, prurito, rash, urticaria.
Acetaminofén	Anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia.	Dolor abdominal, náusea, vómito.	---	---	Hepatotoxicidad, ictericia, rash, urticaria, angioedema, coma hipoglucémico.
Piroxicam	Prolongación del tiempo de hemorragia, anemia.	Molestia gástrica, náusea, ulceración péptica, hemorragia GI grave.	Cefalea, somnolencia, mareos.	Nefrotoxicidad.	Edema periférico, enzimas hepáticas elevadas; prurito, exantema, urticaria, fotosensibilidad.
Nabumetona	---	Molestias en íleon y colon.	Cefalalgia, mareos, tinitus.	---	Erupciones cutáneas, prurito.
Celecoxib	---	Estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómito.	Cefalea, mareos	---	Atralgia, dolor de espalda, insomnio, mialgia, dolor periférico, prurito

## 2.2.8 Interacciones farmacológicas

Tabla 2-12 Interacciones farmacológicas de los AINE (26)(37)(43)		
Fármaco	Interacción con	Efecto
Ácido acetilsalicílico	Antiácidos, alcalinizadores de orina	Disminución de los efectos de la aspirina.
	Inhibidores de la Anhidrasa carbónica	Salicilismo
	Corticosteroides	Incrementa la excreción y disminuye los niveles en sangre de la aspirina.
	Heparina	Incrementa el riesgo de sangrado.
	AINE	Posible disminución de los niveles en sangre de AINE e incrementa el riesgo de reacciones adversas G.I.
	Vancomicina	Incrementa el riesgo de ototoxicidad.
Salicilato de sodio Trisalicilato de magnesio y colina Salicilato de magnesio Salicilato de colina	Antiácidos en dosis altas	Reducen los valores de salicilatos. Vigílese la disminución del efecto de salicilato.
Trisalicilato de magnesio y colina	Alcohol, esteroides y otros AINE.	Aumenta el riesgo de efectos GI secundarios.
Diflunisal	Sulindaco	El diflunisal decrece la concentración sanguínea del metabolito activo de sulindaco.
Diflunisal Meclofenamato sódico Salsalato Salicilato de magnesio	Heparina, anticoagulante orales, trombolíticos	Prolongación del tiempo de protrombina, incremento del riesgo de sangrado.
Salsalato	Antieméticos	Enmascaramiento de síntomas de ototoxicidad inducida por salicilatos.
	Subsalicilato de bismuto	Incrementa el riesgo de toxicidad por salicilatos con dosis prolongadas de salsalato.
	Corticosteroides	Posible disminución de los niveles de salsalato en sangre; efectos terapéuticos aditivos cuando ambos fármacos son usados para el tratamiento de la artritis.
	Furosemida	Incrementa el riesgo de ototoxicidad y toxicidad por salicilatos.
	Laxantes (que contienen celulosa)	Posible reducción de la efectividad del salsalato, debido a que disminuyen la absorción del salsalato.
	Alcalinizadores de la orina (inhibidores de anhidrasa carbónica, citratos, bicarbonato de sodio)	Incremento de la excreción de salicilatos.
	Vitamina K	Incrementa los requerimientos de vitamina K.

**Tabla 2-11 Interacciones farmacológicas de los AINE (26)(37)(43)**

Fármaco	Interacción con	Efecto
Naproxeno Ácido mefenámico	Anticoagulantes orales, sulfonilureas y medicamentos que se unen en porcentaje elevado a proteínas sanguíneas.	Aumentan el riesgo de toxicidad.
Fenoprofeno	Anticoagulantes, cefotetan, cefamandol, cefoperazona, trombolíticos, heparina, ácido valproico.	Incrementan el riesgo de sangrado.
	Antineoplásicos	Incrementan las reacciones adversas hematológicas.
	Diuréticos, triamterene.	El uso simultáneo con fenoprofeno disminuye la efectividad de estos fármacos.
Flurbiprofeno	Aspirina	Disminuye las concentraciones de flurbiprofeno.
Indometacina	Antiácidos con aluminio y magnesio	Posible disminución de los niveles de indometacina en sangre.
	Aminoglucósidos	Incrementa el riesgo de la toxicidad por aminoglucósidos.
	Diflunisal	Incrementa los niveles en sangre de indometacina y el riesgo de sangrado GI.
	Heparina, anticoagulantes orales, trombolíticos.	Incrementan los efectos anticoagulantes y el riesgo de hemorragia.
	Zidovudine	Incremento de los niveles de Zidovudine en sangre y el riesgo de toxicidad, incrementa el riesgo de toxicidad por indometacina.
Indometacina Sulindaco	Corticosteroides y suplementos con potasio.	Incrementan el riesgo de reacciones adversas GI.
Sulindaco	Acetaminofén, Ciclosporina, compuestos de oro, fármacos nefrotóxicos.	Incremento del riesgo de reacciones adversas renales.
	Cefamandol, cefoperazona, cefotetan, colchicina, anticoagulantes orales, trombolíticos, ácido valproico.	Incrementan el riesgo de sangrado.
	Cimetidina, ranitidina	Incrementa la biodisponibilidad de ambos fármacos.
	Dimetil sulfóxido	Disminuye la efectividad del sulindaco, posible neuropatía periférica con aplicación local de dimetil sulfóxido.
Ketorolaco	Salicilatos, warfarina	El ketorolaco puede elevar la concentración de salicilatos libres (no unidos) o de warfarina en sangre.
Tolmetamina	Beta bloqueadores	Disminución de la efectividad de estos fármacos, posible reducción en la función renal.
	Corticosteroides, otros AINE, salicilatos.	Incrementan el riesgo de efectos GI adversos.

**Tabla 2-12 Interacciones farmacológicas de los AINE (26)(37)(43)**

Fármaco	Interacción con	Efecto
Diclofenaco	Diuréticos ahorradores de potasio	Incremento del riesgo de hiperkalemia.
Fenilbutazona	Colestiramina	Puede afectar la absorción de la fenilbutazona. Adminístrese 1 hora antes de la colestiramina.
Acetaminofén	Anticolinérgicos	Disminuyen el efecto de acción del acetaminofén.
	Barbitúricos, Hidantoínas, Carbamacepina, Isoniazida, Rifampicina, Sulfipirazona	Disminuyen los efectos terapéuticos del acetaminofén e incrementan la hepatotoxicidad.
	Anticonceptivos orales	Disminuyen la efectividad del acetaminofén.
	Propranolol	Posible incremento de acción del acetaminofén.
	Zidovudina	Posible disminución de los efectos de la zidovudina.
Celecoxib	Fluconazol	El fluconazol aumenta las concentraciones plasmáticas del Celecoxib dado que el fluconazol es también metabolizado por el citocromo P450 2C9.
	Litio	Posible Aumentos De Los Niveles Plasmáticos Del Litio.
Ácido acetilsalicílico Diclofenaco Diflunisal Trisalicilato de magnesio y colina Ketoprofeno Flurbiprofeno Piroxicam	Anticoagulantes orales	Incremento del riesgo de sangrado, prolongación del tiempo de sangrado.
Ácido acetilsalicílico Diclofenaco Diflunisal Indometacina Meclofenamato sódico Salsalato Ketorolaco	Metotrexato	Incrementa niveles en sangre y disminuye la excreción del Metotrexato, causando toxicidad.
Salsalato sulindaco	Hidantoína	Posible disminución del metabolismo de la hidantoína, llevando a su toxicidad.
Salsalato Salicilato de sodio Trisalicilato de magnesio y colina Salicilato de magnesio	Acidificantes de la orina (cloruro de amonio, ácido ascórbico, fosfato de sodio o potasio)	Disminución de la excreción de salicilatos.
Ibuprofeno Indometacina Sulindaco	Diuréticos (loop, ahorradores de potasio, tiazida).	Disminuye el efecto diurético y antihipertensivo.

**Tabla 2-11 Interacciones farmacológicas de los AINE (26)(37)(43)**

Fármaco	Interacción con	Efecto
Ibuprofeno indometacina	Cefamandol, Cefoperazona, Cefotetan.	Incrementa el riesgo de hipoprotrombinemia y sangrado.
Ibuprofeno indometacina	Colchicina, inhibidores de la agregación plaquetaria.	Incrementan el riesgo de sangrado, hemorragia y úlcera GI.
Ibuprofeno indometacina	Ciclosporina	Incrementa el riesgo de nefrotoxicidad de ambos fármacos, incremento de los niveles sanguíneos de ciclosporina.
Diclofenaco Meclofenamato sódico	Cimetidina	Altera los niveles sanguíneos del diclofenaco y meclofenamato sódico.
Diclofenaco Diflunisal Ibuprofeno Indometacina Sulindaco	Antihipertensivos	Disminuye el efecto antihipertensivo.
Diclofenaco Diflunisal Ibuprofeno Indometacina Meclofenamato sódico Salsalato	Aspirina, otros AINE, salicilatos	Incrementa la irritabilidad GI y el sangrado, disminuyen la efectividad del diclofenaco, diflunisal.
Diclofenaco Diflunisal Fenoprofen Ibuprofeno Indometacina Meclofenamato sódico Salsalato	Acetaminofén	Incrementa el riesgo de efectos renales adversos con uso prolongado de ambos fármacos.
Diclofenaco Diflunisal Meclofenamato sódico	Beta bloqueadores	Daño de efectos antihipertensivo de los beta bloqueadores.
Diclofenaco Diflunisal Meclofenamato sódico Salsalato	Cefamandol, Cefoperazona, Cefotetan, valproico                   Ácido	Incrementa el riesgo de hipoprotrombinemia.
Diclofenaco Diflunisal Meclofenamato sódico	Colchicina, corticotropina (uso prolongado), glucocorticoides, suplementos de potasio.	Incrementan el la irritabilidad y sangrado gástrico.

