

78
21



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

ANTIMICROBIANOS

TESINA

QUE PRESENTAN:

MARIBEL FRANCO ALTAMIRANO
VERONICA MARTINEZ VAZQUEZ

PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANA DENTISTA

DIRECTOR DE TESINA
C.D. JESUS DIAZ DE LEON AZUARA

Vobo Jh



FACULTAD DE
ODONTOLOGIA

MEXICO. D. F. 1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

A DIOS.

*Por haberme dado el ser y las fuerzas para seguir adelante,
por la familia que tengo y
por dejarme estar con las personas que quiero.*

A MIS PADRES.

SAÚL Y MARICELA

*Si hay alguna persona a la que debo de agradecer su apoyo incondicional
es a ustedes.*

*Gracias por estar siempre conmigo,
por enseñarme a valorar los pequeños detalles de la vida
y formarme un camino.*

*Sobre todo gracias por quererme y apoyarme siempre que los necesite,
porque sin su comprensión no lo hubiera logrado.*

A MI HERMANO SAÚL

*Por ese cariño que siempre nos ha unido,
por compartir mis triunfos y mis fracasos.*

A BONY

Por ese pequeño gran amor.

A VERONICA

*Por esa confianza y cariño de hermanas
que siempre nos hemos tenido,
por esos sobrinos que tu sabes son mi adoración.*

A DAVID

*Por dejarme ser parte de ti,
por tu cariño y comprensión,
por estar ahí cuando te necesite.*

A MI ABUELITA LUISA

Por que de alguna manera contribuiste para seguir adelante.

A MI ABUELITA FELI

*Por esos consejos,
palabras de apoyo y cariño
que siempre encontré en usted,
quiero que sepa que aunque ya no este conmigo
usted formo parte de mi logro.
La quiero y extraño mucho.*

A MIS TIAS.

CONE, SANTA, MARTHA.

*Por no perder la confianza en mi,
por esas palabras de aliento
que siempre tuvieron para mi,
por dejarme ser parte de su familia
Gracias por ese apoyo incondicional.*

A MIS AMIGOS

*En especial a Claudia, Vero, Arturo
por que con ellos aprendí
el verdadero significado y valor de una
amistad.
Gracias por ser como son.*

AL C.D. JESUS DIAZ DE LEON AZUARA

*Por su colaboración y asesoría que nos brindó
para la realización de este trabajo.*

AL C.D. ALEJANDRO MORENO

*Gracias por el apoyo que me brindaste
durante este tiempo
que de alguna manera contribuyó para lograrlo.*

AL C.D. ALFONSO.

*Por sus sabios consejos y apoyo,
sobre todo por esa gran amistad.*

A DIOS.

*Por haberme dado la vida
y la fuerza necesaria para salir adelante,
sobre todo por haberme puesto en el camino
de dos seres valiosísimos, mis padres.*

A MIS PADRES

LOURDES Y JORGE

*A esos seres valiosísimos,
a quienes Dios me dio,
por su entrega y dedicación,
por su amor y apoyo incondicional,
a quienes debo lo que soy,
por todos los momentos que juntos pasamos,
esas noches sin dormir,
por sus sabios consejos,
sobre todo por la confianza que han puesto en mí.*

Con amor, admiración y respeto

GRACIAS.

A MIS HERMANOS:

SANTA, MARICELA Y JORGE.

*con quienes he compartido
triunfos y fracasos,
alegrías y tristezas,
agradezco todo el apoyo,
cariño y comprensión que me
han brindado en todo momento*

A MI ABUELITA PETRITA.

*Por tus cuidados, amor y ejemplo,
por todo el cariño y apoyo que me
das, gracias.*

A TI HUGO:

*Por todo el tiempo que juntos hemos compartido,
por tantas experiencias que juntos pasamos,
por tus palabras de aliento que me impulsaron a
salir adelante, por tu apoyo y amor expresados en
cada momento, gracias.*

A MARTHA AYALA

De quien he recibido apoyo y amistad incondicional,
gracias por confiar en mí y por impulsarme a salir
adelante.

AL C.D. JESÚS MANUEL DÍAZ DE LEÓN AZUARA.

*Por su confianza y asesoría brindada durante la
realización de este trabajo.*

*A los profesores de la Clínica Periférica de
Vallejo, con admiración y respeto.*

*A todas y cada una de las personas que de una
u otra forma contribuyeron en mi formación como
profesionista.*

ÍNDICE

Introducción	1
1. Antecedentes históricos	2
2. Generalidades de los antibióticos	4
2.1. Clasificación de los antibióticos	5
2.1.1. Clasificación química	5
2.1.2. Mecanismo de acción	5
* Inhibición de la síntesis de la pared celular	5
* Alteración de la función de la membrana celular	6
* Inhibición de la síntesis proteica	7
* Inhibición de la función de los ácidos nucleicos	7
2.1.3. Espectro bacteriostático o bactericida	8
2.1.4. Espectro de actividad	8
3. Agentes antimicrobianos	
3.1 Sulfonamidas (quimioterápicos)	9
a) Propiedades químicas	9
b) Clasificación	10
c) Propiedades farmacológicas, preparados y dosis	11
* Absorción y eliminación rápida	12
* Poco absorbibles	14
* Sulfonamidas para uso tópico	15
d) Resistencia bacteriana	16
e) Mecanismo de acción	16
f) Espectro antibacteriano	17
g) Farmacocinética	18
h) Toxicidad y efectos secundarios	19
i) Indicaciones terapéuticas	20
j) Contraindicaciones	20

3.2 Penicilinas	21
a) Estructura química	21
b) Clasificación de las penicilinas	22
c) Mecanismos de acción	26
d) Espectro antibacteriano	26
e) Farmacocinética	26
f) Indicaciones terapéuticas	27
g) Toxicidad e hipersensibilidad	28
3.2.1 Aminopenicilina	28
a) Ampicilina	28
3.2.2 Carboxipenicilinas	29
a) Carbenicilina	29
3.2.3 Ureidopenicilina	30
a) Azlocilina	30
3.2.4 Dimetoxifenilpenicilina	30
a) Meticilina	30
3.2.5 Etoxinaftilpenicilina	31
a) Nafacilina	31
3.2.6 Isoxazolilpenicilinas	31
a) Dicloxacilinas	32
3.2.7 Amidinociclinas	32
a) Mecilinama	32
3.3 Cefalosporinas	32
a) Estructura química	33
b) Clasificación	33
* Primera generación	34
* Segunda generación	36
* Tercera generación	37
c) Mecanismos de acción	39
d) Espectro antibacteriano	40
e) Farmacocinética	40
f) Indicaciones terapéuticas	40
g) Toxicidad	41
3.4 Eritromicina	41
a) Estructura química	42

b) Mecanismo de acción	42
c) Farmacocinética	43
d) Efectos indeseables	44
e) Indicaciones terapéuticas	44
f) Contraindicaciones	45
3.5 Tetraciclínas	45
a) Estructura química	45
b) Mecanismo de acción	46
c) Espectro antibacteriano	46
d) Resistencia microbiana	47
e) Farmacocinética	48
f) Toxicidad	49
g) Indicaciones terapéuticas	50
h) Contraindicaciones	50
i) Posología y pautas de la administración	51
3.6 Cloranfenicol	51
a) Estructura química	51
b) Mecanismo de acción	52
c) Espectro antibacteriano	52
d) Resistencia bacteriana	52
e) Farmacocinética	53
f) Efectos indeseables	54
g) Interacciones farmacológicas	55
h) Indicaciones terapéuticas	55
i) Contraindicaciones	55
j) Preparados, vías de administración y posología	55
3.7 Aminoglucósidos	56
a) Clasificación estructural de los aminoglucósidos	56
b) Estructura química	57
c) Mecanismos de acción	58
d) Mecanismos de resistencia	58
e) Espectro antibacteriano	59
f) Farmacocinética	60
g) Efectos indeseables	61

h) Incompatibilidad e interacciones	62
i) Usos clínicos	62
Conclusiones	65
Glosario	66
Bibliografía	67

INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos son sustancias empleadas en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

Estos compuestos son equivalentes a los agentes quimioterapicos, que son las sustancias químicas usadas en terapéutica antiinfecciosa.

ambas drogas farmacológicas se dividen en dos grupos.

1. Las que se obtienen de las sustancias químicas (sulfonamidas).
2. Los compuestos químicos que se producen en forma natural o semisintética llamados antibióticos.

Hay compuestos que destruyen o dañan a un número determinado de organismos, esto es conocido como espectro, entendiéndose por ésto, reducido cuando son pocos los microorganismos susceptibles a dicho compuesto y espectro amplio cuando el fármaco tiene acción sobre un número mayor de gérmenes. Estos también pueden ser bactericidas cuando cumplen con la función de destrucción o muerte, bacteriostático cuando inhiben el desarrollo del microorganismo sin producirle la muerte.

El presente trabajo presentará la información necesaria para cubrir los conocimientos que deriven de esta rama de la odontología, así como también los efectos principales colaterales o tóxicos, contraindicaciones, indicaciones, que traen como consecuencia el uso de los antibióticos facilitando la elección del mismo, con un fin terapéutico adecuado que nos traerá como consecuencia un resultado satisfactorio.

1. ANTECEDENTES HISTORICOS.

Se debe al gran Pasteur el mérito de la primera observación sobre antibiosis.

En el año de 1887 los grandes científicos franceses habían notado que los bacilos del carbunco vivían y se multiplicaban perfectamente bien en la orina cuando ésta estaba infectada por otros microbios, los bacilos del carbunco no se adaptaban a la misma y dejaban de multiplicarse. Ésta fue la primera observación de antibiosis (1)

Para comprender a fondo la esencia íntima de antibiosis es preciso referirse a la naturaleza. En el aire, en el agua y especialmente en el suelo existen numerosos microorganismos y se establecen formas de asociación o convivencia vital, que pueden ser:

- 1o. De simbiosis, cuando entre dos o más especies que conviven se establecen relaciones de mutua ayuda
- 2o. De inquilinismo, cuando las dos o más especies microbianas convivientes no se ayudan. Pero tampoco se combaten. Ésta "vida social" microbiana es, no obstante, más teórica que real.
- 3o. De antagonismo vital, cuando entre las especies microbianas convivientes se establece un estado de guerra, y una especie es posible únicamente con la muerte o, por lo menos, con la vida dificultosa de las especies convivientes.(1)

De las tres formas de vida microbiana asociada, esta última es la más frecuente.(1)

Según Radaelli, también la infección es en el fondo un estado de antibiosis, de antagonismo vital, en cuanto los microbios patógenos que intentan vivir y multiplicarse en el organismo humano infectado lo hacen a expensas del daño de las células orgánicas que se lesionan y destruyen por las toxinas microbianas; así mismo las células orgánicas atacadas se defienden a su vez agrediendo a los microbios patógenos mediante sustancias antibióticas segregadas por las mismas células. (2)

La penicilina fue descubierta por el inglés Sir Alexander Fleming en el año de 1929 e introducida en la terapéutica en 1941, se extrae del cultivo del hongo

Penicillium Notatum, aunque puede también producirse sintéticamente. Existe una gran diferencia entre la primitiva penicilina hasta los modernos preparados actuales sintéticos, tanto en su eficacia como en la forma de administración y espectro de acción (3)

La estreptomizina fue descubierta por el americano Waksman con sus colaboradores Bugie y Schats en 1944, se extrae del cultivo del hongo *streptomyces griseus*, tiene una acción bacteriostática tanto para los gérmenes grampositivos como gramnegativos, aunque es más activa frente a estos últimos. Los gérmenes más sensibles son el colibacilo, el bacilo de Pfeiffer, el de Friedländer, las brucelas, el bacilo de la peste y el bacilo de Koch (2)

El cloranfenicol fue descubierto por el americano Burkholder y colaboradores en 1947 a partir del *streptomyces venezuelae*, desde 1948 se prepara sintéticamente. El espectro de acción de la cloranfenicolina es muy amplio, siendo activa contra los cocos y bacilos grampositivos y gramnegativos y las rickettsias (2)

Las tetraciclina son antibióticos bacteriostáticos que actúan interfiriendo el metabolismo proteico de las bacterias. El grupo de las tetraciclina está formado por los antibióticos aureomicina o clortetraciclina, descubierto a finales de 1948 por el norteamericano Benjamin Minge Duggar a partir del cultivo del hongo *streptomyces aureofaciens*. La tetraciclina tiene un espectro de acción muy amplio, abarcando a casi todos los gérmenes gram positivos y gram negativos, las rickettsias y los grandes virus. La mayor parte de los estafilococos son resistentes a las tetraciclina, así como también algunos estreptococos (4)

Las cefalosporinas constituyen un grupo de antibióticos irrupidos en el decenio 1960-70 de una efectividad extraordinaria y con espectro de acción muy amplio y muy pocas acciones secundarias, producidas por el hongo *cephalosporium acremonium* (4)

El antibiótico eritromicina se obtuvo por primera vez en 1952 a partir de una cepa de *streptomyces erythreus*, según la concentración empleada y la naturaleza del microorganismo a tratar la eritromicina puede actuar como bactericida o bacteriostático (2)

2. GENERALIDADES DE LOS ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por un microorganismo y desarrolla una actividad antimicrobiana. Su origen puede ser: a) natural o biológico, cuando se obtiene de cultivos de microorganismos que pueden ser hongos (*Penicillium*, *Cephalosporium*, *Micromonospora*) o bacterias (*Bacillus*, *Streptomyces*, *Chromobacterium*) b) Semisintéticos, cuando a partir de un núcleo básico de un agente obtenido de forma natural, se modifican algunas de sus características químicas para mejorar sus propiedades, ya sea aumentar su actividad, ampliar su espectro de acción, facilitar su administración, o disminuir los efectos indeseables (5)

Para entender la farmacología de los antibióticos, se deben de entender los siguientes términos básicos. (3)

Espectro antibacteriano. Se refiere a la amplitud de la actividad de un compuesto. Un antibacteriano de amplio espectro inhibe una gran variedad de microorganismos incluyendo bacterias grampositivas y gramnegativas (2)

Actividad antimicrobiana o bacteriostática de un agente terapéutico se expresa usualmente como la menor concentración (CIM) a la cual el compuesto inhibe la multiplicación del microorganismo sensible (2)

La CIM es la menor concentración de antibiótico que inhibe el desarrollo de una siembra estándar de microorganismos.(3)

Actividad bactericida. Se refiere a la capacidad para matar a microorganismos, expresada como concentración bactericida mínima (CBM) o concentración letal mínima (CLM) la cual requiere para su determinación, técnicas más complejas que los métodos de caja de petri o por dilución en tubo empleado para establecer la CIM(2)

Otros dos conceptos importantes son el sinergismo y el antagonismo antibiótico. Los antibióticos bactericidas tienen efectos aditivos y pueden ser sinérgicos. Los antibióticos bacteriostáticos nunca actúan sinérgicamente y pueden neutralizar el efecto de los antibióticos bactericidas. (4)

En cambio, si dos antibióticos en combinación como penicilina y estreptomina ejercen una mayor actividad bactericida *in vitro* con relación a cualquiera de ellos por separado, como sucede en el caso del *treptococcus fecalis*, se dice que existe sinergismo. (2)

Resistencia Los microorganismos a veces son resistentes o no se ven afectados por un antibiótico, la resistencia puede ser:

1. Natural, esto es, que está presente antes de contacto con la droga.
2. Adquirida, se desarrolla durante la exposición de la droga. (1)

2.1 Clasificación de los antibióticos

En general los agentes antimicrobianos se clasifican de acuerdo con su estructura química, su mecanismo de acción, su efecto bacteriostático o bactericida o su espectro de actividad (6)

2.1.1 Clasificación química.

Esta suele ser la más empleada y de acuerdo con ella existen los siguientes grupos: Aminoglucósidos, β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monolactámicos, y los inhibidores de la β -lactamasa), cloranfenicol, tetraciclina, entre otros (7)

2.1.2 Mecanismos de acción.

De acuerdo con su mecanismo bioquímico de acción se pueden clasificar en los siguientes grupos:

Inhibición de la síntesis de la pared celular

Forma parte de este grupo los antibióticos β -lactámicos (penicilina y cefalosporina), las bacitracina, la cicloserina y la vancomicina.

Todas las células vivas tienen membranas celulares o membranas plasmáticas que son imprescindibles para su integridad funcional. Los agentes que afectan la membrana celular bacteriana probablemente también lo harán con las membranas celulares de las células del huésped. Sin embargo, las bacterias tienen, a parte de la membrana celular, una pared celular externa rígida. La

razón de la existencia de esta pared es que las células bacterianas tienen una presión osmótica interior mayor (1)

Cabe señalar que la presión interna de estas células procariotas es de 3 a 5 veces mayor en las bacterias grampositivas que en las gramnegativas.

La lesión de la pared celular o la inhibición de su formación, puede conducir a la lisis de la célula (1)

La pared celular contiene un polímero complejo especial de naturaleza mucopolisacárida llamado "peptidoglicano" o mureína, que está formado por polisacáridos y un polipeptido con un elevado grado de entrecruzamiento. Los polisacáridos contienen normalmente los aminoazúcares N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico. Este último solo se halla en las bacterias. A estos aminoazúcares se encuentran unidas cadenas peptídicas cortas. La rigidez final de la pared celular la proporciona el entrecruzamiento de las cadenas peptídicas como consecuencia de reacciones de "transpeptidación" que llevan a cabo diferentes enzimas. Esta capa de peptidoglicano es mucho más ancha en la pared celular de las células grampositivas que las de gramnegativas, probablemente por que en las primeras la presión osmótica endocelular es mayor (1)

La síntesis de la pared tiene lugar en tres fases

En la primera se sintetiza el monómero, en la segunda se transfiere a la mureína mediante un fosfolípido que lo transporta y se ensambla en la macromolécula y en la tercera se forman ligaduras cruzadas que confieren rigidez al total de la pared (1)

Alteración de la función de la membrana celular

Actúan por este mecanismo: las polimixinas y los antibióticos y quimioterápicos, antifúngicos, anfotericina B, nistatina e imidazoles.

La membrana celular constituye una barrera selectiva de la permeabilidad y lleva a cabo funciones de transporte activo que tienen como fin mantener bajo control la composición interna de la célula. Si la integridad funcional de esta membrana se altera, los iones y macromoléculas se escapan y la célula se lesiona y muere. (2)

El empleo de agentes que afectan a la membrana celular en la terapéutica antifélica se debe al hecho de que las membranas celulares de determinadas células y hongos se alteran con más facilidad que las membranas celulares de los animales, lo cual permite una actividad quimioterápica relativamente selectiva. (1)

Inhibición de la síntesis proteica

Un numeroso grupo de antibacterianos que incluye aminoglucosidos, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos y lincosamidas ejerce su efecto antibacteriano inhibiendo la síntesis proteica en los organismos sensibles. Esta síntesis tiene lugar gracias a la traducción de la información genética codificada en el ARNm. La síntesis se realiza en los ribosomas en tres etapas: 1. Iniciación, 2. Elongación, que comprende tres fases: reconocimiento, transferencia y translocación y 3. Terminación (2)

En general, los antimicrobianos que inhiben la síntesis proteica tienen un efecto bacteriostático, a excepción de los aminoglucosidos, que son bactericidas, quizá a través de otras acciones añadidas sobre la membrana (4)

Inhibición de la síntesis o función de los ácidos nucleicos.

Existen tres posibles mecanismos por lo que los antimicrobianos pueden modificar la síntesis o función de los ácidos nucleicos: 1. Interfiriendo la replicación del ADN; 2. Impidiendo la transcripción; 3. Inhibiendo la síntesis de metabolitos esenciales. A través del primero de estos mecanismos actúan las quinolonas, ya que inhiben la enzima ADN-girasa.

Los fármacos que impiden la transcripción, como la rifampicina y la actinomicina, inhiben la ARN-polimerasa. La primera se fija en la subunidad B de la enzima impidiendo la formación de esta enzima y del complejo que inicia la transcripción, mientras que la actinomicina D bloquea la progresión de la ARN-polimerasa en cualquier fase.

La síntesis de los ácidos nucleicos se interrumpe cuando se bloquea la formación de las bases puricas y pirimidicas. El ácido fólico actúa como coenzima para transferencia de unidades monocarbonadas de una molécula a otra, un paso necesario para la síntesis de timidina y otros nucleótidos.

Las diaminopirimidinas (trimetoprim, pirimetamina, metotrexato) inhiben la dihidrofolico-reductasa, impidiendo el paso del ácido fólico a ácido fólico, paso necesario para la síntesis de bases puricas y pirimidicas tanto en las bacterias como en los mamíferos. (4)

2.1.3 Efecto bacteriostático o bactericida

Los antimicrobianos bacteriostáticos son aquellos que, a las concentraciones que se alcanzan en el suero o los tejidos, inhiben el crecimiento y la multiplicación bacterianos, pero permaneciendo viables a las bacterias de forma que al retirar el antimicrobiano los microorganismos pueden multiplicarse de nuevo. Se incluyen dentro de este grupo cloranfenicol, lincosamidas, macrólidos, sulfamidas, tetraciclinas o trimetoprim

Se definen como bactericidas los que producen la lisis de las bacterias, con efectos irreversibles.

Dentro de este grupo están: aminoglucosidos, β -lactámicos, fosfomicina, nitrofurantoinas, polipeptidos, quinolonas, rifampicina y vancomicina. (5)

2.1.4. Espectro de actividad.

El número de clases o especies de microorganismos sobre los que puede actuar un antimicrobiano se conoce como espectro de actividad. Por ejemplo, puede actuar sobre bacterias, hongos o protozoos, o más de uno de ellos, o sobre muchas especies bacterianas (espectro amplio), un número limitado (espectro intermedio) o sobre una sola o unas pocas (espectro reducido). La mayor parte de los antibacterianos son de espectro intermedio, de amplio espectro se puede definir a las tetraciclinas, cloranfenicol y algunos β -lactámicos y de espectro reducido a los antimicrobacterianos como la isoniazida, que actúa solamente frente al M. Tuberculosis. Sin embargo se debe señalar que el concepto de amplio espectro puede ser equivoco cuando se emplea como sinónimo de mejor, ya que en principio debe ser de elección el antimicrobiano de espectro más específico sobre el patógeno causal.

Además, los productos de una misma familia tienen idéntico mecanismo de acción, un espectro parecido y los mismos efectos indeseables. (3)

3. AGENTES ANTIMICROBIANOS

3.1 SULFONAMIDAS (quimioterápicos)

Sulfonamidas fueron los primeros agentes quimioterapéuticos efectivos que se emplearon sistemáticamente para la prevención y la cura de las infecciones bacterianas en el hombre (4)

Aunque el advenimiento de los antibióticos ha disminuido la utilidad de las sulfonamidas las mismas siguen ocupando un lugar importante aunque relativamente pequeño en el arsenal terapéutico del médico, la introducción a mediados de la década de 1970 de la combinación de trimetoprima y sulfametaxazol ha determinado un aumento del uso de las sulfonamidas para el tratamiento de las infecciones microbianas específicas. (4)

Domagk en 1935 describe la acción quimioterápica de un colorante azoico sintético: azosulfamida o prontosil rojo (4)

a) Propiedades químicas

Se presenta como un polvo blanco o amarillento, cristalino, inodoro, amargo, poco soluble en agua y algo más en alcohol o acetona, las sales sódicas son hidrosolubles, los polvos son estables incluso a una temperatura alta. Su fórmula general corresponde a la de una paraaminobencenosulfona. (1)



Relación estructura actividad. Todos los derivados activos tienen en común el núcleo para-aminobenceno-sulfonilurea, modificado por distintos radicales: El grupo amina (R1) es esencial para la actividad antibacteriana es imprescindible su restitución en el organismo para que la sulfamida conserve sus propiedades farmacológicas. (1)

El grupo sulfonamida no es imprescindible para la acción bacteriostática y puede sustituirse por otros radicales. Las sustituciones realizadas en R₂ pueden ser de dos tipos: (1)

Grupos aromáticos heterocíclicos: aumentan la potencia antibacteriana.

Otros radicales (amídina, acetilaciones) inducen cambios físico-químicos que pueden alterar la velocidad de la solubilidad en la absorción. (1)

Los radicales a nivel del anillo benzénico dan lugar a compuestos generalmente inactivos. (1)

Trimetoprim: Es un polvo blanco, cristalino, cremoso, amargo, ligeramente básico y poco soluble en agua, aunque el lactato sí presenta buena solubilidad. Su estructura química corresponde a una 2-4 diaminopirimidina (4)

b) Clasificación de las sulfamidas.

Absorbibles por vía oral

Se administran por vía bucal y ejercen su efecto a nivel sistémico. Comprenden el grupo más numeroso de sulfamidas y, a su vez se subdividen según su vida media: (3)

Hemivida menor a 6 horas (rápidas)

Sulfisoxazol

Sulfatiazol

Sulfapiridina

Sulfametazina

Sulfatiourea

Sulfadimetina

Hemivida 11-18 horas (semiretardadas)

Sulfamoxol

Sulfametoxazol

Sulfadiazina

Sulfasomizol

Sulfapiridazol

Sulfamerazina
Hemivida 24-60 horas (retardada)
Sulfadimetoxina
Sulfametoxidiazina
Sulfametoxipiridiazina

No absorbibles por vía oral

Por su constitución química, que impide su absorción en el tracto gastrointestinal, se utilizan fundamentalmente en el tratamiento de infecciones del aparato digestivo. (3)

Ftalilsulfatrazol
Salazopirina
Succinilsulfatrazol
Ftalilsulfacetamida
Sulfaguanidina
Sulfaguanol
De uso tópico

Sulfamidas empleadas básicamente en el tratamiento de afecciones dermatológicas y, frecuentemente, en la prevención de infecciones en lesiones producidas por quemaduras. (3)

Sulfacetamida
Sulfadacina argéntica
Sulfamilon.

c) Propiedades farmacológicas, preparados y dosis de las sulfamidas

Las sulfonamidas pueden clasificarse en cuatro grupos sobre la base de la rapidez con que se absorben y excretan:

1. Agentes de absorción y excreción rápida, como sulfisoxazol y sulfadizina.
2. Agentes que se absorben muy poco administrados por vía oral y que por ende son activos en la luz intestinal, como la sulfasalazina

3. Sulfonamidas empleadas principalmente para uso tóxico, como sulfacetamida, mafenida y sulfadiazina argénica. (4)

Sulfonamidas de absorción y eliminación rápida

Sulfisoxazol. Los primeros estudios del sulfisoxazol establecieron que era una sulfonamida de absorción y excreción rápida, de excelente actividad antibacteriana (igual que la sulfadiazina). Como su gran solubilidad elimina gran parte de la toxicidad renal inherente al uso de las primeras sulfonamidas, ha remplazado prácticamente a los siguientes menos solubles. Por eso el sulfisoxazol debe considerarse como el prototipo de este grupo. (4)

El sulfisoxazol está muy ligado a las proteínas plasmáticas, y esto puede explicar que la concentración plasmática después de una dosis dada sea por lo menos el doble que la de la sulfadiazina. Después de una dosis oral de 2 a 4 g concentraciones plasmáticas máximas de 110 a 250 mg/ml se encuentran en 2 a 4 horas. Las formas libre y acetilada de la droga son mucho más solubles en orina con valores clínicos de pH que las formas correspondientes de sulfadiazina. Del 28 al 35% del sulfisoxazol sanguíneo, y alrededor del 30% del urinario, están en forma acetilada. Aproximadamente 95% de una sola dosis se excreta por el riñón en 24 horas. Las concentraciones de la droga en la orina son entonces mucho más altas que las sanguíneas y pueden ser bactericidas: la concentración en el líquido cefalorraquídeo es término medio la tercera parte de la sanguínea. (4)

La dosis oral diaria recomendada de sulfisoxazol para niños es de 150 mg/kg de peso corporal, la mitad se administra inicialmente, y luego un sexto de la dosis diaria cada 4 horas. La dosis oral para adultos es de 2 a 4 iniciales, seguido de 1 g. cada 4-6 horas. La dosis parenteral para adulto y niños es de 100 mg/kg por día, divididos en tres o cuatro porciones. (4)

Menos del 0.1% de los pacientes que reciben sulfisoxazol presentan reacciones tóxicas serias. Los efectos desfavorables producidos por este agente son similares a los que siguen a la administración de otras sulfonamidas. Debido a su solubilidad relativamente grande en la orina en comparación con la sulfadiazina, el sulfisoxazol produce pocas veces hematuria o cristales (0.2 a 0.3%) y el riesgo de anuria es muy pequeño. A pesar de ello, es aconsejable

que los pacientes que ingieren esta droga beban una cantidad adecuada de agua. El sulfisoxazol y todas las sulfonamidas que se absorben deben usarse con precaución en los pacientes con deterioro de la función renal. Como todas las demás sulfonamidas, el sulfisoxazol puede producir reacciones de hipersensibilidad, algunas de ellas potencialmente letales. El sulfisoxazol se prefiere actualmente a otras sulfonamidas en opinión de casi todos los clínicos, cuando está indicada una sulfonamida de absorción y excreción rápida. (1)

Preparados.

El sulfisoxazol se vende en tabletas de 500 mg. para uso oral. El sulfisoxazol diolamina se vende en solución al 4% o pomada preprada para uso tópico en el ojo; la misma sal se vende para inyección parenteral. La administración intravenosa requiere soluciones diluidas de la droga en forma lente. El acetil sulfisoxazol es insípido y por eso se prefiere para uso oral en niños; se vende en jarabe de sabor agradable y en suspensión pediátrica. (3)

Sulfametoxazol.

El sulfametoxazol (Gantanol) es un análogo cercano del sulfisoxazol, pero su índice de absorción entérica y excreción urinaria es más lento. Se emplea para infecciones sistémicas y del tracto urinario. Deben tomarse precauciones para evitar la cristalluria por sulfametoxazol debido al alto porcentaje de la forma acetilada relativamente insolubles de la droga en la orina. el sulfametoxazol se vende para uso oral en tabletas de 500 mg y 1 g. y en suspensión. La dosis de sulfametoxazol para niños son 50 a 60 mg/kg iniciales y luego 25 a 30 mg/kg de mañana y de tarde. (4)

Sulfadiazina.