**Tabla 2-11 Interacciones farmacológicas de los AINE (26)(37)(43)**

Fármaco	Interacción con	Efecto
Diclofenaco Diflunisal Fenoprofeno Indometacina Meclofenamato sódico	Ciclosporina, compuestos de oro, fármacos nefrotóxicos	Incrementan el riesgo de nefrotoxicidad.
Diclofenaco Diflunisal Ibuprofeno Indometacina Meclofenamato sódico Sulindaco	Digoxina	Incremento de los niveles en sangre de digoxina y el riesgo de toxicidad.
Diclofenaco Diflunisal Meclofenamato sódico Salsalato Fenilbutazona	Insulina, fármacos antidiabéticos orales	Disminuyen los efectos de estos fármacos antidiabéticos.
Diclofenaco Diflunisal Meclofenamato sódico Fenilbutazona	Fenitoína	Incrementa los niveles en sangre de Fenitoína.
Diclofenaco Indometacina Meclofenamato sódico Ketorolaco Fenilbutazona Piroxicam	Litio	Dichos AINE Incrementa el riesgo de toxicidad al litio.
Salicilato de sodio Fenilbutazona Trisalicilato de magnesio y colina	Anticoagulantes orales	Incrementan el riesgo de hemorragia. De ser posible evitar el uso conjunto.
Acetaminofen Diclofenaco Diflunisal Indometacina Meclofenamato sódico	Probenecid	Incrementa los niveles sanguíneos de estos AINE, incrementando así la toxicidad de los mismos.

# **CAPITULO III.**

# **ANTIEMÉTICOS**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



## ANTIEMÉTICOS

### 3. Generalidades

La náusea y el vómito pueden ser manifestaciones de diversos estados, incluyendo embarazo, enfermedad del movimiento, obstrucción gastrointestinal, úlcera péptica, toxicidad medicamentosa, infarto del miocardio, insuficiencia renal y hepatitis. También los estímulos dolorosos de gran intensidad pueden generar el vómito. En la quimioterapia del cáncer, se pueden presentar con tanta regularidad las náuseas y el vómito inducidos por los fármacos, ocurre vómito anticipatorio cuando los pacientes regresan al tratamiento, antes de administrar la sustancia quimioterapéutica. Si no se controla el malestar relacionado con la emesis inducida por los fármacos puede ocasionar que el individuo rechace la quimioterapia posterior. De los numerosos fármacos que bloquean las náuseas, los antieméticos son terapéuticamente eficaces. **(11)(16)(18)(20)**

No se comprenden del todo los mecanismos fisiológicos que originan las náuseas y el vómito. La coordinación de la actividad motora compleja del estómago y de la musculatura abdominal tienen lugar en el "centro del vómito", que se localiza en la formación reticular en la médula espinal. El centro del vómito recibe impulsos desde la zona desencadenadora de quimiorreceptores que se localiza en la base del cuarto ventrículo, el aparato vestibular y otras áreas. La zona desencadenadora responde al estímulo químico; como los fármacos quimioterapéuticos para el cáncer aparentemente mediante la activación de los receptores de dopamina o de serotonina. **(11)(18)**

En el proceso del vómito es preciso distinguir la náusea, la arcada y el vómito propiamente dicho. La *náusea* es una sensación intensamente desagradable, a menudo acompañada de hipersalivación, sudor, palidez, cambios cardiovasculares, mareo y otros signos de alteración vegetativa. Las *arcadas* son movimientos no expulsivos en los que predomina la contracción más o menos rítmica de músculos inspiratorios. El *vómito* propiamente dicho la etapa expulsiva en que predomina la contracción intensa sinérgica de los músculos abdominales, responsables del intenso aumento de la presión intraabdominal; el diafragma permanece contraído aunque es empujado hacia arriba. En consecuencia, se ejerce presión sobre el contenido gastroesofágico que provoca su expulsión al exterior.

No es imprescindible que las arcadas precedan al vómito existen vómitos «en escopeta» en los que la expulsión sobre aviso previo. Igualmente, hay náuseas y arcadas que no están seguidas de vómito. **(20)**

Las principales categorías de antieméticos incluyen antipsicóticos (fenotiazinas), antihistamínicos, Anticolinérgicos, los agonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> y otros agentes. **(16)(18)(20)**

### 3.1 Mecanismo de acción

#### 3.1.1 Mecanismo del vómito

El vómito surge como respuesta a estímulos de localización y naturaleza muy variadas. Para coordinar esta respuesta tan compleja, se precisa la actuación de un núcleo integrador: **el centro del vómito**. Este se sitúa bilateralmente en la formación reticular del bulbo raquídeo, en posición ventral y lateral respecto al tracto solitario y próximo a otros núcleos que han de participar en algún momento de la respuesta emética: centro respiratorio, vasomotor, salivatorio, etc.

El centro del vómito recibe estimulación proveniente de la zona quimiorreceptora desencadenante del área postrema, situada en el piso del IV ventrículo, el aparato vestibular a través del cerebelo, las estructuras del tallo encefálico y corticales superiores, y los ramos aferentes viscerales que se originan en estructuras periféricas como corazón, testículo, y diversos sitios del tubo digestivo. Algunas señales periféricas saltan la zona desencadenante, y llegan al centro emético por el núcleo del haz solitario (ej. Desde faringe, estomago e intestino delgado) **(Figura 3.1). (11)(20)**

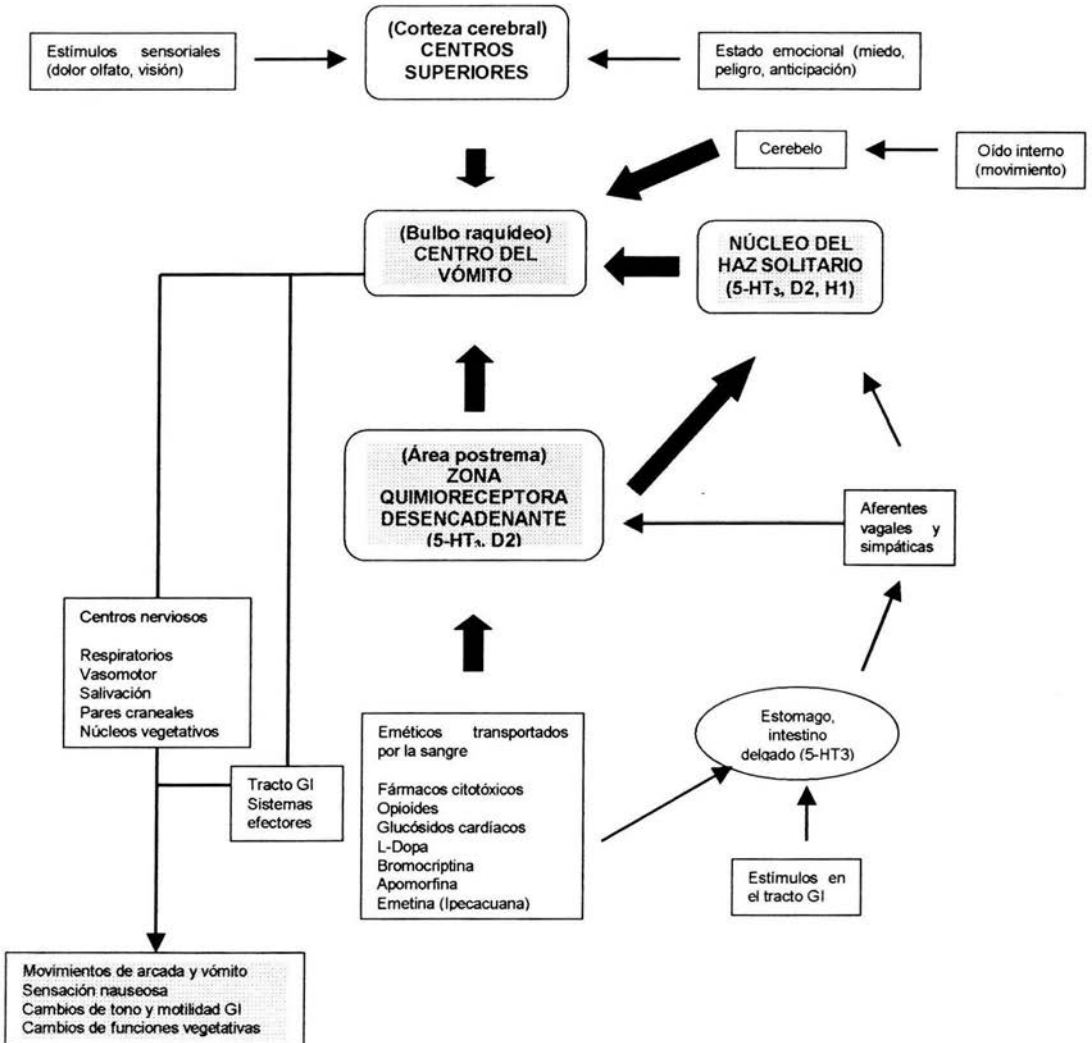
Después de la estimulación el centro del vómito, el vómito es mediado por diversas vías eferentes, entre ellas, vago, nervios frenicos e innervación raquídea de los músculos abdominales. Las manifestaciones iniciales suelen consistir en náusea. Durante las cuales esta reducido el tono gástrico, se encuentra disminuido o anulado el peristaltismo gástrico, y esta incrementado el tono del duodeno y la parte superior del yeyuno, de modo que ocurre reflujo gástrico. Por ultimo se relaja la porción superior del estómago, mientras se experimenta constricción, el píloro, y la contracción coordinada del diafragma y los músculos abdominales da por resultado la expulsión del contenido gástrico por la boca.