La sulfadiazina administrada por vía oral se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal, y las concentraciones sanguíneas máximas se alcanzan en 3 a 6 horas después de una sola dosis. Luego de una dosis oral de 3g. Al rededor del 55% la droga se liga a la proteína plasmática en concentraciones de 100 mg/ml. cuando los niveles de ésta son normales. La sulfadiazina se excreta fácilmente por el riñón en forma libre y acetilada, primero con rapidez y después más lentamente, durante 2 o 3 días. Puede

detectarse en la orina 30 minutos después de su ingestión oral, aproximadamente el 15 a 40% de la sulfadiazina excretada está en la forma acetilada. Esta forma de la droga se excreta más fácilmente que la fracción libre, y la administración de álcali acelera la depuración metabólica renal de ambas formas disminuyendo más aun su reabsorción tubular. (4)

En los adultos tratados con sulfadiazina, la dosis inicial de administración oral es de 2 a 4 g. por día en 3 a 6 dosis divididas. En niños mayores de 2 meses deben recibir la mitad de la dosis diaria calculada para iniciar el tratamiento y después 65 a 150 mg/kg (hasta un máximo de 6 g) (4)

Preparados

La sulfadiazina se expende en tabletas que contienen generalmente 500 mg. de la droga. (4)

Sulfacitina

La sulfacitina es una sulfonamida de excreción rápida para el tratamiento oral de las infecciones agudas del tracto urinario. La vida media plasmática es más corta que la del sulfisoxazol. Las concentraciones sanguíneas son menores que las de sulfisoxazol, y este agente debe usarse únicamente para el tratamiento de infecciones de las vías urinarias. Debe administrarse una dosis de carga de 500 mg. seguida de 250 mg. cuatro veces al día. La sulfacitina se vende en tabletas que contienen 250 a 500 mg. (4)

Sulfonamidas poco absorbibles.

La sulfasalazina

Se absorbe muy poco a nivel del tracto gastrointestinal. La sulfasalazina se usa en el tratamiento de la colitis ulcerosa y en enteritis regional. Aunque se produce mejoría de la colitis ulcerosa, hay recaídas en un tercio de los pacientes que muestran respuesta inicial satisfactoria.

La droga se emplea también como primer enfoque de tratamiento de casos relativamente leves de enteritis regional y *colitis granulomatosa*. (3)

La sulfasalazina se descompone en el intestino en sulfapiridina, que se absorbe y eventualmente se excreta por la orina. Las reacciones tóxicas incluyen la anemia con cuerpos de Heinz, náuseas, fiebre, artralgias y eritemas se observan hasta en un 20% de los pacientes tratados con la droga. La desensibilización ha sido efectiva. La dosis usual es de 1 a 3 g. No existen indicios de que el compuesto altere la microflora intestinal de los sujetos con colitis ulcerosa. La sulfasalazina se encuentra disponible en tabletas de 500 mg. y en forma de suspensión (250 mg/5 ml) (4)

Sulfonamidas para uso tópico

Las sulfacetamida

La sulfacetamida es el derivado N1 acetil sustituido de la sulfamilamida. Su hidrosolubilidad es aproximadamente 90 veces mayor que la de la sulfadiazina. Aunque este agente ya no se usa en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, soluciones de la sal de sodio de la droga se emplean en el tratamiento de infecciones oftálmicas. Aunque el uso de sulfonamida tópica no es aconsejable en general por su falta de eficacia y alto riesgo de sensibilización, la sulfacetamida posee algunas ventajas. Las concentraciones acuosas muy elevadas no son irritantes para los delicados tejidos del ojo y son efectivas contra los microorganismos susceptibles. Una solución al 30% de la sal de sodio tiene un pH de 7,4 en tanto que las soluciones de sales sódicas de otras sulfonamidas son muy alcalinas. La droga penetra en los líquidos y tejidos oculares en gran concentración. Las reacciones de sensibilidad a la sulfacetamida son raras, pero la droga no debe usarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfamidas (4)

La dosis habitual de solución de sulfacetamida sódica aplicada tópicamente al ojo es 1 o 2 gotas de una solución al 10 a 30% cada dos horas para las infecciones severas, y la misma cantidad tres o cuatro veces por día para las afecciones crónicas. Puede usarse una pomada oftálmica en lugar de la solución, siempre que no haya herida en la cornea (4)

Preparados

La sulfacetamida sódica se vende únicamente para aplicación tópica ocular, en solución oftálmica y en pomada oftálmica. (6)

La sulfasalazina se descompone en el intestino en sulfapiridina, que se absorbe y eventualmente se excreta por la orina. Las reacciones tóxicas incluyen la anemia con cuerpos de Heinz, náuseas, fiebre, artralgias y eritemas se observan hasta en un 20% de los pacientes tratados con la droga la desensibilización ha sido efectiva. La dosis usual es de 1 a 3 g. No existen indicios de que el compuesto altere la microflora intestinal de los sujetos con colitis ulcerosa. La sulfasalazina se encuentra disponible en tabletas de 500 mg. y en forma de suspensión (250 mg/5 ml). (4)

Sulfonamidas para uso tópico

Las sulfacetamida

La sulfacaetamida es el derivado NH acetil sustituido de la sulfanilamida. Su hidrosolubilidad es aproximadamente 90 veces mayor que la de la sulfadiazina. Aunque este agente ya no se usa en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, soluciones de la sal de sodio de la droga se emplean en el tratamiento de infecciones oftálmicas. Aunque el uso de sulfonamida tópica no es aconsejable en general por su falta de eficacia y alto riesgo de sensibilización, la sulfacetamida posee algunas ventajas. Las concentraciones acuosas muy elevadas no son irritantes para los delicados tejidos del ojo y son efectivas contra los microorganismos susceptibles. Una solución al 30% de la sal de sodio tiene un pH de 7.4 en tanto que las soluciones de sales sódicas de otras sulfonamidas son muy alcalinas. la droga penetra en los líquidos y tejidos oculares en gran concentración. Las reacciones de sensibilidad a la sulfacetamida son raras, pero la droga no debe usarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfamidas. (4)

La dosis habitual de solución de sulfacetamida sódica aplicada tópicamente al ojo es 1 o 2 gotas de una solución al 10 a 30% cada dos horas para las infecciones severas, y la misma cantidad tres o cuatro veces por día para las afecciones crónicas. Puede usarse una pomada oftálmica en lugar de la solución, siempre que no haya herida en la cornea. (4)

Preparados

La sulfacetamida sódica se vende únicamente para aplicación tópica ocular, en solución oftálmica y en pomada oftálmica. (6)

Por un mecanismo similar al trimetoprim cuya semejanza con el anillo pteridina del ácido dihidrofólico compite por la unión con la enzima dihidrofolato reductasa bloqueando el paso del ácido dihidrofólico a su forma metabólicamente activa. (9)

Las acciones de la sulfamida y el trimetoprim son específicas sobre bacterias capaces de sintetizar el ácido fólico. Las células eucarióticas no son capaces de sintetizar el ácido fólico aunque si realizan el paso metabólico del ácido dehidrofólico al ácido tetrahidrofólico, por lo tanto son resistentes a las sulfonamidas. El trimetoprim muestra afinidad por la dihidrofolato-reductasa de las bacterias por lo que no afecta en grado importante los órganos superiores. (9)

El aumento de la concentración del PABA desplaza los fármacos de su unión y es capaz de revertir en parte el bloqueo. Este problema se minimiza con el bloqueo secuencial de cadena cuando se administran conjuntamente trimetoprim y sulfamidas. La presencia en el medio de ácido fólico puede antagonizar el efecto bacteriostático de las sulfamidas, del trimetoprim y de la combinación trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) (9)

f) Espectro antibacteriano

Sulfamidas

Ejercen efecto bacteriostático in vitro, la integridad de las defensas del huésped es impredecible, su espectro abarca una amplia variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos. (9)

GRAMPOSITIVOS	GRAMNEGATIVOS	HONGOS	PROTOZOOS
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Actinomyces</i>	<i>Plasmodium</i>
<i>Staphylococcus</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Nocardia</i>	<i>malariae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Histoplasma</i>	<i>Toxoplasma</i>
<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Haemophilus dicreya</i>		<i>Gonda</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Brucella</i>		<i>Neumocystis</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Yersinia pestis</i>		<i>carinii</i>

Trimetoprim es bacteriostático, aunque su espectro es algo más reducido.

GRAMPOSITIVOS

Stafilococcus aureus
Streptococcus pyogenes
Streptococcus pneumoniae
Corynebacterium diphtheriae

GRAMNEGATIVOS

Haemophilus influenzae
Brucella
Yersinia enterocolitica
Escherichia coli
Klebsiella
Salmonella
Shigella
Proteus
Vibrio cholerae
Pasteurella multocida

g) Farmacocinética

Absorción

Excepto las sulfonamidas especialmente destinadas a ejercer efectos locales en el intestino, esta clase de drogas se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal entre el 70 y 100% de la dosis oral se absorbe, y se puede encontrar sulfonamida en la orina a los 30 minutos de su ingestión. El intestino delgado es el principal sitio de absorción, pero parte de la droga se absorbe en el estómago. la absorción desde otros sitios como la vagina, el tracto respiratorio o la piel abrasionada es variable e insegura, pero puede entrar en el organismo una cantidad suficiente para causar reacciones tóxicas en personas susceptibles o para producir sensibilización. (4)

Distribución

Las sulfonamidas como el trimetoprim circulan unidos a proteínas plasmáticas generalmente albumina, se distribuye por los tejidos de un modo bastante uniforme, atraviesan la barrera hematoencefálica y placentaria, alcanzan concentraciones en sangre fetal capaces de inducción tanto efectos terapéuticos como tóxicos. Las sulfonamidas alcanzan concentraciones elevadas en líquido

pleural, sinovial, peritonía, prostático y humor acuoso. Las sulfonamidas se encuentran en forma libre y por lo tanto son terapéuticamente activas. (4)

La velocidad de la distribución del trimetoprim es más baja que la de la sulfametoxazol, al ser más liposoluble se conserva más en los tejidos y alcanzan más tarde el equilibrio (4)

Excreción

Las sulfonamidas se eliminan del organismo en parte como tales y en parte como productos metabólicos. La mayor fracción se excreta por la orina y la vida media de las sulfonamidas en el organismo depende entonces de la función renal. Pequeñas cantidades se eliminan por heces fecales y por bilis, la leche y otras secreciones. (4)

Eliminación renal

Cada sulfonamida libre y acetilada es procesada por el riñón en forma característica. en todos los casos la filtración glomerular es un factor importante. Grados variables de reabsorción tubular se producen para casi todas las sulfonamidas, aunque la sulfacetamida no se absorba apreciablemente. La secreción tubular también desempeña un papel en algunos casos, marcados índices de excreción renal que explican la duración de la acción de las diferentes sulfamidas, mencionada para cada droga individual como generalización, el índice de excreción de las sulfonamidas aumenta cuando se pKa-disminuye. (4)

h) Toxicidad y efectos secundarios

Los efectos no suelen revestir gravedad y no obligan a interrumpir el tratamiento. Las reacciones alérgicas suelen limitarse a manifestaciones cutáneas y tampoco es infrecuente la fiebre. Manifestaciones más graves, la enfermedad del suero, aparece con poca frecuencia y sólo en tratamientos prolongados.(6)

La nefrototoxicidad se debe fundamentalmente a la precipitación en riñón de las sulfamidas con aparición de cristaluria. Las sulfamidas más utilizadas poseen

una buena solubilidad y este problema es cada vez menos importante. La aparición de alteraciones hematológicas es rara, pero puede ser grave si no se detecta pronto, hay que realizar siempre controles hematológicos periódicos cuando los tratamientos son prolongados. (6)

i) Indicaciones terapéuticas

Sulfamidas.

Nocardosis, linfogranuloma venéreo, profilaxis, fiebre reumática, infecciones locales, quemaduras, colitis ulcerosa, dermatitis herpetiforme, infecciones urinarias, infecciones meningéas, toxoplasmosis (9)

Trimetoprim

Infecciones urinarias, paludismo. (9)

Tmp-smx

Infecciones urinarias, prostatitis, bronquitis aguda y crónica, infecciones entéricas, infecciones pneumocystis carinii, profilaxis neutropenias, gonococias. (9)

j) Contraindicaciones

Las sulfamidas o la asociación TMP-SMX están contraindicadas, o deben administrarse con precaución, en los siguientes casos:(6)

Hipersensibilidad.

Embarazo: fundamentalmente en las primeras semanas y en las dos últimas semanas de gestación.

Insuficiencia hepática, deben utilizarse con precaución en niños y en pacientes con insuficiencia renal o con déficit de ácido fólico.(6)

una buena solubilidad y este problema es cada vez menos importante. La aparición de alteraciones hematológicas es rara, pero puede ser grave si no se detecta pronto, hay que realizar siempre controles hematológicos periódicos cuando los tratamientos son prolongados. (6)

i) Indicaciones terapéuticas

Sulfamidas.

Nocardosis, linfogranuloma venéreo, profilaxis, fiebre reumática, infecciones locales, quemaduras, colitis ulcerosa, dermatitis herpetiforme, infecciones urinarias, infecciones meningéas, toxoplasmosis. (9)

Trimetoprim

Infecciones urinarias, paludismo. (9)

Tmp-smx

Infecciones urinarias, prostatitis, bronquitis aguda y crónica, infecciones entéricas, infecciones pneumocystis carinii, profilaxis neutropenias, gonococias. (9)

j) Contraindicaciones

Las sulfamidas o la asociación TMP-SMX están contraindicadas, o deben administrarse con precaución, en los siguientes casos:(6)

Hipersensibilidad.

Embarazo: fundamentalmente en las primeras semanas y en las dos últimas semanas de gestación.

Insuficiencia hepática, deben utilizarse con precaución en niños y en pacientes con insuficiencia renal o con déficit de ácido fólico.(6)

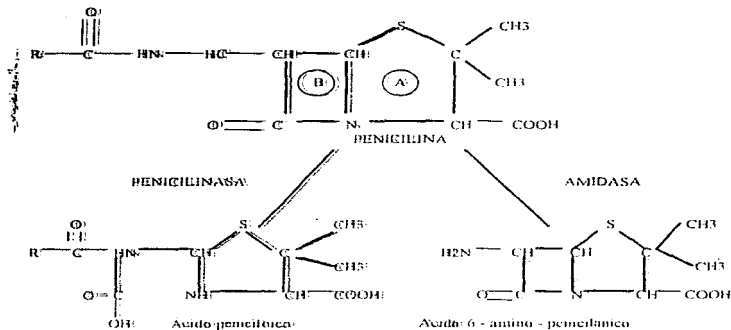
3.2 PENICILINAS

Descubierta por el Sir. Alexander Fleming en 1928, siendo hasta 1940 cuando comienza ser utilizada como antibiótico, de manera principal son activas contra las bacterias grampositivas, pero sus espectros de cobertura varían un poco. (5)

La penicilina es el medicamento más apropiado para tratar infecciones dentales. Los principales géneros contra los que se utilizan las penicilinas son *Neisseria* (incluyendo gonococos), *Staphylococcus*, *Streptococcus* (incluyendo neumococos), *Corynebacterium* (incluido el bacilo diftérico), *Bacillus* (es decir, *B. anthracis*), *Clostridium* (incluyendo los microorganismos que causan la gangrena gaseosa y el tétanos), *Actinomyces*, y *Treponema* (inclusive la espiroqueta de la sífilis), *Neisseria* son microorganismos gramnegativos; el resto son grampositivos. (8)

a) Estructura química de las penicilinas

Todas las penicilinas tienen una estructura básica similar. Consta de un anillo triazolídínico y un anillo β -lactámico al cual va unida una cadena lateral R. Este núcleo es la base fundamental de su actividad farmacológica. Los distintos sustitutos de la cadena lateral han dado lugar a las diferentes penicilinas, mejorando algunas de sus características. La nomenclatura es muy amplia debido a la gran cantidad de sustancias que se han logrado sintetizar a partir del ácido 6-amino-penicilánico adicionando distintos radicales en las cadenas laterales. (8)



Estrepto-básica de la penicilina, ácido-amino-penicilico y ácido penicilico. A) anillo tiazolidínico. B) anillo β -lactámico.

b) Clasificación de las penicilinas.