Al parecer, los receptores de la dopamina del estómago median la inhibición de la motilidad gástrica que se produce durante la náusea y el vómito, y estos receptores pueden constituir un sitio de acción de los antagonistas antieméticos del receptor de dopamina. Estos receptores participan también en los reflejos que culminan en relajación de la porción superior del estómago y retraso del vaciamiento gástrico por efecto de la distensión gástrica

causada por los alimentos; esto constituye la base para el empleo de los antagonistas de la dopamina como agentes procinéticos.

Son incompletos los conocimientos sobre la neurofarmacología de las vías que entran en el centro del vómito y salen de él, pero esta obteniéndose una imagen que apoya en buena medida el tratamiento antiemético actual. La serotonina (5-Hidroxitriptamina), que actúa a nivel de los receptores 5-HT<sub>3</sub>, es una señal emética y un transmisor de las vías aferentes desde el estómago y el intestino delgado, en la zona quimiorreceptora desencadenante y en el núcleo del haz solitario. Al actuar en los receptores D<sub>2</sub>, la dopamina participa en el núcleo del haz solitario como lo hace la acetilcolina que actúa por medio de receptores muscarínicos en el núcleo del haz solitario. El antagonismo de la transmisión a través de estas vías contribuye a los efectos antieméticos de los antagonistas D<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>. La histamina y los receptores H<sub>1</sub>, se concentran también en el núcleo del haz solitario. Parecen participar sinapsis colinérgicas e histaminérgicas en la transmisión desde el aparato vestibular hacia el centro emético lo que sugiere una base para la utilidad de los antihistamínicos dirigidos contra el receptor H<sub>1</sub> y los antagonistas muscarínicos colinérgicos de la enfermedad del viajero. Los estímulos sensoriales, como dolor e imágenes visuales, pueden contribuir al vómito, como puede serlo la expectativa de una experiencia desagradable. **(11)(20)**

**Figura 3-1 Representación esquemática de los mecanismos inductores del vómito y del proceso emetizante.**



### 3.2 Clasificación

La siguiente clasificación comprende los principales grupos farmacológicos de los antieméticos así como su eficacia en la emesis producida por quimioterapia.

<b>Eficacia</b>	<b>Grupo</b>	<b>Fármaco</b>
Eficacia contra la emesis grave inducida por quimioterapia	Antagonistas D2/5-HT <sub>3</sub>	Benzamidas sustitutivas:
		Metoclopramida
	Antagonistas 5-HT <sub>3</sub>	Ondansetrón
		Granisetrón
Eficaces contra la emesis leve a moderada inducida por quimioterapia	Antagonistas D2	Fenotiazinas
		Clorpromazina
		Perfenazina
		Proclorperazina
		Prometazina
		Derivados del benzimidazol
		Domperidona
		Butirofenonas
		Haloperidol
		Antagonistas D2/5HT <sub>3</sub>
	Trimetobenzamida	
	Corticosteroides	
		Dexametasona
Metilprednisolona		
Cannabionoides		
Dronabinol		
Minimamente eficaces	Antagonistas H1	Difenhidramina
		Meclizina
	Agentes antimuscarínicos	Escopolamina
		Benzodiacepinas
	Benzodiacepinas	Lorazepam
		Alprazolam

## 3.2.1 ANTIEMÉTICOS EFICACES CONTRA LA EMESIS GRAVE INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

### 3.2.1.1 ANTAGONISTAS D<sub>2</sub>/5-HT<sub>3</sub>

**3.2.1.1.1 Metoclopramida** (BACTILEN®, CLORIMET®, MECLOMID®, MECLOP®, PLASIL®, PRIMPERAN®) **(22)**

La metoclopramida es un derivado de la procainamida, y un antagonista dopaminérgico central (receptor D<sub>2</sub>) y serotoninérgico (receptor 5-HT<sub>3</sub>). **(38)**

Su actividad antiemética se debe a la acción procinética y a su capacidad de bloquear el proceso de estímulos emetizantes mediante el bloqueo de receptores D<sub>2</sub> (dosis convencionales) y receptores 5-HT<sub>3</sub> (dosis elevadas). **(20)**

#### Aplicaciones terapéuticas

La metoclopramida es una sustancia bien tolerada en dosis intravenosas altas, se administra con amplitud para controlar la emesis durante la quimioterapia del cáncer, sobre todo cuando se emplean agentes muy emetógenos, como cisplatino o ciclofosfamida.

Las dosis modestas de metoclopramida (10-15 mg), tomadas antes de los alimentos y a la hora de acostarse, resultan útiles para la gastroparesia diabética y el reflujo esofágico. La administración oral de este agente puede resultar útil para prevenir la náusea y el vómito de diversas causas, entre ellas el embarazo, los posoperatorios, los relacionados con diversos procesos digestivos agudos, los que acompañan a los ataques de migraña, los causados por fármacos no citotóxicos (opioides, digitálicos, teofilina, etc.), siempre y cuando no sean agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, etc.) porque en este caso antagonizan su efecto. **(11)(16)(2016)**

La metoclopramida también resulta de utilidad para la facilitación de la intubación de intestino delgado en adultos y niños en los que el tubo no pasa por el píloro con las maniobras convencionales y para la promoción del vaciamiento gástrico y del tránsito intestinal del bario en casos en que el retardo en el vaciamiento interfiere en la observación radiológica del

estómago y el intestino delgado. Este fármaco no es eficaz contra la cinetosis. El uso de la metoclopramida se encuentra limitado por dos factores: un estrecho índice terapéutico y la taquifilaxia que habitualmente aparece dentro de las 6 semanas. **(16)**

### **Farmacocinética**

La metoclopramida se absorbe con rapidez y por completo por la vía oral, pero el metabolismo hepático de primer paso reduce su biodisponibilidad a cerca de 75%. Las concentraciones máximas en plasma después de una dosis oral única se alcanzan dentro de los 40-120 minutos. La actividad farmacológica aparece dentro de los 30 a 60 minutos por PO, 1-3 minutos que siguen a la administración I.V. y 10 a 15 minutos después de la inyección I.M.; los efectos farmacológicos persisten por 1 a 2 horas. El fármaco se distribuye pronto hacia la mayor parte de los tejidos, y cruza con facilidad la barrera hematoencefálica y la placenta; su concentración en la leche mamaria puede sobrepasar a la del plasma. No se fija mucho a las proteínas del plasma. Hasta el 39% de la metoclopramida se excreta sin cambios por la orina, y el resto se elimina en esta y en la bilis después de su conjugación con sulfato o ácido glucurónico. La vida media del fármaco en la circulación es de 4 a 6 horas, pero puede ser de hasta 24 horas en los pacientes con trastorno de la función renal. **(11)(16)(26)(20)(38)**

## **3.2.1.2 ANTAGONISTAS 5-HT<sub>3</sub>**

### **3.2.1.2.1 Ondansetrón (ZOFRANZYDIS®) (22)**

El Ondansetrón es el antiemético prototípico de los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>. dichos receptores se encuentran en las terminaciones vagales y en la zona quimiorreceptora desencadenante del área postrema. **(16)(11)**

### **Aplicaciones terapéuticas**

El Ondansetrón está indicado para la prevención de las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia emetogénica, dentro de la cual es cisplatino constituye el fármaco de referencia por su violenta capacidad emetizante. También se utiliza para prevenir vómitos posoperatorios y después de la operación. **(11)(16)(20)**

### **Farmacocinética**

El Ondansetrón tiene una biodisponibilidad oral de cerca del 60%, y aparecen concentraciones sanguíneas eficaces 30 a 60 minutos después de su administración. El fármaco se metaboliza de manera extensa en el hígado y solo el 5% del producto se recupera en la orina. Al principio sufre hidroxilación del anillo indol, seguida de glucuronidación o sulfatación. Su vida media plasmática es de 3 a 4 horas. La unión a proteínas plasmáticas es del 70 al 75%. **(11)**

#### **3.2.1.2.2 Granisetron (KYTRIL®) (22)**

El granisetron es otro antagonista 5-HT<sub>3</sub> disponible para la administración oral al fin de volver mínima la emesis inducida por la quimioterapia.

### **Aplicaciones terapéuticas**

El granisetron está indicado para controlar las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia del cáncer. Es eficaz para prevenir la emesis y las náuseas cuando se usa con cisplatino, carboplatino y ciclofosfamida. También puede administrarse con dexametasona. **(16)**

### **Farmacocinética**

El fármaco se metaboliza en el hígado por N-desmetilación, oxidación del anillo aromático y conjugación subsecuente. Se elimina una proporción de 11 a 12% de la dosis suministrada sin cambios en la orina; el resto se elimina como metabolitos en la orina (48%) y el excremento (34%). Su vida media plasmática es de 3 a 12 horas. **(11)**



## 3.2.2 ANTIEMÉTICOS EFICACES CONTRA LA EMESIS LEVE A MODERADA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Pueden actuar como antieméticos diversos fármacos neurolépticos (fenotiazinas y butirofenonas) en dosis relativamente bajas, en virtud de su capacidad para antagonizar la interacción de la dopamina con los receptores D2. Entre las fenotiazinas perfectamente conocidas, solo la tioridazina carece de efectos antieméticos de utilidad clínica. El compuesto prototipo es la **Clorpromazina**. Es potente y su acción antiemética selectiva vuelve a la Clorpromazina útil para controlar el vómito que caracteriza a diversas enfermedades, a las radiaciones y a la quimioterapia del cáncer moderadamente emetógena. **(11)**

### 3.2.2.1 ANTAGONISTAS D2

#### 3.2.2.1.1 Clorpromazina (LARGACTIL®) (22)

##### Aplicaciones terapéuticas

La Clorpromazina es efectiva en el manejo de las náuseas y los vómitos, además de otras aplicaciones terapéuticas como en el manejo de los trastornos psicóticos, las manifestaciones de la enfermedad maniaco-depresiva, el hipo intratable, la aprensión y la ansiedad previas a la cirugía por mencionar algunas. **(16)(26)**

##### Farmacocinética

La rapidez y extensión de la absorción varían con la vía de administración. La absorción oral de la tableta es irregular y variable y su comienzo varía de 30 minutos a 1 hora; los efectos máximos ocurren en 2 a 4 horas y la duración de acción es de 4 a 6 horas. El fármaco IM se absorbe más rápidamente.

La Clorpromazina se distribuye ampliamente en el cuerpo, incluyendo la leche materna; su concentración suele ser más alta en el SNC que en el plasma. El valor sérico de estado de uniformidad se alcanza en 4 a 7 días. El fármaco está unido a proteínas en 91 a 99%. **(26)**

La Clorpromazina se metaboliza extensamente por el hígado y forma por los menos 100 metabolitos. Dos de ellos, la 11-hidroxiclorpromazina y la 7-hidroxiclorpromacina, son activos en los seres humanos. **(16)(26)**

La mayor parte del fármaco se excreta como metabolitos en la orina; algunos se excretan en las heces a través de las vías biliares, puede ser sometida a circulación enterohepática. **(26)**

### **3.2.2.1.2 PERFENAZINA (LEPTOSIQUE®) (22)**

La perfenazina es un compuesto fenotiacínico químicamente diferente de la procloroperazina sólo con respecto a la sustitución de un grupo hidroxietilo por el grupo metilo en la procloroperazina.

#### **Aplicaciones terapéuticas**

La perfenazina esta indicada para el control de la náusea y el vómito severos así, como para el manejo de los trastornos sicóticos y para el hipo intratable del adulto. **(16)**

#### **Farmacocinética**

La rapidez y el grado de absorción varían con la vía de administración. La absorción oral de la tableta es irregular y variable y su comienzo varía de 30 minutos a 1 hora. Los efectos máximos ocurren en 2 a 4 horas. El fármaco IM se absorbe más rápidamente.

La perfenazina se distribuye ampliamente en el cuerpo, incluyendo la leche materna. El valor sérico de estado de uniformidad se alcanza en 4 a 7 días. El fármaco esta unido a proteínas en 91 a 99%. Se metaboliza extensamente por el hígado, pero no se forman metabolitos activos. La mayor parte del fármaco se excreta por orina; algo se excretan en las heces a través de las vías biliares. **(26)**

### 3.2.1.3 Proclorperazina (Disponible en E.U. como CHLORAZINE®, COMPAZINE®) (20)

La proclorperazina es una piperazina fenotiazínica con acciones, usos y limitaciones similares a las del maleato de proclorperazina. Sin embargo la proclorperazina como base, se administra por vía rectal. (16)

#### Aplicaciones terapéuticas

El maleato de proclorperazina es un agente antiemético, antisicótico y tranquilizante. Es un antiemético eficaz para controlar las náuseas y los vómitos severos a moderados debidos a distintas causas, como por ejemplo el comienzo del embarazo, la anestesia, la cirugía y la terapia radiante. (16)

#### Farmacocinética

La proclorperazina oral tiene baja biodisponibilidad <10%, su semivida es de unas 7 horas. (20)

### 3.2.2.1.3 PROMETAZINA

#### Aplicaciones terapéuticas

El clorhidrato de prometazina es un antihistamínico fenotiazínico tiene varias aplicaciones terapéuticas entre ellas se usa para la prevención y el control de las náuseas y los vómitos asociados con cierto tipo de anestésicos y cirugías. (16)

#### Farmacocinética

La prometazina se absorbe bien desde vías GI y los efectos máximos se observan 20 minutos después de la administración oral, rectal o IM. La prometazina se distribuye ampliamente en todo el cuerpo; el fármaco cruza la placenta. Del 76 al 80% del fármaco se une a proteínas plasmáticas, la duración del efecto antihistamínico persiste durante 12 horas o más. El fármaco se metaboliza en hígado y los metabolitos se excretan lentamente en la orina y las heces, fundamentalmente como sulfóxidos y glucurónidos inactivos. (16)(26)

#### 3.2.2.1.4 DOMPERIDONA (MOTILIUM®) (22)

La domperidona es un antagonista de la dopamina y posee exclusivamente actividad anti-D2 y limitada al área postrema ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica y sus propiedades antieméticas son menos potentes que las de la metoclopramida. Atraviesa la barrera hematoencefálica en un grado tan limitado que rara vez produce efectos extrapiramidales adversos. En la actualidad los efectos beneficiosos de la domperidona que son inhibición de la relajación receptiva, intensificación de la motilidad antroduodenal coordinada y aceleración del tránsito por el intestino delgado, se atribuyen al antagonismo del receptor D2. El fármaco tiene efectos insignificantes en la motilidad del colon. **(11)(20)**

Además, puede administrarse a los pacientes en los que no convenga bloquear los receptores D2 centrales, bien porque están siendo sometidos a medicación dopaminérgica (p. Ej; antiparkinsonianos) o porque están siendo tratados con neurolépticos y no conviene aumentar el bloqueo D2 o en personas con mayor riesgo de desencadenar movimientos dcineticos (niños, jóvenes y ancianos). **(20)**

#### **Aplicaciones terapéuticas**

Sus principales indicaciones son los vómitos debidos a uremia, migraña, pancreatitis, dismenorrea, síndrome posgrastrectomía o dispepsivas. En los vómitos por citotóxicos su eficacia es similar a la de metoclopramida. **(20)**

#### **Farmacocinética**

La domperidona parece absorberse con rapidez después de su administración oral, pero su biodisponibilidad es de apenas 15%; la mayor parte del fármaco y sus metabolitos se excretan con las heces. La semieliminación desde el plasma es de 7 a 8 hrs. **(11)**

#### 3.2.2.1.5 HALOPERIDOL (HALDOL®, HALDOL DECANOAS®) (22)

El haloperidol es una butirofenona, neuroléptico potente que bloquea receptores D2, pero no los H1 ni los muscarínicos. **(20)**

### **Aplicaciones terapéuticas**

El haloperidol es de utilidad para el tratamiento de la náusea y el vómito por citotóxicos como cisplatino. A dosis elevadas es tan eficaz como la metoclopramida. **(20)**

### **Farmacocinética**

La biodisponibilidad del fármaco es de aproximadamente 60% cuando se administra por vía oral. La vida media ostenta entre 10 y 19 horas después de la administración IV y entre 12 y 38 hrs. cuando la administración es por vía oral. **(16)**

#### **3.2.2.1.6 DROPERIDOL**

El droperidol es otra butirofenona es un neuroléptico que se emplea habitualmente en la neuroleptoanestesia y contribuye probablemente a controlar los vómitos posoperatorios y los causados por la medicación opioide. **(16)(20)**

### **Aplicaciones terapéuticas**

El droperidol es utilizado como coadyuvante en la anestesia para producir sedación y reducir la incidencia de náuseas y vómitos. A sido utilizado como un antiemético intravenoso en la terapia del cáncer. **(16)**

### **Farmacocinética**

La acción después de un administración IV o IM, comienza a los 3-10 minutos. La duración suele ser de 2 a 4 horas, aunque puede persistir hasta 12 horas. La vida media promedio es de 2.2 horas. **(16)**

### 3.2.2.2 ANTAGONISTAS D<sub>2</sub>/5HT<sub>3</sub>

#### 3.2.2.2.1 TRIMETOBENZAMIDA (Se distribuye en E.U. como TIGAN®) (16)

##### Aplicaciones terapéuticas

Es un derivado del dietilaminoetanol indicado para el control de las náuseas y los vómitos. Su potencia antiemética es de 1/10 de la ejercida por la Clorpromazina cuando se administra por vía subcutánea y de ¼ cuando se administra por vía oral. (16)

#### 3.2.2.2.2 DEXAMETASONA (ADRECORT®, ALIN®, DECOREX®, DIBASONA®) (22)

##### Aplicaciones terapéuticas

La dexametasona tiene eficacia contra los efectos moderadamente emetógenos de la quimioterapia. Más aun la adición de Corticosteroides a otros agentes antieméticos (benzodiazepina) intensifica el efecto antiemético global logrado, y puede reducir la gravedad y la incidencia de algunos efectos adversos, como diarrea inducida por metoclopramida. (11)

#### 3.2.2.2.3 METILPREDNISOLONA (CRYOSOLONA®, DEPO-MEDROL®, PREDNILEM®, SOLU-MEDROL®) (22)

##### Aplicaciones terapéuticas

Al igual que la dexametasona, la metilprednisolona posee eficacia contra los efectos moderadamente emetógenos de la quimioterapia. (11)

##### Farmacocinética

La vida media plasmática es de 3-4 hrs. y la vida media biológica de 18 a 36 horas. El fármaco se fija a la transcortina. (16)

**3.2.2.2.4 DRONABINOL** (Disponible en E.U. como MARINOL®) **(37)**

El dronabinol, conocido comúnmente como delta 9-THC, es uno de los ingredientes activos de la marihuana. Como tal puede producir adicción. **(16)**

**Aplicaciones terapéuticas**

Es especialmente útil para las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia anticancerosa. **(11)(16)**

**Farmacocinética**

Después de la administración oral el dronabinol tiene una biodisponibilidad sistémica del 10 a 20 %. Su acción comienza en 30 a 60 minutos, con efecto máximo en 1 a 3 hrs. El dronabinol se distribuye rápidamente en muchos sitios de tejidos y se une a proteínas un 97-99%.