Penicilinas naturales.

Penicilina G
Penicilina V

Penicilinas semisintéticas.

Análogos de penicilina G:
Azidoecilina
Clometocilina

Análogos de Penicilina V:

Fenetacilina
Fenbenicilina
Propicilina

Penicilinasas resistente:

- Meticilina
- Nafcilina
- Pirazocilina
- Temocilina
- Quinacilina

Resistentes a ácidos y penicilinasas:

- Oxacilina
- Cloxacilina
- Dicloxacilina
- Flucloxacilina

Penicilinas de amplio espectro

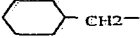
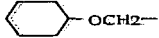
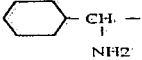
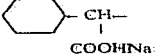
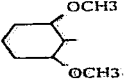
Activas frente a *Pseudomonas aeruginosa*

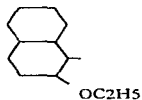
- Amoxicilina
- Ampicilina y derivados
 - Hetacilina
 - Metampicilina
 - Pivampicilina
 - Talampicilina
 - Bacampicilina
- Cielacilina
- Epicilina
- Mecilinama y derivados
 - Pivmecilinama
 - Vacmecilinama

Activas frente a *Pseudomonas aeruginosa*

- Azlocilina
- Carbenicilina y derivados
 - Carindacilina
 - Carfecilina
- Mezlocilina

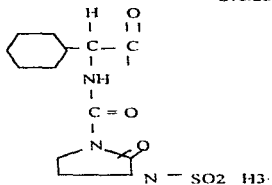
Según su estructura química, las penicilinas se clasifican en:

CADENA LATERAL	NOMBRE QUÍMICO	NOMBRE GENÉRICO
	Bencil penicilina	Penicilina G
	Fenoximetil penicilina	Penicilina V
	Aminopenicilinas	Ampicilina
	Carboxibenzil penicilina	Carbenicilina
	Dimetoxifenilpenicilina	Meticilina

CADENA LATERAL**NOMBRE QUIMICO****NOMBRE
GENÉRICO**

Etoxinaftilpenicilina

Nafcilina

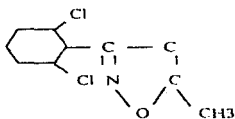


Ureidopenicilinas

Aziocilina

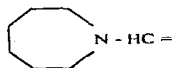
Azolilpenicilina

Dicloxacilina



Amidinocilinas

Mecilinama



c) Mecanismo de acción

Las penicilinas son compuestos bactericidas que se unen a las proteínas fijadoras de penicilina interfiriendo con la síntesis de la pared bacteriana.(3)

La pared bacteriana consiste en cadenas de peptidoglucano formado por unidades alternantes de N-acetil-glucosamina y ácido N-acetil-murámico a los que se unen cadenas verticales de tetrapéptidos entrelazados por puentes de pentaglicina. Esto confiere rigidez a la pared bacteriana. (3)

La síntesis (UDP-ácido N-acetil-murámico-pentapéptido) es el primer paso en la síntesis de la pared bacteriana, el segundo es la formación de los peptidoglucanos lineales, y el paso final es la formación de las uniones cruzadas entre éstas cadenas.(3)

Al formarse una pared defectuosa existe una menor protección de la bacteria frente a un medio isotónico, que se asocia a un aumento de la presión intracelular debido al normal aumento de la masa citoplásmica lo que produce la lisis de la membrana celular y por lo tanto la muerte de la bacteria. Las penicilinas son consideradas como antibióticos bactericidas en fase de crecimiento, pues en fase de reposo no se sintetiza la pared (6)

d) Espectro antibacteriano

Varia de unos compuestos a otros. Las Penicilinas G y V son activas frente a la mayoría de las bacterias grampositivas. Algunos cocos gramnegativos. *Espiroquetas* y *Actinomices*. Algunas especies de *Haemophilus* son relativamente sensibles, así como *Streptococ* y unos pocos de los grandes virus. (8)

e) Farmacocinética

Absorción: Se absorbe por todas las vías y se encuentra disponible en nuestro país en todas las formas galénicas. El pH ácido del estómago destruye a la penicilina G y a la penicilina que no son ácido-resistentes, por lo que las dosis orales son 4.5 veces más altas que las parenterales. En niños y ancianos se debe disminuir las dosis debido a su menor acidez gástrica. La penicilina V y sus derivados son estables a pH ácido. Aproximadamente una cuarta parte de la dosis se absorbe en duodeno y la presencia de alimentos en el tubo digestivo dificulta su absorción, por lo que deben ser ingeridas 30-60 minutos antes de

las comidas. Se pueden administrar por todas las vías parenterales, teniendo en cuenta que, tras su administración intramuscular o subcutánea, la velocidad de absorción va a depender de la dosis, el vehículo, la concentración y la solubilidad de la sal. (6)

Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas a los 30-60 minutos de una dosis oral y a los 15-30 minutos de una inyección intramuscular. (6)

Distribución Una vez absorbidas, las penicilinas G difunden a todos los tejidos del organismo, atraviesan la placenta, pero no pasan con facilidad la barrera hematoencefálica excepto en los casos de lupteremia o cuando las meninges están inflamadas. (9)

Se unen a proteínas plasmáticas en un 65%. Su volumen de distribución corresponde al 50% del agua corporal total. La penetración del antibiótico en tejidos infectados depende de la vascularización local. La difusión en abscesos o exudados en cavidades corporales puede ser lenta y a veces muy dificultosa. Su acción no es inhibida por la presencia de pus o tejidos necróticos (6)

Penetra aunque lentamente en el líquido sinovial de las articulaciones, la pulpa dental, el periodonto y el tejido gingival. Alcanza la medula ósea pero no difunde a la parte calcificada del hueso, dentina o esmalte. (6)

Eliminación. Se elimina rápidamente del organismo sin metabolizar, principalmente por el riñón y en pequeñas cantidades por otras vías (leche, saliva bilis). A pesar de que el hígado la inactiva lentamente en la insuficiencia renal es preciso disminuir la dosis individualmente para que no se produzca excesiva acumulación del fármaco (6)

La penicilina es secretada por los túbulos proximales, hacia la orina en formación mediante un mecanismo que es compartido con un grupo heterogéneo de sustancias, muchas de las cuales son ácidos carboxílicos.

f) Indicaciones terapéuticas

La penicilina G es el tratamiento de elección por las infecciones producidas por gérmenes sensibles a ella debido a su escasa toxicidad.

Las penicilinas están indicadas en odontología en los procesos infecciosos provocados por gérmenes susceptibles a su acción, en pacientes no sensibilizados alérgicamente a ellas. Si se cumplen esas dos condiciones, las penicilinas son los antibióticos de elección.

Infecciones producidas por bacterias grampositivas no formadores de penicilinas, como abscesos, celulitis, flemones, osteomielitis, osteitis (alveolitis), etc., originadas por cocos piógenos: estafilococos no resistentes, estreptococos beta hemolíticos, neumococos, etc. También la gingivitis o gingivoestomatitis ulceronecrotizante cuando las medidas locales no sean efectivas. (10)

g) Toxicidad e hipersensibilidad.

La toxicidad de la penicilina G es extremadamente baja, pero las dosis muy altas causan crisis micelónicas o disfunción plaquetaria y hemorragias. Esto es probable que ocurra cuando se administran dosis de más de 20 millones de unidades a personas con alteración de función renal.

Las manifestaciones son diversas, variando desde reacciones anafilácticas inmediatas (0.1%) a otras tardías del tipo de la enfermedad del suero. Estas últimas están mediadas por anticuerpos IgE que se desarrollan contra determinantes "menores" de la penicilina que se combinan con proteínas para formar haptenos. (9)

En consecuencia, los clínicos deben basarse en una historia previa de reacción a la penicilina. (10)

Si un paciente alérgico requiere penicilina, puede realizarse con buenos resultados la desensibilización, comenzando con pequeñas dosis por vía oral.

Otros efectos adversos son mas probables con las nuevas penicilinas que incluyen leucopenia, hepatitis, nefritis intersticial, diarrea (preparaciones orales de ampicilina y amoxicilina) y disfunción plaquetaria (carbenicilina, ticarcilina y meticilina). (9)

3.2.1 Aminopenicilinas.

a) Ampicilina.

Pertenece al grupo de las aminopenicilinas y es el prototipo de éstas. Es estable en medio ácido por lo que se puede administrar por vía oral. Teniendo

en cuenta que la presencia de alimentos en el estómago disminuye su absorción, debe recomendarse ingerirlas 30 minutos antes de las comidas. Se distribuye por todos los tejidos del organismo encontrándose niveles elevados en placenta, leche, líquido ascítico, pleural, bilis y humor acuoso, se excreta en alta proporción en heces. La afectación renal prolonga el tiempo de permanencia de niveles altos del fármaco en plasma, por lo que se deben ajustar las dosis individualmente. Su espectro antibacteriano es similar al de bencilpenicilina, siendo menos potente que esta excepto frente a *Streptococcus viridans*, pero en todos los casos se producen muy rápidamente resistencias. Se asocia con inhibidores de β -lactamasas, lo que aumenta su espectro antibacteriano. (2)

Efectos adversos: Muy similares a los de bencilpenicilina. Reacciones alérgicas con erupciones cutáneas máculo-papulares a diferencia de bencilpenicilina que suelen ser de tipo urticaria. Aparecen incluso a los 5 días de suspender el tratamiento y en la gran mayoría de casos de mononucleosis infecciosa tratadas con ampicilina. (10)

Precauciones: Contraindicada en pacientes sensibles a penicilinas y con conocida historia de alergia. Se deben disminuir las dosis en la insuficiencia renal. No debe administrarse en pacientes con mononucleosis infecciosa. (7)

3.2.2 Carboxipenicilinas

a) Carbenicilina

Pertenece al grupo de las carboxipenicilinas cuya principal característica es ser activa frente a *Pseudomonas eruginosa* y algunas especies de *Proteus indol positivus* resistentes a ampicilina.

Su espectro es similar al de bencilpenicilina siendo ésta más potente frente a bacterias gram-positivas. No se absorbe por vía oral por lo que deben emplearse las vías intramuscular, intravenosa e incluso intraarticular e intrapleural.

Se utiliza especialmente en infecciones producidas por *Pseudomonas*, *Proteus* y *E. Coli*. La administración intramuscular debe hacerse lentamente (3 - 4 minutos) y en la infusión endovenosa no deben emplearse más de 30-40 minutos para administrar una dosis de 4-5 g. Para el tratamiento de infecciones

generales o bronquitis producidas por *Pseudomonas* se emplea asociada a gentamicina por el sinergismo existente entre ellas, pero deben administrarse separadamente por que son incompatibles.

Además de los efectos adversos similares a los de bencil-penicilina, interfiere con la función plaquetaria pudiendo producir púrpuras y hemorragias. A altas dosis en pacientes con insuficiencia renal, produce convulsiones. Debido a que la carbenicilina se prepara en forma de sal disódica puede producir disturbios electrolíticos e hipopotasemias en tratamientos largos. Se han descrito raros casos de aumento de amino-transferasas hepáticas. (4)

3.2.3 Ureidopenicilinas

a) Azlocilina

Posee un espectro antibacteriano similar a carbenicilina siendo 10 veces más activa frente a *Pseudomonas*. Se emplea por vía parenteral debido a su pobre absorción oral. Generalmente en infusión continua o intravenosa cada 8 horas. En los casos de insuficiencia renal se deben espaciar las dosis (12 hrs.). En tratamientos de meningitis producidas por *Pseudomonas* se deben emplear 5 g i.v. cada 6 horas durante 10 días. Sus efectos adversos son similares a los de bencilpenicilinas. (6)

3.2.4 Dimetoxifenilpenicilina

a) Meticilina

Se introdujo como antibiótico muy resistente a la acción de β -lactamasa y muy activo frente a infecciones producidas por *Staphylococcus aureus*. a pesar de que se han descrito resistencias a su acción antibacteriana sigue siendo muy útil en el tratamiento de infecciones producidas por dicha bacteria. Se han desarrollado resistencias en gérmenes productores y no productores de penicilinas, con resistencia cruzada a otras penicilinas. Estas resistencias estafilocócicas se relacionan con una proteína fijadora de penicilina (PFP) extra, con muy baja afinidad por los antibióticos β -lactámicos. No es activa en infecciones por gramnegativos. No se absorbe por vía oral y es destruida por el

contenido gástrico. Se utiliza por vía parenteral. La distribución y la excreción son igual que para la penicilina G.

Usos. Sólo en infecciones producidas por *Staphylococcus* productores de penicilinasas.

Efectos adversos similares a los de penicilina G. Puede producir nefritis intersticial como una reacción de hipersensibilidad. A veces, alteraciones sanguíneas como agranulocitosis y anticuerpos antiplaquetarios. Utilizar con cuidado en niños y pacientes con insuficiencia o alteraciones renales. (6)

3.2.5 Etoxinaftilpenicilina

a) Nafacilina

Antibiótico resistente a penicilinasas y eficaz frente a infecciones producidas por *Staphylococcus aureus*. Se emplea en el tratamiento de infecciones resistentes a benzilpenicilina producidas por dicho germen o en infecciones mixtas por *Streptococcus* o *Strep Pneumoniae* *Staphylococcus*.

Se administra por vía oral o parenteral distribuyéndose por todos los tejidos, incluso líquido sinovial. Se encuentra en alta proporción en bilis, reabsorbiéndose pequeñas cantidades en intestino delgado y eliminándose por heces. Se excreta por riñón solamente un 10% de una dosis oral y un 30% de una dosis intramuscular. (6)

Puede producir tromboflebitis en pacientes ancianos al ser administrada por vía intravenosa. (6)

3.2.6 Isoxazolilpenicilinas

Poscen varias características en común. Son estables en medio ácido, resistentes a penicilinasas y al administrar el doble de la dosis las concentraciones plasmáticas aumentan también al doble.

La absorción intestinal es variable por lo que en infecciones serias se debe emplear la vía parenteral. (6)

a) Dicloxacilina

Es la más activa de este grupo de penicilinas.

Su absorción oral es más rápida y completa que la cloxacilina y oxacilina. Sus concentraciones plasmáticas persisten durante más tiempo debido a su eliminación urinaria más lenta. Difunde a través de placenta y BHE en ausencia de inflamación meníngea. Puede ser desplazada de su unión a proteínas plasmáticas por fármacos como la aspirina y la sulfametoxipiracina. Su espectro antibacteriano es similar al de la cloxacilina aunque es más activa que ésta.

Se emplea en infecciones por *Staphylococcus* y en infecciones mixtas producidas por este germen y *Streptococcus*, especialmente *Strepto pneumoniae*. Debe emplearse con precaución en niños con ictericia, porque reduce la capacidad de unión bilirrubina-proteínas. Se han descrito elevaciones de transaminasas en suero. (4)

3.2.7 Amidinociclinas

a) Mecilinam

Deriva del ácido amidino-penicilámico. Es muy activa frente a una estrecha variedad de bacterias gramnegativas incluidas las del grupo *Enterobacteriaceae*. Son muy sensibles a algunas cepas de *E. Coli* y *Klebsiella*, resistentes a la ampicilina y son insensibles a su efecto antibacteriano *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides* y *Streptococcus faecalis*.