El fármaco sufre un metabolismo extenso de primer paso. Se han identificado numerosos metabolitos, entre ellos el 11-hidroxitetrahidrocannabinol, que aparece en plasma a aproximadamente la misma concentración que la sustancia original. Dentro de las 72 horas de administración oral alrededor del 50% de la dosis administrada se excreta en las heces y el 15% en la orina, sea sin cambio o como metabolito. **(16)(26)**

### 3.2.3 ANTIEMÉTICOS MINIMAMENTE EFICACES CONTRA LA EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

#### 3.2.3.1 ANTAHONISTAS H1

##### 3.2.3.1.1 DIFENHIDRAMINA (NYTOL QUICKGELS®, UNISOM®) (22)

###### Aplicaciones terapéuticas

Es un antihistamínico potente que posee efectos anticolinérgicos, antitusivos, **antieméticos** y sedantes. (16)

###### Farmacocinética

La difenhidramina se absorbe bien desde vías GI. Su acción comienza en 15 a 30 minutos y llega al máximo en 1 a 4 horas. Se distribuye ampliamente en todo el cuerpo, incluyendo en SNC; atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. Se une a las proteínas plasmáticas en cerca de 82%.

Cerca de 50 a 60% de una dosis oral de difenhidramina, se metaboliza por el hígado antes de llegar a la circulación sistémica (efecto de primer paso); virtualmente todo el fármaco disponible se metaboliza por el hígado en 24 a 48 hrs. la vida media de eliminación del plasma es de unas 3.5 horas; el fármaco y los metabolitos se excretan principalmente por orina. (26)

##### 3.2.3.1.2 MECLIZINA (BONADOXINA® (22), En E. U. Antivert, BONAMINE, BONINE, DRAMAMINE II, MECLICOT, MEDIVERT, MENI-D (26)(37))

###### Aplicaciones terapéuticas

La meclizina es un antihistamínico de acción prolongada que resulta eficaz para la prevención o el tratamiento de las náuseas, los vómitos y el vértigo asociados con al cinetosis. (16)



### **Farmacocinética**

Después de la administración oral, la actividad antiemética comienza a los 60 minutos y dura de 8 a 24 horas. Se distribuye bien y cruza la placenta. La meclizina probablemente se metaboliza en el hígado. La vida media es de unas 6 horas. La meclizina se excreta sin cambios en las heces; en la orina se identifican metabolitos. **(26)**

## **3.2.3.2 AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS**

### **3.2.3.2.1 ESCOPOLAMINA (Disponible en E.U. como TRANSDERM-SCOP®) (16)(26)**

La escopolamina es un alcaloide de la belladona y se usa para evitar la cinetosis. Se piensa que su mecanismo de acción está asociado con la inhibición de la aferencia vestibular lo que suprime el reflejo del vómito. (Remington)

El bromhidrato de escopolamina es un antiemético anticolinérgico de acción rápida y duración breve (0.5 a 4 hrs.). Aunque es muy eficaz su empleo ha disminuido recientemente debido a sus efectos secundarios y por el desarrollo de nuevos agentes contra el mareo. **(48)**

### **Aplicaciones terapéuticas**

Actualmente la escopolamina se provee como disco para la liberación transdérmica controlada para la prevención de las náuseas y los vómitos asociados con la cinetosis. **(16)**

### **Farmacocinética**

La escopolamina se absorbe bien por vía percutánea detrás de la oreja; los efectos antieméticos comienzan varias horas después de la aplicación. La escopolamina se absorbe bien desde vías GI. Se absorbe rápidamente cuando se aplica IM o subcutánea. Los efectos se presentan de 15 a 30 minutos después de administración IM, SC o bucal.

Se distribuye ampliamente en todos los tejidos del cuerpo. Cruza la placenta y probablemente la barrera hematoencefálica. Probablemente se metaboliza por completo en el hígado; sin embargo se desconoce su destino metabólico exacto. Se excreta probablemente en la orina como metabolitos. **(26)**

### 3.2.3.3 BENZODIACEPINAS

#### 3.2.3.3.1 LORAZEPAM (ATIVAN®) Y ALPRAZOLAM (FARMAPRAM®) (22)

Los efectos antieméticos de las benzodiazepinas son bajos; su eficacia parece derivar de sus propiedades sedantes, ansiolíticas y amnésicas, puesto que previenen la ansiedad y la emesis anticipatoria que pueden presentarse en la quimioterapia o el tratamiento con grandes dosis de metoclopramida.

El lorazepam y alprazolam pueden fomentar la eficacia de los regímenes antieméticos; por ejemplo, la combinación de una benzodiazepina con un corticosteroide ofrece eficacia antiemética incrementada sobre la del esteroide administrado solo. **(11)**

## 3.3 Vías de administración y dosis

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Metoclopramida	Para evitar o reducir las náuseas y vómitos inducidos por cisplatino y otra quimioterapia	---	Infusión I.V., 3 mg/kg antes de la quimioterapia y 0.5 mg/kg/hr durante 8 hrs. Inyección I.V., 1 a 2 mg/kg 30 minutos antes de la quimiot. Y repetir c/2 a 3 hrs. si es necesario.	---	Inyección I.V., 1 mg/kg en una sola dosis, repetir en 1 hora. Máximo: 2 mg/kg.
	Para facilitar la intubación del intestino delgado y como ayuda en los estudios radiológicos	---	I.V., 10 mg como dosis única en 1 a 2 minutos.	---	Niños de 6-14 años: 2.5 a 5 mg I.V. Niños menores de 6 años: 0.1 mg/kg I.V.
	Retardo del vaciamiento gástrico debido a gastroparesia diabética	PO, 10 mg, 30 minutos antes de las comidas y antes de acostarse, por 2 a 8 semanas, dependiendo de la respuesta.	I.V. o I.M. 10 mg 30 minutos antes de las comidas y antes de acostarse.	---	---
	Reflujo gastroesofágico	PO, 10 a 15 mg según se necesite. Tomarlo 30 minutos antes de las comidas.	---	---	---
	Para prevenir la náusea y vomito en el posoperatorio	---	IM, 10 a 20 mg antes y después del procedimiento.	---	---

Tabla 3-2 Vías de administración y dosis de Antieméticos (16)(26)(37)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Ondansetrón	Para evitar o reducir las náuseas y vómitos inducidos por cisplatino y otra quimioterapia	PO. Inicial: 8 mg 30 minutos antes de la quimiot. Posterior a la quimiot.: 8 mg 8 hrs. después de la dosis inicial, después 8 mg c/12 hrs. por 1 a 2 días.	Infusión IV. 32 mg en infusión durante 15 minutos, comenzando 30 minutos antes de la quimiot., seguidos por infusión continua de 1 mg/h durante 24 hrs.	PO. Niños mayores de 12 años. Misma dosificación que el adulto. Niños de 4 a 12 años. Inicial: 4 mg 30 minutos antes de la quimiot. Posterior a la quimiot.: 4 mg 8 hrs. después de la dosis inicial después 4 mg c/8 hrs. por 1 a 2 días.	Infusión IV. Niños de 4 a 18 años. 3 a 5 mg/m <sup>2</sup> en infusión durante 15 minutos, inmediatamente antes de la quimiot., seguidos por 4 mg PO c/8 hrs. por 5 días o menos.
	Para prevenir la náusea y vomito en el posoperatorio	PO, 16 mg como una sola dosis antes de la inducción de la anestesia.	Infusión IV. 4 mg en una sola dosis justo antes de la inducción de la anestesia. IM. 4 mg en una sola dosis justo antes de la inducción de la anestesia.	---	Infusión IV. Niños mayores de 12 años. Misma dosificación que el adulto. Niños de 2 a 12 años quienes pesen mas de 40 kg. misma dosificación que el adulto. Niños de 2 a 12 años quienes pesen menos de 40 kg. 0.1 mg/kg como una sola dosis antes de la inducción de la anestesia.

Tabla 3-2 Vías de administración y dosis de Antieméticos (16)(26)(37)

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
	Para prevenir la náusea y el vómito después de la terapia radiactiva	PO. Inicial: 8 mg en una sola dosis 1 a 2 hrs. antes de la terapia radiactiva. Postterapia: 8 mg c/8 hrs. según sea necesario y tolerado.	---	PO. Niños mayores de 12 años. Misma dosificación que el adulto.	---
Granisetron	Para prevenir la náusea y el vómito después de la quimioterapia	PO. 1 mg 1 hora antes de la quimioterapia y repetir 12 horas después o 2 mg 1 hora antes de la quimioterapia.	---	---	---
Clorpromazina	Para el tratamiento de náusea y vómito	PO, 10 a 25 mg c/4 a 6 hrs., según sea necesario.	IM. 25 mg. Si no ocurre hipotensión, 25 a 50 mg c/3 a 4 hrs., según sea necesario, hasta que cese el vómito, se cambia a la administración oral.	PO. Niños de 6 meses a 12 años : 0.55 mg/kg c/4 a 6 hrs., según sea necesario.	IM. Niños de 6 meses o más: 0.55 mg/kg c/6 a 8 hrs., según sea necesario. Máximo: 75 mg/día para niños de 5 a 12 años; 40 mg/día para niños de 5 años o menos.
Perfenazina	Náusea y vómito severo	PO. 8 a 16 mg/día en dosis divididas. Máximo: 15 mg/día pacientes ambulatorios, 30 mg/día pacientes hospitalizados.	IM. 5 a 10 mg c/6 hrs. Máximo: 15 mg/día pacientes ambulatorios, 30 mg/día pacientes hospitalizados.	---	---

Tabla 3-2 Vías de administración y dosis de Antieméticos (16)(26)(37)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Proclorperazina	Náusea y vómito relacionado a la cirugía	---	Infusión o inyección IV. 5 a 10 mg a una proporción que no exceda 5 mg/mL 15 a 30 minutos antes de la anestesia o durante o después de la cirugía, según sea necesario. Máximo: 10 mg/dosis, 40 mg/día.	---	---
	Náusea y vómito severo	PO. 15 a 20 mg diarios, en la mañana, o 10 mg c/12 hrs. Máximo: 40 mg/día.	Infusión o inyección IV. 2.5 a 10 mg a una proporción que no exceda 5 mg/min. Máximo: 40 mg/día. IM. 5 a 10 mg c/3 a 4 hrs. según sea necesario.	---	IM. Niños de 2 a 12 años. 132 µg/kg/dosis, máximo 10mg el primer día después incrementar como sea necesario.
Prometazina	Náusea y vómito asociado con ciertos tipos de anestesia y cirugía	PO. Inicial: 25 mg, seguido de 10 a 25 mg c/4 a 6 hrs. según sea necesario. Máximo 150 mg/día.	Inyección IM o IV. 12.5 a 25 mg c /4 hrs. según sea necesario. Máximo: 150 mg/día.	PO. Niños mayores de 2 años. 0.25 a 0.5 mg/kg o 10 a 25 mg c/4 a 6 hrs. según sea necesario.	Inyección IM. Niños mayores de 2 años. 0.25 a 0.5 mg/kg o 12.5 a 25 mg c/4 a 6 hrs.

Tabla 3-2 Vías de administración y dosis de Antieméticos (16)(26)(37)					
Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Droperidol	Prevención de náusea y vómito en el posoperatorio	---	Inyección IV o IM. 7 a 20 µg/kg después del procedimiento.	---	Inyección IV o IM. 0.02 a 0.075 mg/kg después del procedimiento.
Trimetobenzamida	Tratamiento de náusea y vómito	PO. 250 mg c/6 a 8 hrs. según sea necesario.	IM. 200 mg c/6 a 8 hrs. según sea necesario.	PO. Niños de 15 a 45 kg de peso. 100 a 200 mg c/6 a 8 hrs. según sea necesario.	---
Dronabinol	Prevención de náusea y vómito causado por quimioterapia	PO. 5 mg/m <sup>2</sup> 1 a 3 hrs. antes y 2 a 4 hrs. después de la quimioterapia, incrementar a 2.5 mg/m <sup>2</sup> , si es necesario. Máximo: 15 mg/m <sup>2</sup> /dosis o un total de 4 a 6 dosis/día.	---	---	---
Difenhidramina	Enfermedad por movimiento o vértigo	PO. 25 a 50 mg c/4 a 6 hrs., según sea necesario. Máximo: 300 mg/día.	Inyección IM o IV. Inicial: 10 mg. Incrementar de 10 a 50 mg c/2 a 3 hrs., si es necesario. Máximo: 100 mg/dosis, 400 mg/día.	PO. 1 a 1.5 mg/kg c/4 a 6 hrs, según sea necesario. Máximo: 300 mg/día.	IM. 1 a 1.5 mg/kg c/4 a 6 hrs., según sea necesario. Máximo: 300 mg/día.
Meclizina	Prevención y tratamiento del vértigo	PO. 25 a 100 mg/día en dosis divididas.	---	---	---
	Vértigo por movimiento	PO. 25 a 50 mg 1 hora antes de viajar; puede repetir la dosis diariamente por la duración del viaje.	---	---	---

**Tabla 3-2 Vías de administración y dosis de Antieméticos (16)(26)(37)**

Fármaco	Indicación	Dosis			
		Adulto		Niños	
		Vía Oral	Vía parenteral	Vía Oral	Vía parenteral
Escopolamina	Prevención de náuseas y vómitos relacionados con vértigo por movimiento	PO. 250 a 800 µg 1 hora antes de requerir el efecto antiemético; o un parche transdérmico diseñado para liberar 0.5 mg/día en un lapso de 3 días, aplicado en la piel detrás de la oreja al menos 4 hrs. antes del efecto antiemético requerido.	---	---	---



## 3.4 Reacciones adversas

Tabla 3-3 Reacciones adversas a los Antieméticos (16)(26)(37)					
Fármaco	Reacciones adversas				
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	G.U.	Otros
Metoclopramida	Agranulocitosis	Náuseas, boca seca, constipación diarrea, trastornos intestinales.	Inquietud, ansiedad, depresión, ansiedad, letargo, fatiga, lasitud, mareo insomnio, sedación, síntomas extrapiramidales, discinesia tardía, cefalea reacciones distónicas.	Menstruación irregular. (Handbook)	Hipertensión transitoria, hipotensión, taquicardia; secreción de prolactina, pérdida de la libido; erupciones, fiebre, rash.
Ondansetrón	---	Boca seca, dolor abdominal, anorexia, constipación, diarrea, flatulencia, indigestión, obstrucción intestinal.	Ataxia, fiebre, dolor de cabeza, inquietud, debilidad.	---	Dolor de pecho, hipotensión, embolia pulmonar, taquicardia; visión borrosa; hiperpigmentación, rash maculopapular, prurito.
Granisetron	Anemia, leucopenia, trombocitopenia.	Dolor abdominal, anorexia, constipación, diarrea, náusea, vómito.	Estimulación del SNC, adormecimiento, fiebre, insomnio, cefalea (14%), astenia (5%), somnolencia. (4%).	---	Hipertensión
Clorperazina	Leucopenia transitoria, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia (dentro de 30 a 90 días), eosinofilia, pancitopenia, purpura trombocitopenic	Constipación, náusea, íleo.	Síntomas extrapiramidales (disonia, acatisia, torticolis, pseudoparkinsonismo, fiebre, discinesia tardía); sedación.	Amenorrea, desordenes en la eyaculación, impotencia, retención urinaria.	Hipotensión ortostática, taquicardia. Visión borrosa, boca seca, congestión nasal. Hiperglicemia, hipoglucemia. Dermatitis exfoliativa.

Tabla 3-3 Reacciones adversas a los Antieméticos (16)(26)(37)

Fármaco	Reacciones adversas				
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	G.U.	Otros
	a.				fotosensibilida d, necrosis tisular, urticaria.
Perfenazina	Agranulocitosis, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, pancitopenia, púrpura trombocitopenic a.	Anorexia, constipación diarrea.	Edema cerebral, vértigo, adormecimien to, reacciones extrapiramidal es (distonia, acatisia, pseudoparkin sonismo), fiebre, dolor de cabeza, síncope.	Problemas de eyaculación, irregularidades mestruales, poliuria, frecuencia urinaria, incontinencia urinaria.	Bradicardia, hipertensión, hipotensión, hipotensión ortostática, taquicardia; visión borrosa, boca seca, glaucoma, edema laringeal, miosis, midriasis, congestión nasal; disminución del libido; asma; diaforesis, eritema, dermatitis exfoliativa, prurito, urticaria.
Proclorperazin a	Leucopenia transitoria, Agranulocitosis, trombocitopeni a, anemia.	Sequedad bucal, estreñimiento, anorexia, diarrea.	Síntomas extrapiramidal es, mareo, letargo, sedación, cefalea.	Retención urinaria, ginecomastia, hipermenorrea , inhibición de la eyaculación.	Asistolia, hipotensión ortostática, taquicardia, mareo; visión borrosa, tinitus, midriasis, cambios oculares; fotosensibilida d, aumento del apetito.
Prometazina	Leucopenia, Agranulocitosis, trombocitopeni a.	Anorexia, estreñimiento, sequedad bucal, ileo.	(en especial en edad avanzada) sedación, confusión, inquietud, temblores, letargo.	Retención urinaria.	Hipotensión, taquicardia, hipertensión; miopía transitoria, congestión nasal.

Tabla 3-3 Reacciones adversas a los Antieméticos (16)(26)(37)

Fármaco	Reacciones adversas				
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	G.U.	Otros
			síntomas extrapiramidales (en particular en geriatría) mareo, desorientación, trastornos de coordinación.		
Droperidol	---	---	Ansiedad, adormecimiento, distonía.	---	Hipertensión, hipotensión; taquicardia, bronoespasmos.
Trimetobenzamida	---	Diarrea.	Adormecimiento, dolor de cabeza, vértigo.	---	Visión borrosa; calambres musculares; irritación y dolor en el sitio de inyección.
Dronabinol	---	Sequedad bucal, diarrea.	Letargo, mareo, euforia, alteraciones del pensamiento, cambios de humor, psicosis, alucinaciones, deterioro de la coordinación, irritabilidad, ansiedad, ataxia, distorsiones visuales, confusión, depresión, debilidad, parestiasis.	---	Hipotensión ortostática, taquicardia; dolores musculares.
Difenhidramina	Leucopenia, Agranulocitosis, anemia hemolítica.	Sequedad bucal, diarrea, estreñimiento, malestar epigástrico, anorexia.	Letargo, sedación, mareo, trastornos de coordinación, confusión,	Disuria, retención urinaria.	Hipotensión, palpitaciones, taquicardia; visión borrosa, diplopía, sequedad

Tabla 3-3 Reacciones adversas a los Antieméticos (16)(26)(37)

Fármaco	Reacciones adversas				
	Hemáticas	G.I.	S.N.C.	G.U.	Otros
			cefalea, insomnio, inquietud, vértigo, fiebre, ataxia, excitación, convulsiones, alucinaciones.		nasofaríngea.
Meclizina	---	Dolor abdominal, anorexia, constipación, diarrea, náusea, vómito.	Adormecimiento, euforia, excitación, fatiga, alucinaciones, dolor de cabeza, insomnio, nerviosismo.	Frecuencia urinaria, retención urinaria.	Hipotensión, palpitaciones, taquicardia; visión borrosa, diplopia, boca seca, tinnitus; broncoespasmos; rash, urticaria.
Escopolamina	---	Estreñimiento, sequedad bucal, disfagia, malestar epigástrico.	Cefalea, Desorientación, inquietud, letargo, irritabilidad, mareo, alucinaciones, trastornos de la memoria, confusión, conducta violenta, amnesia, inconciencia.	Disuria.	Palpitaciones, taquicardia, bradicardia paradójica; pupilas dilatadas, visión borrosa, fotofobia, sequedad, comezón, enrojecimiento ocular;