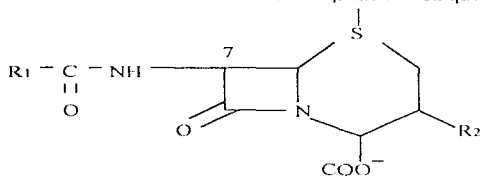
Efectos adversos. Puede producir reacciones de hipersensibilidad y se deben ajustar las dosis en la insuficiencia renal. (1)

3.3 CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas son antibióticos beta-lactámicos obtenidos originalmente de un hongo del género *Cephalosporium*. Estos antibióticos actúan por el mismo mecanismo que las penicilinas pero difieren en su espectro antibacteriano, resistencia a la beta-lactamasa farmacocinética.

a) Estructura química

Las cefalosporinas se derivan del ácido 7-aminocefalosporánico formado por la unión del anillo β lactámico con un anillo dihidrotiazinico., esto hace que sean más resistentes a la acción de β lactamasa que las penicilinas (8)



b) Clasificación

La clasificación de éstas es de acuerdo con las "generaciones".

La clasificación de acuerdo con las generaciones se basa sobre los rasgos generales de actividad antimicrobiana.

Las cefalosporinas de primera generación, ejemplificadas por la cefalotina y la cefazolina, ejercen una adecuada actividad contra las bacterias grampositivas y una actividad relativamente modesta contra los microorganismos gramnegativos. La mayoría de los cocos grampositivos (con excepción de los enterococos, *S. Aureus* meticilinarresistentes y los *S. epidermidis*), son susceptibles. La actividad contra *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *P. mirabilis* es buena. (5)

Las cefalosporinas de segunda generación ejercen una actividad algo mayor contra los microorganismos gramnegativos, pero son mucho menos activas que los agentes de tercera generación. (5)

Las cefalosporinas de tercera generación son generalmente menos activas que los agentes de primera generación contra los cocos grampositivos, pero son mucho más activas contra las Enterobacteriaceae, incluyendo las cepas

productoras de penicilinas. Un subgrupo de agentes que pertenecen a la tercera generación también es activo contra la *Pseudomonas aeruginosa* (4)

Agentes específicos.

Cefalosporinas de primera generación.

Cefalotina

No se absorbe bien por vía oral y sólo se encuentra disponible para ser administrada por vía parenteral. Debido al dolor que provoca la inyección intramuscular usualmente es administrada por vía intravenosa. Las concentraciones máximas en el plasma son de aproximadamente 20 mg/ml después de una dosis intramuscular de 1 g. La cefalotina posee una vida media corta de 30 a 40 minutos, y es metabolizada además de ser excretada. El metabolito desacetilado es responsable de un 20 a 30% de la droga excretada. La cefalotina debe emplearse en el tratamiento de la meningitis. Dado que la cefalotina es una de las cefalosporinas más resistentes a los ataques por la betalactamasa estafilocócica, algunas autoridades la consideran la cefalosporina de elección en las infecciones estafilocócicas severas, tales como la endocarditis. (2)

Cefazolina

El espectro antibacteriano de la cefazolina es similar al de la cefalotina. Aunque la cefazolina es más activa contra la *E. Coli* y las especies de *Klebsiella*, esta cefalosporina es algo más sensible a la beta-lactamasa estafilocócica que la cefalotina. La cefazolina es relativamente bien tolerada después de su administración intramuscular o intravenosa, y las concentraciones plasmáticas de la droga son más elevadas después de una inyección intramuscular (64 mg/ml después de 1 g.) o intravenosa que las concentraciones de cefalotina. La vida media de la cefazolina también es apreciablemente más prolongada (1-8 horas). La depuración renal de la cefazolina es menor que la de la cefalotina. Esto presumiblemente se encuentre relacionado con el hecho de que la cefazolina es excretada mediante filtración glomerular, mientras que la cefalotina también es excretada por los túbulos renales. La cefazolina se encuentra unida a las proteínas del plasma en un

grado importante aproximadamente un 85%. La cefazolina es la cefalosporina de la primera generación usualmente preferida, dado que puede ser administrada con menor frecuencia debido a su vida media más prolongada. (2)

Cefalexina

Se encuentra disponible para su administración oral y posee el mismo espectro antibacteriano que las otras cefalosporinas de primera generación. Sin embargo, es algo menos activa contra los estafilococos producidos de penicilinas. La terapéutica oral con cefalexina resulta de una concentración plasmática máxima de 16 mg/ml después de una dosis de 0.5 g; esta concentración es adecuada para la inhibición de muchos patógenos grampositivos y gramnegativos sensibles a la cefalotina. La droga no se metaboliza y se excreta más de un 90% en la orina. (3)

Cefradina

Es un compuesto análogo cercano de la cefalexina, y su actividad in vitro es casi idéntica. La cefradina no se metaboliza y después de su rápida absorción del tracto gastrointestinal se excreta sin cambios por la orina. La cefradina también puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa. Cuando se administra por vía oral, la cefradina se comporta como la cefalexina, y algunos creen que ambas drogas pueden usarse indistintamente. Como la cefradina tiene una absorción rápida y completa, sus concentraciones sanguíneas después de una dosis oral son casi equivalentes a las observadas después de la administración por vía intramuscular. (3)

Cefadroxil

Es un análogo parahidroxílico de la cefalexina. Las concentraciones de cefadroxil en plasma y orina son algo más elevadas que las de cefalexina. Esta droga puede ser empleada una o dos veces por día en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario. Su actividad in vitro es similar a la de la cefalexina. (3)

Cefalosporinas de segunda generación.

Cefamandol

Es más activo que las cefalosporinas de primera generación contra ciertos microorganismos gramnegativos. Esto es especialmente cierto para el *H. influenzae*, las especies de *Enterobacter*, las especies de *Proteus indolispositivas*, *E. coli* y especies de *Klebsiella*. La inoculación de una cantidad importante de bacterias se acompaña de una disminución de la sensibilidad de los microorganismos y este fenómeno parece estar relacionado con la destrucción del antibiótico por la acción de la beta-lactamasa. La mayoría de los cocos grampositivos son susceptibles al cefamandol. La vida media de la droga es de 45 minutos, y es excretada inalterada en la orina. Las concentraciones plasmáticas son de 20 a 36 mg/ml después de una dosis de 1 g administrada por vía intramuscular. (3)

Cefoxitina

Es una cefamicina producida por el *Streptomyces lactamdurans*. Esta droga es altamente resistente a las beta-lactamasas producidas por los bacilos gramnegativos. Este antibiótico es más activo que la cefalotina contra ciertos microorganismos gramnegativos, aunque es menos activo que el cefamandol contra las especies de *Enterobacter* y *H. influenzae*. También es menos activo que el cefamandol y que las cefalosporinas de la primera generación contra las bacterias grampositivas. La cefoxitina es más activa que otros agentes de primera o de segunda generación contra los microorganismos anaerobios, especialmente *B. fragilis*. Esta actividad es similar a la del moxactam y más importante que la ejercida por otras cefalosporinas de tercera generación. Después de una dosis intramuscular de 1 g, la concentración en plasma es de unos 22 mg/ml. La vida media es de alrededor de 40 minutos. El papel especial desempeñado por la cefoxitina parece consistir en el tratamiento de ciertas infecciones anaerobias o mixtas por microorganismos anaerobios y aerobios, tales como la enfermedad pélvica inflamatoria y el absceso pulmonar. Este antibiótico es efectivo en la gonorrea causada por *Neisseria* productora de penicilinas. (2)

Cefactor

Es empleado por vía oral. Las concentraciones en plasma después de la administración oral equivalen aproximadamente al 50% de las halladas después de una dosis oral equivalente de cefalexina. Sin embargo, el cefalor es más activo contra el *H. influenzae*, aunque algunas cepas de *H. influenzae* productoras de betalactamasa pueden ser resistentes. (3)

Cefuroxima

Es muy similar al cefamandol en cuanto a su estructura y a su actividad antibacteriana. La vida media de la cefuroxima es más prolongada que la del cefamandol, y la droga puede ser administrada cada 8 horas. Las concentraciones en el LCR son aproximadamente un 10% de las halladas en el plasma, y esta droga es efectiva en la meningitis causada por *H. influenzae* (incluyendo las cepas resistentes a la ampicilina) (4)

Cefenicid

Ejerce una actividad antimicrobiana in vitro que es similar a la del cefamandol. La vida media de la droga es de aproximadamente 4 horas, y la administración de una vez por día ha sido efectiva para ciertas infecciones provocadas por microorganismos susceptibles. (4)

Ceforanida

Es similar al cefamandol en lo que respecta a estructura y actividad antimicrobiana, sin embargo, es menos activa contra las cepas de *H. influenzae*, su vida media es de unas 2.6 horas y es administrada por vía parenteral cada 12 hrs. (3)

Cefalosporinas de tercera generación.

Cefotaxima

Esta droga es altamente resistente a las betalactamasas bacterianas y posee una adecuada actividad contra numerosas bacterias aerobias grampositivas y

gramnegativas. Sin embargo, la actividad contra los *B. fragilis* es escasa si se le compara con la ejercida por agentes como la clindamicina y el metronidazol. La cefotaxima posee una vida media en el plasma de aproximadamente 1 hora y la droga debe ser administrada cada 4 a 6 horas en las infecciones graves. Este agente es metabolizado in vitro para formar desacetilcefotaxima, metabolito que es menos activo que el compuesto original contra la mayor parte de los microorganismos. La cefotaxima ha sido empleada efectivamente en la meningitis provocada por bacterias gramnegativas. (3)

Moxalactam

Posee una estructura particular (denominada oxabeta lactámica) que se genera a partir de la sustitución de un oxígeno por el átomo de azufre del núcleo cefémico. El moxalactam ejerce la amplia actividad antimicrobiana característica de las cefalosporinas de tercera generación. En comparación con la cefotaxima es menos activo contra los microorganismos grampositivos. Es algo menos activo contra el *H. influenzae* y ejerce una actividad muy similar contra la mayoría de las enterobacterias. Es ligeramente más activo que la cefotaxima contra las *Pseudomonas* y apreciablemente más activo que la cefalosporina mencionada contra los *B. fragilis*. El moxalactam posee una vida media plasmática de unas 2 horas, y la droga es excretada sin alteraciones en la orina. Se han descrito casos de hemorragias clínicamente significativas después de la administración moxalactam, y parece que esta droga podría interferir con la hemostasia a través de una hipoprotrombinemia, disfunción plaquetaria, o, más raramente, trombocitopenia mediada inmunológicamente. Se recomienda que los pacientes tratados con moxalactam reciban vitamina K en forma profiláctica. Dado que la disfunción plaquetaria está relacionada con la dosis, se sugiere el monitoreo de los tiempos de coagulación en los pacientes (con función renal normal) que reciben más de 4 g de moxalactam por día durante más de 3 días (4)

Deftizoxima

Tiene un espectro de actividad in vitro muy similar al de la cefotaxima. La vida media es algo más prolongada, de 1 a 8 horas y, por lo tanto, esta droga puede ser administrada cada 8 horas en las infecciones graves. La deftizoxima no es metabolizada y se excreta en la orina. (4)

Ceftriaxona.

Ejerce una actividad in vitro muy similar a la de la cefizoxima y la cefotaxime. Su característica principal es una vida media de 8 horas. La administración de esta droga dos veces por día ha sido efectiva en pacientes con meningitis, mientras que la administración de una dosis diaria ha sido efectiva para otras infecciones. La mayor parte de la droga puede ser recuperada de la orina (60%), y un 40% parece ser eliminado a través de la secreción biliar. Una dosis única de ceftriaxona (125 mg) ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la gonorrea, incluyendo la infección provocada por microorganismos productores de penicilinas. (3)

Cefotetan

Es una cefamima. Su actividad in vitro contra bacterias gramnegativas es similar a la de la cefotaxima y el moxalactam; sin embargo, este agente es menos activo contra *Enterobacter aerogenes* y no ejerce una actividad apreciable contra las *pseudomonas*. La actividad contra los microorganismos grampositivos es similar a la del moxalactam, pero el cefotetan es significativamente menos activo contra los neumococos. Su actividad contra los anaerobios es similar a la de la cefotaxima. La vida media es de unas 3 horas.

Existe otra clasificación dependiendo de la vía de administración del compuesto.

Las nuevas cefalosporinas orales tienen un espectro y una potencia de actividad similar a las inyectables de 3a y 4a generación y una vida media mucho más prolongada que las orales más antiguas. (5)

c) Mecanismo de acción.

Es un antibiótico bactericida con acción similar a la de penicilinas, interviniendo en la tercera etapa de la síntesis del péptido-glicano., y como ellas actúan sobre la pared bacteriana, inhibiendo su correcta formación. (5)

d) Espectro antibacteriano

La actividad antibacteriana de las nuevas cefalosporinas, comparándola con las primeras que se introdujeron en clínica, se ha ampliado en general frente a gérmenes gram-negativos. Y no se han modificado frente a gram-positivos.

e) Farmacocinética.

La absorción oral es escasa para la mayoría de las cefalosporinas. Difunden bien a la mayor parte de los tejidos, incluso líquido pleural, ascítico, pericárdico, sinovial, humor acuoso y tejido prostático. Atraviesan escasamente la barrera hemato encefálica (BHE), incluso con las meninges inflamadas, excepto cefuroxima, cefoxitina, cefacetil, cefatoxima, lamoxactama y cefoperazona, que alcanzan niveles terapéuticos en LCR de pacientes con meningitis. Cefapirina y cefandol alcanzan niveles elevados en tejido óseo. La vida media varía de unos compuestos a otros. La eliminación se efectúa principalmente por vía renal mediante filtraciones glomerular y secreción tubular. Recuperándose entre un 55-90 % de las dosis administradas en las primeras horas (2)

f) Indicaciones terapéuticas

Las cefalosporinas son eficaces tanto en el tratamiento como en la profilaxis de infecciones producidas por bacterias sensibles a su efecto antimicrobiano. Cuando se va a administrar una cefalosporina, la elección inicial se debe hacer en base al diagnóstico bacteriológico, o si se carece de éste, a la sospecha de un posible germen, basándose en la patología (3)

Las cefalosporinas de primera generación deben ser empleadas para el tratamiento o la prevención de infecciones por gérmenes grampositivos y, particularmente como profilácticos en intervenciones quirúrgicas de colocación de prótesis óseas y ósteo-articulares (3)

Las cefalosporinas de segunda generación se deben utilizar para el tratamiento y prevención de infecciones por gérmenes gramnegativos, especialmente las producidas por *Enterobacteriaceae*, debido a que son activas en altos porcentajes, y a que estos gérmenes, generalmente son resistentes a las primeras cefalosporinas. (3)

Las cefalosporinas de tercera generación cubren un espectro mucho más amplio, incluyendo enterobacterias poco habituales e inhiben a las más comunes a concentraciones mucho más bajas. Son eficaces sobre un 50-70% de especies de *Pseudomonas aeruginosa*, pero no deben ser usadas solas en el tratamiento de infecciones producidas por estos microorganismos debido a la rápida presentación de resistencia (6)

Uso odontológico Las cefalosporinas tienen indicaciones semejantes a las penicilinas, especialmente a las de la ampicilina. Son particularmente útiles en los casos de gérmenes resistentes a la penicilina por formación de penicilinasas. También se les puede administrar a los pacientes sensibles a la penicilina con infecciones graves. (7)

g) Toxicidad.

Las reacciones tóxicas más frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad, como ocurre con las penicilinas: reacciones inmediatas (anafilaxia, urticaria, broncoespasmo) y reacciones tardías (erupciones cutáneas, fiebre, lesiones de mucosa oral, dermatitis de contacto) (7)

Debido a su semejanza estructural, los pacientes alérgicos a penicilinas pueden presentar reacciones cruzadas con cefalosporinas. Las cefalosporinas pueden producir reacciones locales en la zona de la inyección: dolor, cuando se administran por vía intramuscular y flebitis cuando se utiliza la vía intravenosa. (6)

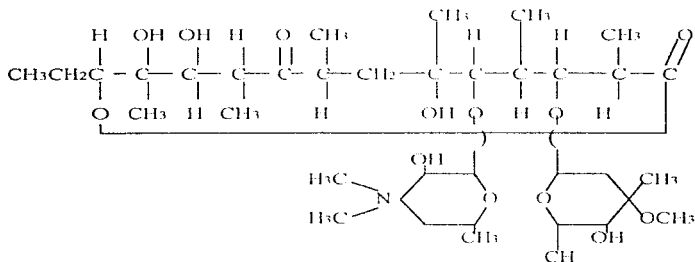
3.4 ERITROMICINA

Historia y origen.

La eritromicina es un antibiótico de eficacia oral, descubierto en 1952 por McGuire y Col. en los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus* obtenida originalmente de una muestra de suelo recogida en el archipiélago filipino. Estos investigadores también realizaron las observaciones iniciales in vitro, determinaron la gama de toxicidad y demostraron la efectividad de la droga en infecciones experimentales. (4)

a) Estructura química.

La eritromicina es uno de los antibióticos macrólidos, así llamados porque contienen un anillo de lactona de muchos miembros al que se unen uno o más desoxiazúcares. Es un compuesto cristalino blanco soluble en agua en proporción de 2 mg/ml. La fórmula estructural es:



b) Mecanismo de acción

La eritromicina y otros antibióticos macrólidos inhiben la síntesis de proteínas uniéndose a subunidades ribosomales 50 S de microorganismos sensibles. La eritromicina puede interferir en la unión del cloranfenicol, que también actúa en este sitio. Algunos microorganismos resistentes con cambios mutacionales en componentes de esta subunidad del ribosoma no ligan la droga. La asociación entre la eritromicina y el ribosoma es reversible y sólo se producen cuando la subunidad 50 S está libre de moléculas de RNA^t portadoras de cadenas nacientes de péptidos. La producción de pequeños péptidos continúa normalmente en presencia del antibiótico, pero la de hemopéptidos altamente polimerizados se suprime. Las bacterias grampositivas acumulan unas 100 veces más de eritromicina que los microorganismos gramnegativos. La forma no ionizada de la droga es mucho más permeable a las células, y esto explica probablemente la mayor actividad antimicrobiana que se observa con pH alcalino. (3)

c) Farmacocinética

Absorción distribución y excreción

La eritromicina base se absorbe adecuadamente de la parte superior del intestino delgado; es inactivada por el jugo gástrico y la droga se administra por ello en tabletas con cubierta entérica que se disuelven en el duodeno. Los alimentos en el estómago demoran su absorción definitiva. Las concentraciones plasmáticas máximas no pasan de 0.3 a 0.5 mg/ml 4 horas después de la administración oral de 250 mg. de la base, y 0.3 a 1.9 mg/ml después de la ingestión de una tableta de 500 mg. Se han preparado varios ésteres de eritromicina para mejorar la estabilidad y facilitar la absorción, pero las concentraciones de eritromicina en el plasma difieren poco si el estearato se administra por vía oral y su biodisponibilidad disminuye cuando se administra con alimentos (4).

El estolato de eritromicina es menos susceptible al ácido que el compuesto original; se absorbe mejor que otras formas de la droga y esta propiedad no es apreciablemente alterada por los alimentos. Una sola dosis oral de 250 mg. del estolato produce concentraciones plasmáticas máximas aproximadas de 1.5 mg/ml después de 2 horas, y una tableta de 500 mg. produce concentraciones máximas de 4 mg/ml. De este modo la concentración real de la eritromicina base en el plasma puede ser similar para las tres preparaciones.

Altas concentraciones de eritromicina pueden alcanzarse por administración intravenosa. Los valores aproximadamente 10 mg/ml 1 hora después de la administración intravenosa de 500 a 1 00 mg. de lactobianato o gluceptato de eritromicina. (3)

Solo el 2 al 5% de la eritromicina administrada por vía oral se excreta en forma activa por la orina; de 12 a 15%, después de una infusión intravenosa. Cuando se administran por vía oral dosis elevadas de eritromicina, las heces pueden contener hasta 0.5 mg/g. El antibiótico se concentra en el hígado y se excreta en forma activa por la bilis, que puede contener hasta 250 mg/ml cuando las concentraciones plasmáticas son muy altas. Parte de la droga puede inactivarse por desmetilación del hígado. La vida media plasmática de la eritromicina es de 1.6 horas aproximadamente. Aunque algunos trabajos sugieren una vida media prolongada en pacientes con anuria, no se recomienda reducir la dosis. La droga no se remueve con diálisis peritoneal ni hemodiálisis. (3)

La eritromicina se difunde fácilmente por los líquidos intracelulares, y la actividad antibacteriana puede lograrse prácticamente en todas partes excepto el cerebro y el líquido cefalorraquídeo. La eritromicina es uno de los pocos antibióticos que penetran en el líquido prostático, las concentraciones son aproximadamente un 40% de las plasmáticas. El grado de unión de la eritromicina a las proteínas plasmáticas varía entre las diferentes formas de la droga, pero probablemente pasa siempre del 70%. La eritromicina atraviesa la barrera placentaria y sus concentraciones en el plasma fetal son de 5 a 20% de las de circulación materna (4)

d) Efectos indeseables

La eritromicina rara vez causa efectos indeseables serios. Entre las reacciones alérgicas tenemos fiebre, eosinofilia y erupciones cutáneas, que pueden aparecer solas o combinadas, cada una desaparece poco después de suspender el tratamiento. La hepatitis colestática es el efecto secundario más notable. Se debe principalmente al estolato de eritromicina y pocas veces a los otros preparados. La enfermedad comienza después de 10 a 20 días de tratamiento y se caracteriza inicialmente por náuseas, vómito y dolores abdominales. El dolor imita a menudo a la colecistitis aguda y se han realizado operaciones innecesarias por ese motivo. Estos síntomas están seguidos poco después de ictericia, que a su vez puede acompañarse de fiebre, leucocitosis, eosinofilia ya aumento de la actividad plasmática de las transaminasas, el colestograma es generalmente negativo. La biopsia del hígado revela colestasis, infiltración criportal de neutrófilos, linfocitos y eosinófilos y ocasionalmente necrosis de las células parenquimatosas vecinas. Todas las manifestaciones desaparecen generalmente poco después de cesar la farmacoterapia y rara vez se prolongan. El síndrome puede representar una reacción de hipersensibilidad al éster estolato. (9)

e) Indicaciones terapéuticas

Para el tratamiento de infecciones graves se suelen administrar dosis de eritromicina entre 2 y 4 gramos al día divididos en 4 tomas iguales, siendo la duración del tratamiento la que precise la enfermedad a tratar (10 - 20 días). Infecciones menos importantes requieren la administración de 1 a 2 g. dividida en tomas cada 6 horas durante 7 a 10 días (7)

La administración intravenosa se reserva para pacientes con intolerancia a la vía oral, disolviendo la dosis en 250 mg/kg. y día. (7)

Así la eritromicina es fármaco de primera elección para el tratamiento de la neumonía producida por *Legionella pneumophila* al igual que tetraciclinas es un fármaco de elección para el tratamiento de la neumonía atípica producida por *Mycoplasma pneumoniae*. Puede utilizarse en el inicio de la tosferina o para prevenir la enfermedad en sujetos expuestos no inmunizados. También se utiliza para erradicar el bacilo diftérico en enfermos portadores o a título profiláctico en sujetos no inmunizados en contacto con éstos.

Es fármaco alternativo en pacientes alérgicos a penicilina o en situaciones en las que ésta no es eficaz para el tratamiento de:

- Infecciones estreptocócicas por *Streptococcus Pyogenes* tales como faringitis, escarlatina y erisipela
- Infecciones dérmicas o heridas infectadas por estafilococos
- Neumonía por *Streptococcus pneumoniae*
- Tétanos, junto con las medidas coadyuvantes.
- Sífilis primaria
- Gonococias diseminadas en el embarazo.
- Profilaxis de fiebre reumática.
- Profilaxis de endocarditis bacteriana por manipulaciones del dentista. (7)

f) Contraindicaciones

Alergia a cualquier sulfá o eritromicina

Enfermedad hepática o función hepática alterada. (9)

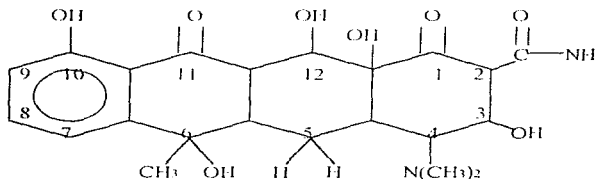
3.5 TETRACICLINAS

Las tetraciclinas fueron los primeros antibióticos introducidos en la terapéutica que eran efectivos contra grampositivos y gramnegativos. (9)

a) Estructura química y procedimiento de obtención

Las tetraciclinas derivan de la naftaceno-carboxamida policíclica ya que posee 4 anillos tetracíclico, todas las tetraciclinas tienen estrecha semejanza estructural y similar espectro antibacteriano, diferenciándose entre sí por algunas propiedades físico químicas lo que condiciona diferencia en sus propiedades

cinéticas, existen sustancias de origen natural obtenidas de diversas estreptomis como clortetraciclina, oxtetraciclina, tetraciclina y demecloxiclina y derivados sistémicos de éstas. (9)



b) Mecanismo de acción

Las tetraciclinas son fármacos antiguos frente a microorganismos en crecimiento mediante la inhibición de la síntesis proteica. La acción bacteriostática se logra uniéndose de manera reversible a la subunidad 30 S del ribosoma impidiendo la unión del RNA de transferencia al sitio A del complejo RNAm ribosoma.(5)

c) Espectro antibacteriano

Los microorganismos que se inhiben de concentraciones iguales o inferiores a 1 mcg/ml de tetraciclina se considera como muy sensible, los que no se consideran resistentes ante 5 mcg/ml el resto presenta sensibilidad inmediata. Las tetraciclinas presentan un espectro antimicrobiano de bacterias grampositivas y gramnegativas, son efectivas frente a *borrellias*, *treponemas*, *leptospiras*, *rickettsias*, *clamidias* y algunos microplasmata antipicos, presentan leve acción antifúngica frente a *candida albicans* no son sensibles al

Streptococcus aureus y *Streptococcus* B y D *Pseudomonas aeruginosa serratia marcescens* y algunas especies de *proteus*.

d) Resistencia microbiana.

Muchas bacterias gramnegativas especialmente *enterobacteriasis* presentan resistencia a las tetraciclinas sobre todo las de origen hospitalario los fenómenos de resistencia se realizan de manera lenta y gradual siendo resistencia cruzada para todas las tetraciclinas del grupo el mecanismo de resistencia parece guardar relación con una alteración de los sistemas de transporte que condicionan una disminución de la captación de la tetraciclina por organismos. La resistencia suele desarrollarse para varios antibióticos, ya que los genes que codifican la resistencia de alto nivel a estreptomomicina y espectinomomicina se encuentran junto a los que condicionan la de bajo nivel para tetraciclinas. (4)

e) Farmacocinética

La distintas tetraciclinas se pueden agrupar en tres subgrupos bien caracterizados desde el punto de vista de su hposolubilidad relativa.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE LAS TETRACICLINAS

ANTIBIOTICO	ABSORCIÓN ORAL (%)	UNIÓN A PROTEÍNAS	T _{1/2} HORAS	EXCRECIÓN URINARIA (%)
CLORTETRACILINA	30-50	40-45	6-9	10-25
OXITETRACILINA	70-80	25-40	6-9	10-35
TETRACILINA	70-80	25-50	7-10	20-60
DEMECLOCICLINA	60-65	65-90	10-16	6-25
METACILINA	60-65	70-80	10-16	30-50
DOXICICLINA	>90	80-95	14-20	20-40
MINOCICLINA	>90	70-85	18-20	25-40

Las más hidrosolubles (clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina y limeciclina), con una absorción oral incompleta y una $T_e \frac{1}{2}$ entre 6 y 9 horas. De características intermedias (demetoxiciclina y metaciclina), por absorción no total $T_e \frac{1}{2}$ de 12 a 16 horas. La más liposoluble (doxiciclina y minociclina) Con absorción oral completa $T_e \frac{1}{2}$ de 16 a 20 horas. (4)
Como regla general cuanto mayor es la liposolubilidad relativa de una tetraciclina mayor es su tasa de velocidad de absorción. (4)

Absorción.

La absorción se realiza en estomago y tramos antes del intestino delgado siendo mejor y mas completa en estomago vacío. Las tetraciclinas más hidrosolubles presentan una absorción relativamente lenta (tiempo máximo de 2 a 4 horas) e incompleta (entre 40 y 85%). De esta manera la ingestión de tetraciclina, oxytetraciclina, metaciclina y demetoxiciclina junto con leche. Una reducción de 50X100 en la biodisponibilidad ha sido descrita para la tetraciclina cuando simultáneamente se administraba bicarbonato sódico. Ésta disminución puede guardar relación con la disminución en la velocidad de la liberación del principio activo debido al aumento de pH en el estomago. (5)

Distribución.

Una vez absorbida difunde bien por todos los tejidos líquidos y corporales, atraviesan bien la placenta y se encuentran en cantidades apreciables en leche materna (40 al 80% de la concentración plasmática). Atraviesan la barrera hematoencefálica alcanzando concentraciones en LCR entre 10 al 40% de las plasmáticas concentraciones independientes de la existencia o no de meningitis. Cuando se administra una dosis de medio gramo de tetraciclina se obtienen unos valores medios de concentración máxima en el rango de 4 a 5 mcg/ml. Las tetraciclinas se concentran en hígado y se excretan en bilis. Tras la excreción biliar las tetraciclinas sufren procesos de reabsorción más o menos intensa, produciéndose recirculación entero-hepática. Debido a su capacidad de formar quelatos las tetraciclinas tienen tendencia a depositar en huesos y dientes siendo tanto mas evidente este efecto cuando mayor sea la duración del tratamiento. Las tetraciclinas además presentan una especial afinidad por tejidos neoplásicos o isquémicos. (9)

Eliminación

La eliminación de las tetraciclinas se realiza fundamentalmente por excreción renal y heces. La biotransformación hepática tiene importancia para las más liposolubles.

Del 20 al 60% de una dosis intravenosa de 0.5 g. de tetraciclina se excreta por la orina durante las primeras 24 horas del 20 al 55% de una dosis oral, de cualquier magnitud, se excreta por esta vía. Del 10 al 35% de una dosis de oxitetraciclina se excreta en forma activa por la orina, donde es detectable a los 30 minutos y alcanza una concentración máxima unas 5 horas después de su administración. El índice de depuración metabólica renal de demeclociclina es menos de la mitad de la tetraciclina. Aproximadamente el 50% de la metaciclina se excreta sin cambios por la orina, y un 5% se excreta por las heces durante un periodo de 72 horas. La minociclina es recuperable de la orina y las heces en cantidad mucho menores que las otras tetraciclinas, y parece metabolizarse en grado considerable. Su depuración renal es baja. La droga persiste en el organismo después de cesar su administración, esto puede deberse a retención en los tejidos grasos. la vida media de la minociclina no es aparentemente prolongada en los pacientes con insuficiencia hepática.