## 3.5 Interacciones farmacológicas

Tabla 3-4 Interacciones farmacológicas de los Antieméticos (26)(37)		
Fármaco	Interacción con	Efecto
Metoclopramida	Aspirina, acetaminofén, Diacepam, litio, etanol, tetraciclina.	La metoclopramida aumenta la absorción de estos fármacos.
	Anticolinérgicos, analgésicos opioides	Posible disminución de los efectos terapéuticos de la metoclopramida.
	Bromocriptina	Posible disminución de los efectos terapéuticos de la bromocriptina.
	Cimetidina	Posible disminución de la absorción y efectos terapéuticos de la cimetidina.
	Ciclosporina	Incremento en los niveles sanguíneos de Ciclosporina.
	Depresores del SNC	Posible disminución de la depresión del SNC.
	Digoxina	La metoclopramida disminuye la absorción de la digoxina.
	Inhibidores de la MAO	Incrementa el riesgo de hipertensión severa en pacientes con hipertensión esencial.
	Levodopa	Posible disminución de la efectividad de la levodopa.
	Succinilcolina	Posible acción terapéutica prolongada de la succinilcolina.
Ondansetrón	Cisplatino, ciclofosfamida	Posible alteración de los niveles sanguíneos de estos fármacos.
Clorpromazina	Anfetaminas	Disminución de la efectividad de las amfetaminas, disminución de los efectos antisicóticos de la Clorpromazina.
	Antiácidos con hidróxido de aluminio o gel de trisalicato de magnesio	Disminución de la absorción y efectividad de la Clorpromazina.
	Anticoagulante orales	Disminución de los efectos anticoagulantes.
	Barbituratos	Disminución del nivel en plasma y efectividad de Clorpromazina.
	Depresores del SNC	Prolongación e intensificación de la depresión del SNC.
	Fenitoína	Interferencia con el metabolismo de Fenitoína, incrementando el riesgo de toxicidad a Fenitoína.
	Metrizamida	Aumento del riesgo de convulsiones.
	Propanolol	Incremento de los niveles plasmáticos de ambos fármacos.
Proclorperazina	Fenitoína	Posible inhibición del metabolismo de la Fenitoína e incremento del riesgo de toxicidad por Fenitoína.
Perfenazina Proclorperazina	Antiácidos con hidróxido de aluminio o gel de trisalicato de magnesio, antidiarreicos	Disminución de la absorción de perfenazina y proclorperazina.

**Tabla 3-4 Interacciones farmacológicas de los Antieméticos (26)(37)**

Fármaco	Interacción con	Efecto
	Amantadina, Anticolinérgicos, antihistaminas	Incrementan los efectos adversos Anticolinérgicos.
	Analgésicos opioides	Incrementa la depresión respiratoria y del SNC, incrementando el riesgo de hipotensión ortostática y constipación severa.
	Anfetaminas	Disminuyen los efectos terapéuticos de ambos fármacos.
	Antitiroideos	Incrementan el riesgo de Agranulocitosis.
	Apomorfina	Adición de la depresión el SNC, disminución de la respuesta emética si la perfenazina se administra primero.
	Bromocriptina	Posibles interferencias con los efectos de la bromocriptina.
	Fármacos ototóxicos, principalmente antibióticos	Posible enmascaramiento de algunos síntomas de ototoxicidad.
	Litio	Posible neurotoxicidad (desorientación, síntomas extrapiramidales).
Prometazina	Anfetaminas	Disminuye el efecto de la anfetamina.
	Anticolinérgicos	Posible intensificación de efectos adversos Anticolinérgicos.
	bromocriptina	Disminución de la efectividad de la bromocriptina.
	Efedrina, metaraminol, metoxamina	Disminución de la respuesta vasopresora de estos fármacos.
	Epinefrina	Bloqueo de los efectos alfa-adrenérgicos de la epinefrina, incrementando el riesgo de hipotensión.
	Guanadrel, guanetidina	Disminución de los efectos antihipertensivos de estos fármacos.
	Inhibidores de la MAO	Posible prolongación e intensificación de efectos Anticolinérgicos y depresores del SNC por parte de prometazina.
	Quinidina	Aditividad de efectos cardiacos.
Riboflavina	Incremento de los requerimientos de riboflavina.	
Droperidol	Haloperidol, loxapina, metoclopramida, metirosina, molindona, olanzapina, fenotiazinas, pimozida	Posible incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales severas.
	Anestésicos	Posible hipotensión y vasodilatación periférica.
	Antihipertensivos	Posible hipotensión ortostática.
	Bromocriptina, levodopa	Posible inhibición en la acción de estos fármacos.
	Propofol	Posible disminución de los efectos antieméticos de ambos fármacos.

**Tabla 3-4 Interacciones farmacológicas de los Antieméticos (26)(37)**

Fármaco	Interacción con	Efecto
Trimetobenzamida	Barbituratos, alcaloides de la belladona, fenotiazinas	Incrementa el riesgo de coma, efectos extrapiramidales.
Trimetobenzamida Difenhidramina Meclizina	Apomorfin	Disminución de la respuesta emética a apomorfin, incremento de los efectos del SNC.
Difenhidramina	Barbituratos, otros depresores del SNC	Posible incremento de la depresión del SNC.
	Inhibidores de la MAO	Incrementan los efectos Anticolinérgicos y depresores del SNC por parte de la difenhidramina.
Meclizina	Anticolinérgicos	Posible potenciación de los efectos Anticolinérgicos.
Perfenazina Proclorperazina Prometazina	Beta bloqueadores	Incrementan los niveles en sangre de ambos fármacos y riesgo de arritmias, hipotensión, retinopatía irreversible.
	Dopamina	Antagonismo de la vasoconstricción periférica con altas dosis de dopamina.
	Fármacos hepatotóxicos	Incrementa el riesgo de hepatotoxicidad.
	Metrizamida	Aumento del riesgo de convulsiones.
Perfenazina Proclorperazina Prometazina Droperidol Meclizina	Depresores del SNC	Incremento de la depresión respiratoria y del SNC, incrementan efectos hipotensivos.





## IX. DISCUSIÓN

Ante la necesidad de brindar una adecuada atención sanitaria en las instituciones hospitalarias, es necesario hacer un uso racional de los medicamentos; lo cual constituye la tarea profesional del Q.F.B., como farmacéutico e integrante del equipo de salud. En México existen varias razones que apoyan esta difícil tarea como son:

- el aumento del número de fármacos disponibles durante los últimos años,
- el registro de productos farmacéuticos que generalmente no constituyen innovaciones terapéuticas y, muy por el contrario, son asociaciones medicamentosas que de alguna manera dificultan la evaluación de su riesgo / beneficio,
- la práctica bastante extendida, del autodiagnóstico y automedicación, en la que incurre un porcentaje elevado de la población,
- el hábito de buscar la prescripción de medicamentos, aun en problemas que bien pudieran resolverse sin tratamiento farmacológico y
- el elevado costo de algunos medicamentos, lo que determina que la elección de los fármacos más adecuados para utilizar se realice bajo la influencia de criterios de tipo económico, más que de riesgo / beneficio o terapéuticos.

Todos los puntos antes mencionados hacen necesario un programa de evaluación, selección y utilización de medicamentos. Y en consecuencia la elaboración de una Guía Farmacoterapéutica (GFT).

En algunos países la GFT se refiere a una lista de medicamentos, mientras que en otros se refiere a un manual que incluye, además de la lista de medicamentos, información farmacológica para promover el uso efectivo, seguro y económico de los mismos.

Dentro del medio hospitalario, la instancia encargada de la realización de la GFT corresponde al Comité de Farmacia y Terapéutica, dado que uno de sus objetivos es asesorar al equipo de dirección del hospital en la formulación e implementación de las políticas relacionadas con la selección, programación, prescripción, dispensación y uso racional de los medicamentos. De aquí que sea necesario que dicho comité este integrado



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.

por el director del hospital, médicos especialistas, enfermeras, incluyendo principalmente al farmacéutico, entre otros profesionales sanitarios.

En México existe una experiencia amplia en la utilización de formularios o guía de medicamentos, particularmente en las varias ediciones del Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud.

El presente trabajo pretende servir como base para la elaboración de una GFT en un hospital privado de México. Que incluya además de la lista de medicamentos, la información monográfica de cada uno de dichos medicamentos.

La piedra angular de un programa de GFT es la lista de medicamentos que la integran, entendiendo esta como el grupo de fármacos disponibles para que los médicos receten a la población en donde opere el programa. En este sentido la Guía Farmacoterapéutica puede ser abierta, es decir, que incluya todos los medicamentos disponibles en el mercado y que establezca recomendaciones para su prescripción, o bien cerrada, lo que implica restricciones y exclusiones de medicamentos.

En el presente trabajo se presenta una GFT abierta. Pero hay que considerar que una guía cerrada, presenta mas ventajas. En esta Guía nos enfocáramos únicamente a los medicamentos que conforman la lista esencial de medicamentos del hospital, y no de todos los medicamentos del mercado. Solo que no se ha realizado una selección de medicamentos y por lo tanto, el hospital no cuenta con una lista esencial de estos. Con base a esta situación se consideraron tres grupos principales de medicamentos: antibacterianos, analgésicos y antieméticos. Eligiéndose estos tres grupos farmacológicos por ser los de mayor uso hospitalario, además de que los dos primeros son de los que mas se hace un uso irracional actualmente. Por lo que la información recopilada puede ser de gran utilidad en el conocimiento farmacológico de estos medicamentos. Se elaboro la monografía de cada medicamento conforme al contenido mínimo propuesto por la OMS que incluye: grupo terapéutico al cual pertenece el principio activo, nombre genérico, forma farmacéutica, vía de administración, dosis usuales, indicaciones, duración del tratamiento, contraindicaciones, precauciones, efectos adversos, bibliografía utilizada, entre otros.