Una distinción importante debe hacerse en el caso de la doxiciclina. Está aclarado que en dosis convencionales, ésta no se elimina por las mismas vías que las otras tetraciclinas, y no se acumula significativamente en la sangre de los pacientes con insuficiencia renal. Por ello es una de las tetraciclinas más seguras para el tratamiento de infecciones extrarrenales en estos individuos. La droga se excreta por las heces, en gran parte como conjugado inactivo o quizá como quelato. La vida media de la doxiciclina puede acortarse de 16 a 7 horas, aproximadamente, en los pacientes que están recibiendo tratamiento crónico con barbitúricos o fentoina. (9)

D) Toxicidad:

1. Efectos indeseables por irritación.
2. Efectos por sobre infección.
3. Alteraciones dentarias.
4. Alteraciones sobre el crecimiento óseo.
5. Toxicidad hepática.
6. Reacciones alérgicas.

7. Toxicidad renal.
8. Efectos sobre el sistema nervioso central.
9. Efectos metabólicos.
10. Toxicidad por tetraciclina caducada.
11. Fallos en la anticoncepción oral. (7)

g) Indicaciones terapéuticas

Tanto por su amplio espectro como por algunas de sus características peculiares las tetraciclinas se han utilizado bien con fines terapéuticos o bien no terapéuticos

Como profilaxis se utilizan para los individuos con contactos con enfermos de cólera o para eliminar portadores de *Neisseria meningitidis* (minociclina). (7)

Usos en enfermedades infecciosas.

Las enfermedades infecciosas sobre las que las tetraciclinas siguen siendo agentes útiles son:

Brucelosis, enfermedad en las que son de primera elección indiscutible, a dosis máximas durante tres semanas. Se asocia estreptomycinina para el tratamiento de las brucelosis muy agudas o crónicas, manteniendo su administración durante seis semanas.

Tratamiento agudo del cólera,

Enfermedades infecciosas producidas por *Rickettsias*,

Linfogranuloma venéreo, conjuntivitis por inclusión y uretritis inespecífica, enfermedades producidas por *Chlamydia*

Neumonía atípica.

Fiebre recurrente (*Borrelia recurrentis*).

Tratamiento alternativo para la sífilis y gonorrea en alergias a penicilina.

Alternativa a penicilina en infecciones producidas por *actinomices*. (7)

h) Contraindicaciones

Padecimientos hepáticos, renales, embarazo y lactancia. (7)

i) Posología y pautas de administración

Las dosis a administrar deben ser las mínimas precisas como por vía oral o por vía intravenosa. (9)

La vía tópica salvo la ocular, no es aconsejable debido a la fácil sensibilización. Nunca se utilizan por vía intratecal debido a los efectos irritantes, y la administración intramuscular no es idónea por el dolor e induración que producen. (9)

Como dosis tentativas, la clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina se pueden administrar por vía oral a razón de 1-2 g/día, repartidos en cuatro tomas. Por vía intravenosa 500 mg/12 horas. en niños 25-50 mg/kg, repartidos en cuatro tomas.

La demeclociclina y metaciclina oral o intravenosa, a dosis de 300 mg. repartidos en dos tomas. (9)

Doxiciclina y monocielina 200-400 mg repartidos en dos tomas, vía oral o intravenosa. En niños 4 mg.kg. repartidos en dos tomas. (9)

3.6 CLORANFENICOL.

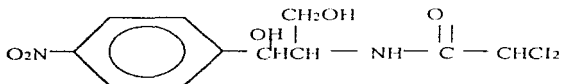
a) Estructura química

Es un antibiótico de origen natural, aislado del *Streptomyces Venezuelae* en 1947, siendo el primer antibiótico de amplio espectro de los que se dispuso en terapéutica.

En la actualidad se obtiene por química de síntesis debido a su estructura sencilla.

Presenta sabor amargo y es poco hidrosoluble, al objeto de disfrazar su sabor, cuando se utiliza en soluciones por vía oral, se ha esterificado en forma de palmitato. (1)

ESTRUCTURA QUIMICA



b) Mecanismo de acción.

A las concentraciones plasmáticas obtenidas habitualmente en clínica, el cloranfenicol se comporta como bacteriostático para la mayoría de los microorganismos. A concentraciones muy por encima de las terapéuticas, la acción bactericida se pone de manifiesto para otras bacterias. (4)

El mecanismo de acción antimicrobiano consiste en la inhibición de la síntesis protéica, uniéndose para ello a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. La consecuencia de la unión del cloranfenicol a la subunidad 50 S es que se impide la unión de la porción aminoacil del aminoacil RNA de transferencia a su sitio aceptor del ribosoma y por ello, se impide la acción de la peptidil transferasa. Se evita, por tanto, la formación de enlaces peptídicos entre aminoácidos y la transpeptidación, es decir, los fenómenos de transferencia de la cadena peptídica ya formada al nuevo aminoácido presente en el sitio A del ribosoma. (9)

c) Espectro antibacteriano

El cloranfenicol presenta un espectro antibacteriano bastante amplio. Se considera que existe alta sensibilidad a este antibiótico cuando se inhibe el crecimiento bacteriano a concentraciones menores de 5 mcg/ml. Existe resistencia cuando no se inhibe por encima de 25 mcg/ml y existe sensibilidad intermedia para el resto. (4)

Puede inhibir el crecimiento de la mayoría de gérmenes grampositivos y gramnegativos a excepción de algunos *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa*. (4)

d) Resistencia bacteriana

El mecanismo de resistencia bacteriana al cloranfenicol se debe a la producción de una acetiltransferasa que acetila al antibiótico en presencia de acetil-CoA. El cloranfenicol acetilado presenta impedimento estérico para el enganche a su sitio de unión al ribosoma, por lo que carece de acción antimicrobiana.

La resistencia es transferible y se adquiere mediante conjugación entre bacterias, gracias a un plásmido específico de resistencia R que generalmente codifica la resistencia a otros varios antibióticos. (9)

e) Farmacocinética

Absorción.

El cloranfenicol se absorbe bastante bien a través de cualquier vía.

El ester palmitato se hidroliza fácilmente mediante las lipasas pancreáticas, absorbiéndose rápidamente el cloranfenicol desesterificado.

El succinato de cloranfenicol presenta, tras su administración parenteral, una biodisponibilidad hasta un 50% menor que la de su base correspondiente administrada por vía oral. Ello se debe a que el ester se absorbe y tiene eliminación renal como tal. (2)

Distribución.

Una vez absorbido difunde bien por todos los tejidos y líquidos corporales, presentando un volumen de (2)

distribución de 0.91 kg. con una unión a las proteínas del plasma del 55 %.

Llega bien al tejido linfático y al SRC, donde en LCR puede alcanzar concentraciones cercanas a las de plasma. Difunde bien a través de la placenta y se encuentra en cantidades apreciables en la leche materna. (2)

Eliminación.

La eliminación se realiza por biotransformación hepática. A pesar de ello, las concentraciones urinarias de la sustancia activa son suficientes para el tratamiento de infecciones de estas vías. (2)

La vida media de eliminación oscila alrededor de 4 horas, por lo que a las 24 horas se encuentra en la orina hasta el 90 % de la dosis, mayoritariamente en forma de metabolitos.(2)

La insuficiencia hepática prolonga la vida media del cloranfenicol, obligando a un ajuste de las pautas de dosificación, así como a monitorizar sus niveles plasmáticos. (2)

La insuficiencia renal, por el contrario, no da lugar al acumulo de este fármaco en el organismo, aunque sí de su forma conjugada, farmacológicamente inactiva. (2)

f) Efectos indeseables

El cloranfenicol puede producir muy raramente reacciones de hipersensibilidad, consistentes en alteraciones cutáneas o fiebre medicamentosa.

Depresión de médula ósea, consiste en anemia, que puede acompañarse o no de leucopenia y/o trombocitopenia. Aparece siempre que se administran dosis elevadas y/o tratamientos prolongados.

Sus características fundamentales estriban en la dosis-dependencia, así como en la reversibilidad del cuadro tras el cese del tratamiento.

El cloranfenicol inhibe la ferroquelatasa, enzima mitocondrial de las células de la médula eritroide que cataliza el último paso en la síntesis de heme, impidiéndose, por tanto, la incorporación del hierro a éste.

Anemia aplásica, reacción adversa típica de este fármaco, que cursa con púrpura y/o hemorragia debido a la pancitopenia. (6)

Su aparición no guarda relación con la dosis ni tampoco relación temporal con el momento de tratamiento. La anemia aplásica sea inducida por un producto de biotransformación del cloranfenicol en la luz intestinal, realizada por enterobacteriaceas, más que por una reacción al antibiótico propiamente dicho.

Síndrome gris del recién nacido. Denominado así por el color ceniciento que presentan, tiene interés histórico, ya que apareció al inicio de la introducción del cloranfenicol en terapéutica. Consiste en un defecto por hiperdosificación relativa, ya que los recién nacidos presentan no sólo la disminución fisiológica del poder de glucorono-conjugación sino también una disminución en los procesos de excreción renal. (6)

Reacciones de Herxheimer, especialmente en el tratamiento de fiebre tifoidea y fiebre de Malta. (6)

Alteración de la flora intestinal. Debido a que el cloranfenicol se absorbe bastante bien, la incidencia de este cuadro es rara y, en cualquier caso, considerablemente menor que la correspondiente a tetraciclinas.

Fenómenos irritativos tras administración oral consistentes en náuseas, vómito, diarrea e irritación perineal. Ocurren con una frecuencia muchísimo menor que en el caso de tetraciclinas. (6)

g) Interacciones farmacológicas

El cloranfenicol inhibe la acción de clindamicina y macrólidos, impidiendo su unión en el ribosoma bacteriano. (2)

El cloranfenicol inhibe la acción de las oxidasas de función mixta del sistema microsomal hepático, prolongando significativamente la vida media de dicumarol, difenilhidantoína, clorpropamida y tolbutamida. (2)

h) Indicaciones terapéuticas

Debido a la posibilidad de inducir efectos drotrogénicos de riesgo mortal, el cloranfenicol no debe usarse profilácticamente ni para el tratamiento de infecciones banales, ni tampoco para el tratamiento de infecciones graves para las que exista tratamiento alternativo con otros antibióticos.

El cloranfenicol sigue siendo agente de primera elección para el tratamiento de la fiebre tifoidea (6)

Otra de las indicaciones es el tratamiento de las meningitis por *Influenzae Haemophilus*

Se puede emplear en asociación a otros antibióticos para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica y las infecciones intraabdominales, así como para el tratamiento de los abscesos cerebrales, proceso generalmente producidos por bacterias anaerobias gramnegativas. (6)

En general, se debe usar para el tratamiento de infecciones graves inducidas por bacterias multirresistentes que sean sensibles a este agente. (6)

i) Contraindicaciones

Enfermos renales, hepáticas, uso profiláctico, alguna alteración sanguínea o enfermedad de la médula ósea, paciente diabético. (2)

j) Preparados, vías de administración y posología

El cloranfenicol, (*chloromycetin, Mychel*), se vende en cápsulas que contienen 250 y 500 mg. para uso oral. El palmitato de cloranfenicol, es un polvo insoluble en agua; 1.7g. de este preparado equivalente a 1 g. de cloranfenicol base. La suspensión oral de palmitato de cloranfenicol, contiene una cantidad

de palmitato de cloranfenicol equivalente a 150 mg. de cloranfenicol base, mezclado con agentes apropiados de dispersión y sabor, por cada 5 ml. El succinato sódico de cloranfenicol, se vende como polvo seco; se destina a solución para uso por vía intravenosa y puede no ser efectivo si se administra por vía intramuscular (4)

El cloranfenicol puede administrarse por vía oral o intravenosa.

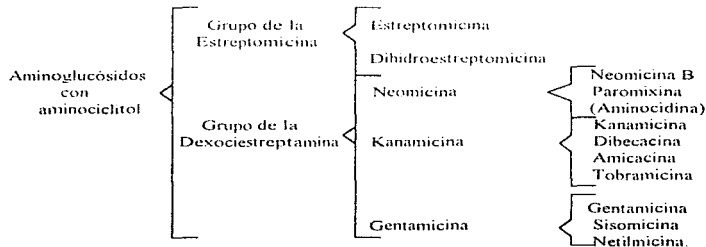
Como pauta general de administración, el cloranfenicol o el equivalente contenido en sus ésteres. Puede usarse para tratamiento de adultos y niños, a dosis de 30-60 mg/kg/día, repartidos en tres o cuatro tomas. Por vía intravenosa, 1 g/6-8 horas. Para lactantes, 25 mg/kg/día o 50 mg/kg cada dos días, en dosis única (4)

3.7 AMINOGLUCÓSIDOS

Los antibióticos aminoglucósidos son un grupo amplio de agentes, de origen natural o semisintético, que se comportan como antibióticos bactericidas en fase de crecimiento. (2)

El grupo posee características farmacocinéticas, toxicidad y espectro antibacteriano similar, y difiere en el perfil de las resistencias bacterianas, en su frecuencia y en sus usos clínicos. Se usan sobre todo en el tratamiento de infecciones serias por gérmenes gramnegativos, siendo sus principales limitaciones a la aparición de resistencias y de toxicidad dosis dependiente. (2)

a) Clasificación estructural de los aminoglucosidos

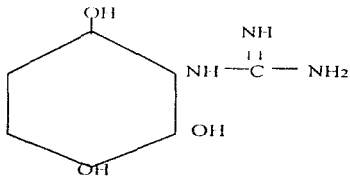


Aminociclitoles puros: espectinomicina.