Por todo lo antes mencionado este trabajo pretende ser una herramienta de apoyo en la elaboración de una GFT de un hospital. Con la finalidad de crear conciencia en todo el equipo de salud en general, asegurando así una terapéutica más racional.

Asimismo que la GFT tenga un valor educacional para médicos, farmacéuticos y enfermeras en materia de medicamentos. Ya que entre las razones de una prescripción irracional se encuentran una formación inadecuada en farmacología clínica y en los principios básicos fundamentales necesarios para entender la prescripción racional de medicamentos; falta de educación continuada, de supervisión y de revisión crítica de la forma de prescribir medicamentos; las actividades promocionales de las compañías farmacéuticas; la tendencia del profesional que prescribe basado solamente en su propia y limitada experiencia personal y que no toma en consideración la evidencia científica, etc. Entonces al contar con una GFT el profesional de la salud se encontrará con la información monográfica de cada medicamento, la cual estará bien respaldada por el Comité de Farmacia y Terapéutica que es quien elabora dicha guía y no solo se basará en la información promocional de las compañías farmacéuticas.



## X. CONCLUSIONES

1. Se llevo a cabo la realización de una Guía Farmacoterapéutica de un hospital privado en México, a través de una revisión hemerográfica, bibliográfica y electrónica con la finalidad de concientizar a los profesionales del equipo de salud sobre el uso racional de los medicamentos.
2. La introducción de una GFT en un sistema hospitalario es una herramienta necesaria en el quehacer diario del profesional de la salud, además de que se acompaña en general de una disminución en el gasto en medicamentos y teóricamente puede, también disminuir el número y gravedad de los problemas relacionados con el uso de medicamentos (por ejemplo, reacciones adversas, interacciones farmacológicas, abuso de fármacos, etc) y de esta forma garantizar tanto la calidad como la satisfacción del paciente.
3. Previo a la GFT es de gran importancia concientizar a los médicos, farmacéuticos y miembros del CFT sobre la realización de un estudio de "selección de medicamentos", con la finalidad de formar la lista básica o esencial de medicamentos.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.





## XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Arias T.D. Glosario de medicamento: Desarrollo, evaluación y uso. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C. OPS, 1999.
2. Girón A. N., Rodríguez B. M., Dalessio R. Selección y Formulario de Medicamentos. Serie de medicamentos esenciales y Tecnología, No. 5.1, Guía para el Desarrollo de Servicios de Farmacia Hospitalaria. Octubre 1997.
3. Domeq C.J., Farmacia clínica. Editado por PIADÉ, Facultad de Ciencia y Economía y Administración de la Universidad de Chile. Santiago de Chile, 1993.
4. Bonal J., Domínguez G. A., 2ª ed, España: Médica Internacional S.A. Farmacia Hospitalaria. 1992.
5. Selección de medicamentos en el Hospital Son Dureta. Protocolo de evaluación de fármacos y programa de calidad. España, 2001. <http://usuarios.lycos.es/FARHSD/EVALFARMAPORTAL.htm#proceso>
6. Aldana S. F., 5ed, Guía Farmacoterapéutica. Complejo Hospitalario Sn Millán-San Pedro Logroño. España, 1999.
7. Bergoglio R., Antibióticos. 5ª edición. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana. 1993.
8. Cué B. M., Morejón G. M. Antibacterianos de acción sistémica. Parte I. Antibióticos Betalactámicos. Revista Cubana Medicina General Integral 1998;14(4):347-61
9. Benington J., Diccionario Enciclopédico del Laboratorio clínico. España: Panamericana, 2000
10. Microbiología. Buenos Aires Argentina. <http://www.microbiologia.com.ar/index.html> Revisión: 29/08/2003
11. Hardman J., Limbird L., Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 9ed. Vol II. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996.
12. Chirinos P. J., Los Mecanismos de la Resistencia Microbiana, La Revista Médica Del C.I.E.M., Arequipa, Perú. Vol. 1, No. 1, 1996. <http://www.ucsm.edu.pe/ciemucsm/home.htm> Revisión: 29/08/2002.
13. Katzung B., Farmacología Básica y Clínica. México: El manual moderno, 1984.
14. Cornejo G. M., La Selección del Antibiótico. La Revista Médica Del C.I.E.M, Arequipa, Perú. Vol. 1, No. 1, 1996. Hospital Nacional del Sur de Arequipa (HNSA)-Instituto Peruano de Seguridad Social. Universidad Católica de Santa María. <http://www.ucsm.edu.pe/ciemucsm/home.htm> Revisión: 29/08/2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

15. Lozano V. D., Larrondo M.H., Herrera T. M., Rivero A. E., Zamora M.R., Araujo P. J. Penicilinas. Acta Medica 1998;8(1):28-39
16. Remington G. Farmacología. 19 ed. Tomo II. Argentina: Editorial Panamericana, 1998.
17. Smith C., Reynard A., Farmacología. 1ª reimpression enero 1998 de la 1ª ed en español agosto 1993. Panamericana, México 1998.
18. Katzung B., Farmacología Básica y Clínica. 8 ed. México: manual moderno, 2002.
19. Koneman E., Allen S., Diagnóstico microbiológico. Argentina: Panamericana, 2003.
20. Florez J., Farmacología Humana. 2ed. España: Ediciones Científicas y técnicas, 1992.
21. Alfonso M. Farmacología de los medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Mira Editores, Zaragoza España, 1993.
22. Diccionario de especialidades farmacéuticas, edición 48, PLM 2002
23. Fundación Femeba. <http://www.femeba.org.ar/fundacion>
24. McVan B., Referencias farmacéuticas. El manual moderno S.A. de C.V. , México D.F., 1995.
25. Diccionario de especialidades farmacéuticas, edición 46, PLM 2000.
26. Carsolio P. M<sup>º</sup>R., Guía Profesional de Medicamentos: Manual de consulta para médicos, odontólogos y farmacéuticos. 4ed. 1993. Traducción puesta al día según la edición de 1991 por Q.F.B. Carsolio P. M<sup>º</sup>R., UNAM, ENEP Iztacala
27. Matthews J., Schneiweiss F., Manual Clínico de Reacciones adversas a medicamentos. Ediciones Medicini S.A. de C.V. Barcelona España, 1988.
28. Zamora M. R., Areu R.A., Gundian J., Mnresa R., Sánchez J., Morales S.R. Cefalosporinas. ACTA MEDICA 1998;8(1):40-7. Dr. René Zamora Marín, Hospital Clínicoquirurgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701, Cd de la Habana, Cuba.
29. Andraca P. J., Rodríguez Gil Enrique, Fundora S. A. Cefalosporinas. Revista Cubana, Farmacia 2001;35(3):219-24. Fármaco divulgación Hospital Municipal Docente "Alberto Fernández". Santa Cruz del Norte, La Habana
30. Diccionario de especialidades farmacéuticas, edición 40, PLM 1994.
31. Pelta R., Vivas E., Reacciones adversas medicamentosas, valoración clínica. Ediciones Díaz de Santos, Madrid España, 1992.
32. García M. O., Cefepime. Revista de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires

33. Stamboulian D., Paganini H., Vázquez H., Andreozzi J. Rol de las Cefalosporinas en la práctica diaria. Ediciones FUNCEI (Fundación Centro de Estudios Infectológicos). Argentina, 1998.
34. Rivero A. E, Herrera T. M<sup>a</sup> L., et.al. Carbapenemicos y monobactámicos. ACTA MEDICA 1998;8(1):66-70. Recibido 14 de octubre de 1997. Aprobado: 25 de noviembre de 1997. Dr Edmundo Rivero Arias. Hospital clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 701 entre Belascoain y Marqués Gonzáles, municipio Centro Habana, Cd de la Habana, Cuba.
35. Giner Almaraz S., Canos Cabedo M. Et.al. Meropenem un nuevo Carbapenem en el arsenal terapéutico. Farmacia Hospitalaria 1995; 19(2):109-113. España.
36. Lora Armstrong R. An evaluation of the Carbapenems: Imipenem versus Meropenem. Drug monographs, Vol. 39, No. 11, November 1997.
37. Blanchard R., Stanley L., Drugs Handbook 2002, Blanchard & Loeb Publishers. E.U.A. 2002
38. Kalant H., Principios de Farmacología médica. 6ed. Oxford University press México. México, 2002.
39. Rodríguez Á., Aminoglucósidos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología. 2002; 22 (1): 20-30.
40. Anda F., Ototoxicidad. Revista Integración. 2003
41. Posada G., Maya M., Barba C., Paquete terminal de Farmacia Hospitalaria: Prácticas de Temas Especiales de Farmacología. PAPIME CII-9 R-1. U.N.A.M. FES-Cuautitlán
42. Gallego R. El problema del dolor. España. [www.anagall.galeon.com/hipocondria](http://www.anagall.galeon.com/hipocondria). Revisión 2003 06 27
43. Litter M., Compendio de Farmacología. 4ed. El ateneo. Argentina, julio 1988, Reimpresión marzo 1992.
44. Herrera V., Roger A. Neuropatía del paciente diabético comparada con la neuropatía del paciente no diabético, selección de medicamentos y manejo terapéutico. Tesis de Licenciatura. U.N.A.M., FES-Cuautitlán. 2000. pp.69, 71
45. Meyers F., Jawetz E. Manual de farmacología Clínica. 4ed. El Manual Moderno S.A. México D.F. 1980.
46. González A., Dagnino S., Analgésicos Narcóticos. Boletín Escuela de Medicina, P. Universidad Católica de Chile 1994; 23: 159-163
47. Celebex (celecobix), Monografía Clínica. Febrero de 1999. Searle-pfizer
48. Craig C., Farmacología médica. Editorial Interamericana. México D.F. 1984.