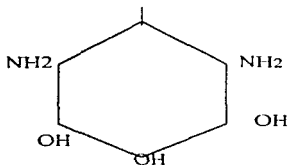
b) Estructura química

Los aminoglucósidos forman una familia de agentes que se definen por la presencia de 2 o más aminoazúcares unidos por un enlace glucosídico a un grupo hexosa o anillo aminociclitol. El grupo debería llamarse aminoglucósidos-aminociclitoles. (3)

Desde el punto de vista estructural existen dos grupos de aminoglucósidos según el anillo aminociclitol que poseen, la estreptomicina, con un anillo de estreptidina, y el resto del grupo, que tiene como núcleo a la 2-desoxiestreptamina. (3)



Estreptidina



2-Desoxiestreptamina

c) Mecanismo de acción

Los antibióticos aminoglucósidos son considerados antibióticos bactericidas en fase de crecimiento a través de un mecanismo inhibitor de la síntesis de proteínas. (9)

La estreptomina inhibe la síntesis de proteínas mediante su unión reversible a la fracción 30S del ribosoma bacteriano, en las cercanías de las proteínas 5 y 6 de esta subunidad. Los demás aminoglucósidos parece que actúan en el área de unión entre las subunidades 30S y 50S, uniéndose a las proteínas 3,4,5 y 12 de la subunidad 30S y a la proteína 6 de la subunidad 50S. (9)

Estas diferencias en el mecanismo de acción no son bien comprendidas y no se conocen en profundidad, pero muy bien podrían ser responsables de los distintos efectos que los aminoglucósidos producen sobre la síntesis de proteínas bacterianas. (9)

La unión de la estreptomina a la fracción 30S tiene como consecuencia una ruptura de los polisomas en monosomas, lo que a su vez conduce a la imposibilidad de elongación de la cadena proteica. De alguna manera estos monosomas de estreptomina se pueden considerar como complejos de iniciación abortivos.(9)

Al contrario que la estreptomina, los demás aminoglucósidos, más que impedir el inicio de la lectura del ARNm, lo que hacen es producir una lectura incorrecta. El área de unión entre las dos fracciones de la unidad ribosómica, donde actúan estos aminoglucósidos, es también el área donde tiene lugar la lectura del ARNm y la unión del aminoacil-ARNi para elongar la cadena proteica. (9)

d) Mecanismos de resistencia

La aparición de resistencias bacterianas puede llegar a constituir una de las principales limitaciones para el uso clínico de estos antibióticos. Se han descrito 3 posibles mecanismos de producción de resistencias bacterianas: 1. Mediante la mutación del ribosoma. 2. Mediante la disminución o anulación de la penetración del aminoglucósido al interior celular. 3. Mediante la

modificación enzimática del antibiótico antes de que llegue a su lugar de acción. (3)

Una vez que los aminoglucósidos se unen al exterior celular, penetran en la célula en función de la diferencia de potencial eléctrico existente entre ambos medios. El transporte a través de la membrana requiere energía, en este caso es oxígeno-dependiente. Las células incapaces de crear esta diferencia de potencial son naturalmente resistentes a los aminoglucósidos, como ocurre con las bacterias anaerobias. Este mecanismo de resistencia se ha venido considerando como poco frecuente, sin embargo, en los últimos años se reconoce como mucho más importante de lo esperado. Actualmente es el principal mecanismo de resistencia para los nuevos aminoglucósidos, en especial para la amikacina, significando además su aparición de resistencia cruzada para todos los antibióticos del grupo. (9)

El sinergismo entre betalactámicos y aminoglucósidos se debe, en parte, al incremento de la permeabilidad celular que los betalactámicos favorecen. (9)

La resistencia por mutación ribosómica es con mucho el mecanismo menos frecuente de los tres, aunque es típica la resistencia a la estreptomycin por mutación de la proteína 12 de la subunidad 30S ribosomal. (9)

e) Espectro antibacteriano

Habitualmente, la mayoría de las bacterias gramnegativas (*E. Coli*, *E. Aerogenes*, *E. Cloacae*, *K. Pneumoniae*, *P. Mirabilis*, *Ps. Aeruginosa*, *S. Marcescens*, etc.) son sensibles a las concentraciones alcanzadas con las dosis utilizadas clínicamente. Pero también es infrecuente la aparición de cepas de *klebsiellas*, *proteus* o *pseudomonas* resistentes. (4)

Entre los grampositivos, tanto el estafilococo como el estreptococo son sensibles aunque también se han descrito cepas de *Staph. aureus* y de *S. epidermidis* productores de enzimas inactivantes, incluso para amikacina. (4)

Son resistentes las bacterias anaerobias estrictas, como *bacteroides fragilis*, *clostridios*, etc. y gérmenes anaerobios facultativos. (4)

La estreptomycin es el aminoglucósido con mayor actividad *in vitro* frente al *mycobacterium tuberculosis* siendo también considerado el fármaco de elección frente a infecciones por *francisella tularensis* y *yersinia pestis*. (4)

f) Farmacocinética

Absorción

Estos fármacos apenas se absorben a partir del tracto gastrointestinal (1-3%) y aparecen en heces de forma inalterada por ello se utiliza la administración por esta vía al objeto de obtener efectos locales. Tampoco se absorben a través de piel sana, pero la permeabilidad aumenta con lesiones dérmicas, pudiendo encontrarse en orina hasta un 2 a un 5% de la dosis de gentamicina administrada sobre piel desnuda o sobre quemaduras. En pacientes con insuficiencia renal grave, la aplicación de aminoglucósidos en grandes superficies de la piel, o la administración oral durante mucho tiempo, puede dar lugar al aparecer efectos indeseables sistémicos por un proceso de acumulación progresiva. La absorción a través de serosas es relativamente buena. Tras la administración por vía intramuscular se absorben bien, presentando tiempo máximo alrededor de 30-90 minutos (5)

Distribución

Debido a su naturaleza muy polar, los aminoglucósidos apenas penetran al interior celular. El porcentaje de unión a proteínas plasmáticas es bajo (menor del 10%) salvo para la estreptomycin (30%), por lo que el volumen de distribución se aproxima al del líquido extracelular (0.24-0.28 l/kg). (5)

Como cabría esperar de su naturaleza química, las concentraciones en el LCR del adulto tras la administración intramuscular o intravenosa son bajas (menor que 10-18% de las plasmáticas) y, en todo caso, ineficaces desde el punto de vista clínico. Por el contrario en el recién nacido con meningitis, las concentraciones obtenidas tras su administración intravenosa suelen ser insuficientes, debido a la inmadurez de la barrera hemato-encefálica, así como el aumento de permeabilidad inducido por la inflamación. (5)

Las concentraciones en el resto de líquidos y secreciones orgánicas son netamente inferiores a las alcanzadas en plasma, salvo para el caso de la perilinfa y endolinfa del oído interno así como en la corteza renal pudiendo llegar a alcanzar hasta 20 veces las concentraciones del plasma. Más aún, la cinética de salida desde estas estructuras es mucho más lenta que la de eliminación desde plasma, por lo que tienden a concentrarse. (5)

Eliminación

Los aminoglucósidos no se biotransforman en el organismo y se excretan muy poco por vía biliar (aparece un por ciento en heces), por lo que su eliminación se realiza en su mayoría mediante excreción renal. Esta se realiza mediante un proceso de filtración glomerular y reabsorción tubular parcial. De esta forma se encuentra en la orina de 24 horas hasta un 75-95% de la dosis, en forma inalterada. La concentración urinaria del fármaco puede alcanzar hasta 20 veces la obtenida en plasma. (5)

Este proceso de eliminación condiciona el que la semivida de estas sustancias sea muy breve (1.5 a 2.5 horas) así como el que esta se vea prolongada en caso de insuficiencia renal, de forma proporcional a tal insuficiencia, pudiendo llegar a ser hasta de 3 a 5 días. Dado el estrecho margen terapéutico de estos medicamentos, es obvio que la administración de este grupo de fármacos en pacientes con insuficiencia renal obliga a un ajuste preciso de la dosificación. (5)

Los aminoglucósidos se eliminan por hemodiálisis y diálisis peritoneal, por lo que, tras una sesión estándar de hemodiálisis, se precisa administrar la mitad de la dosis habitual de antibiótico, para mantener inalteradas las condiciones farmacocinéticas de dosificación. (5)

g) Efectos indeseables

Todos los aminoglucósidos comparten un patrón común de efectos indeseables, a la cabeza de los cuales, por su frecuencia y gravedad, se encuentran su potencial efecto ototóxico, tanto sobre funciones auditivas como vestibulares y su nefrotoxicidad. Menos frecuente pueden producir fenómenos como bloqueos neuromuscular y, más raramente, otros efectos adversos menos

importantes. Ocasionalmente, el uso de aminoglucósidos puede derivar en la aparición de manifestaciones hematológicas, como leucopenia o trombopenia (generalmente durante el uso de estreptonucuba), elevación en las cifras plasmáticas de enzimas hepáticas, bilirrubina, etc. y, a veces manifestaciones alérgicas del tipo de eosinofilia o erupciones cutáneas urticariformes. La incidencia de este tipo de reacciones adversas es difícil de evaluar, pero es posible que no supere un 2^o%. (6)

h) Incompatibilidad e interacciones

Aunque aminoglucósidos y penicilinas se utilizan conjuntamente por su acción sinérgica en determinados cuadros infecciosos, no deben nunca administrarse en el mismo líquido de perfusión. Ello se debe a que la apertura del anillo β -lactámico permite la unión de éste con un grupo amino de la estructura aminoglucosídica inactivando el antibiótico. (6)

Todos los β -lactámicos son potencialmente capaces de inactivar a los aminoglucósidos, pero se requieren concentraciones de β -lactámicos mayores de 250 mgc/ml, por lo que en la práctica el problema se plantea con carbenicilina, ticarcilina, ureidopenicilinas y piperacilina. La gentamicina y la tobramicina parecen más sensibles a esta inactivación que ampicilina o netilmicina. El grado de inactivación es proporcional a la temperatura y tiempo de contacto, por ello, en pacientes con insuficiencia renal, en los que el contacto entre antibiótico se mantiene largo tiempo es posible que exista cierta inactivación in vitro. (6)

i) Usos clínicos.

Los aminoglucósidos, solos o en combinación con otros antibióticos, son los pilares básicos del tratamiento de muchas infecciones bacterianas graves.

En las infecciones urinarias bajas pueden utilizarse solos y, a veces, es suficiente con una sola administración al día. (7)

En neumonías hospitalarias suelen asociarse con una cefalosporina, y en neutropénicos e inmunodeprimidos, con una penicilina antipseudomona.

También se asocian a betalactámicos en el tratamiento de endocarditis, a penicilinas si se encuentra un enterococo, o a cloxacilina si es una endocarditis estafilocócica. (7)

Estreptomina

Hoy en día está considerada principalmente como un fármaco de uso en tuberculosis y en algunas otras situaciones poco frecuente, como la peste, tularemia, muermo y brucelosis. Es también utilizada en el tratamiento de endocarditis enterocócica, aunque más recientemente se prefiere gentamicina.(3)

Neomicina.

Dado su gran potencial nefrotóxico no debe usarse en administración sistémica. Se utiliza en administración oral para esterilización prequirúrgica del tubo digestivo y como coadyuvante en el tratamiento de la encefalopatía hepática. También se utiliza en forma de cremas, pomadas, ungüentos, colirios, etc. para administración se asocia frecuentemente con manifestaciones de hipersensibilidad, generalmente cutáneas.(3)

Paromomicina

Se usa principalmente como coadyuvante en el tratamiento de la encefalopatía hepática. (3)

Kanamicina

Su desmesurado uso en la década de los 60 produjo un importante y rápido desarrollo de resistencias. Desde entonces, su uso ha decrecido considerablemente siendo casi totalmente sustituido por gentamicina y tobramicina. (3)

Gentamicina

Aunque las resistencias están creciendo de forma importante, es el aminoglucósido, junto con la tobramicina, de referencia. Parece tener mayor actividad que la tobramicina frente a enterococos. (3)

Tobramicina

Según algunos estudios, tiene mayor actividad que gentamicina frente a pseudomonas. Si existen diferencias en cuanto a la toxicidad renal de gentamicina y tobramicina, es dudoso que tengan relevancia clínica. (3)

Amikacina

Es el aminoglucósido con menor incidencia de resistencias, consecuentemente es el aminoglucósido de elección en medios donde las resistencias a tobramicina o gentamicina sean altas. No aparece que a las dosis necesarias en clínica existan diferencias significativas, en cuanto a toxicidad, entre amikacina, tobramicina y gentamicina. (3)

Netilmicina

Es el más moderno de los aminoglucósidos. Es activo frente a ciertas cepas resistentes a gentamicina y tobramicina, pero es potencialmente sensible a mayor número de enzimas inactivantes que la amikacina. Es posible que sea menos nefrotóxico que tobramicina o gentamicina. (3)

CONCLUSIONES.

Durante la práctica odontológica es de suma importancia tener el conocimiento básico acerca de los antibióticos, ya que es una de las elecciones a desarrollar al observar una alteración infecciosa en cavidad oral la cual nos traerá como consecuencia un desequilibrio entre el organismo.

El conocer los efectos como reacciones que pueden presentar los antibióticos durante su administración nos permite la adecuada elección de un antibiótico y por lo consiguiente un buen tratamiento obteniendo como respuesta una evolución satisfactoria del paciente.

La observación de los parrafos esbozados asegura el uso óptimo de los medicamentos antimicrobianos y reducirá al mínimo los peligros resaltantes del abuso.

Antes de recetar un medicamento antimicrobiano, el cirujano dentista debe de formular un diagnóstico que sea fuertemente sugestivo de la presencia de una infección microbiana dada.

El efecto terapéutico de éstos medicamentos depende solo de su capacidad para inhibir o matar a los microorganismos.

La mayor parte de los medicamentos antimicrobianos tienen un efecto específico sobre una gama muy limitada de los diferentes tipos de microorganismo. El cirujano dentista debe de formular un diagnóstico casual específico, sobre bases científicas, este puede ser a menudo una conjetura inteligente acerca de que organismo es la causa más verosímil de una enfermedad infecciosa dada y entonces poder elegir un medicamento que probablemente sea efectivo contra ese microorganismo.

Los medicamentos antimicrobianos representan uno de los grupos más importantes en los avances de la terapéutica médica pero desgraciadamente han sido usadas inapropiadamente.

GLOSARIO

Aerobio. Bacteria que requiere de oxígeno o aire para vivir.

Agranulocitosis. Enfermedad grave caracterizada por la disminución, ausencia de leucocitos de la serie mielóide asociada a úlceraciones necróticas de la boca, faringe, mucosa y piel.

Anaerobio. Microorganismo que solo puede vivir fuera del aire o contacto con o fuera del contacto con el oxígeno.

Anaerosis. Interrupción de la función respiratoria.

Ascítico. Hidropesía de la cavidad abdominal.

Anuria. Disminución de la secreción de la orina.

Brucelosis. Sinónimo de fiebre de Malta.

Coledocistitis. Detención del flujo de bilis

Diálisis. Separación por osmosis de las sustancias coloides y cristaloides de una mezcla.

Depuración. Purificación/acto por medio del cual el organismo se desembaraza de las sustancias nocivas.

Eosinofilia. Tinción con eosina.

Eriopela. Enfermedad infecciosa aguda que consiste en un proceso inflamatorio difuso de la piel.

Haptenos. Antígeno parcial o incompleto.

Hemostasia. Aspiración de la sangre por vía venosa.

Hipotrombocitemia. Deficiencia de vitamina K.

Intercial. Son zonas de secreción endocrina de las glándulas sexuales masculinas y femeninas.

Leucopenia. Disminución de los glóbulos blancos o leucocitos por debajo de lo normal.

Mioclonicas. Contracciones de tipo clónico localizadas en los músculos de las extremidades y del trombo.

Púrpuras. Manchas rojas que aparecen debajo de la piel y la mucosa.

Tromboflebitis. Inflamación de la vena flebitis con un trombo que obstruye la luz venosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bowman, Rand. Farmacología bases químicas y patológicas aplicaciones clínicas 2a. edición, editorial interamericana. México, D.F.
2. Cianco. Farmacología clínica para odontólogos, 4a. edición, editorial Manual Moderno. México, 1982.
3. Drill Farmacología médica, 2a edición, editorial La Prensa Médica Mexicana. México, 1978.
4. Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica, 7a. Edición, editorial Panamericana. México, D.F. 1986.
5. Goth Farmacología Clínica, 12 edición, Editorial Panamericana. México D.F. 1990.
6. HwGriffith Guía para el uso de medicamentos, 9a. edición, editorial Interamericana. México 1991.
7. Huy, Pham. Farmacología Odontológica Editorial Manson. México. 1994.
8. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas P.F.M. 36 Edición, Ediciones PLM. México, D.F. 1996.
9. Vázquez B. Lorenzo. Farmacología y su proyección a la clínica. 5a. edición. Editorial Oteo. México, D.F. 1987.
10. Diccionario médico. Editorial Teide. Barcelona. 1984.
11. Diccionario de ciencias médico odontológicas. 4a. edición, IPSO Editores. México. 1996.