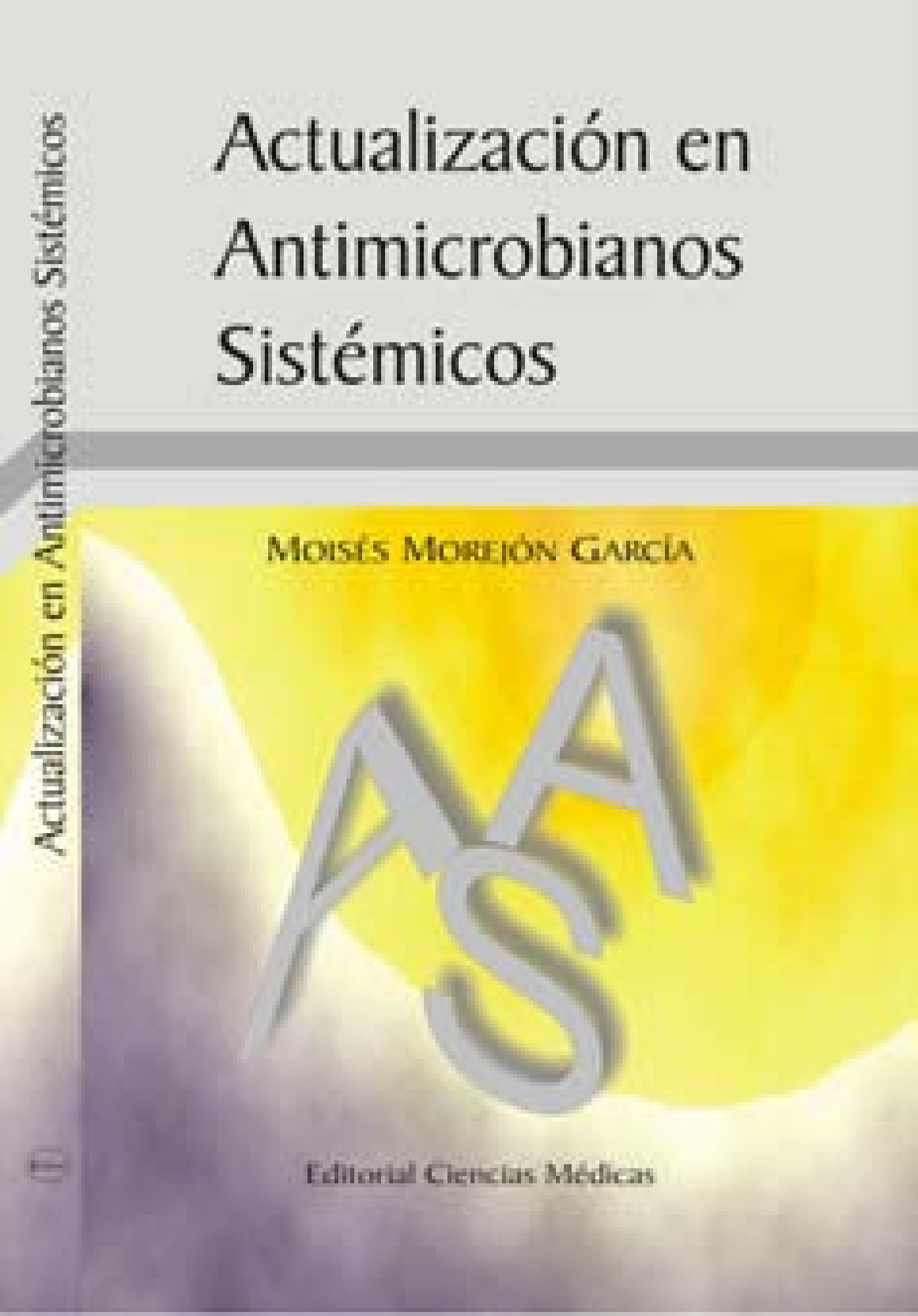
Actualización en Antimicrobianos Sistémicos

Moisés Morejón García



Editorial Ciencias Médicas

Actualización en Antimicrobianos Sistémicos

Actualización en Antimicrobianos Sistémicos

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Datos CIP- Editorial Ciencias Médicas

Morejón García Moisés
Actualización en Antimicrobianos Sistémicos/ Moisés Morejón García, Rosa Regla Salup Díaz, Manuel Cué Brugueras. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005.

196p.

Incluye un índice general. Incluye bibliografía al final de cada tema. Incluye un anexo de abreviaturas. Incluye un anexo de índice alfabético.
ISBN 959-212-150-1

1.AGENTES ANTIBACTERIANOS/ uso terapéutico
2.ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES
3. AGENTES ANTIINFECCIOSOS I. Salup Díaz Rosa Regla II. Cué Brugueras Manuel

QV350

Edición y Corrección: Lic. Cecilia Infante Guerrero
Diseño y Composición: Enrique Mayol Amador

© Moisés Morejón García
Rosa R. Salup Díaz
Manuel Cué Brugueras

© Sobre la presente edición:
Editorial Ciencias Médicas, 2005

Este libro ha sido publicado gracias a la cooperación desinteresada de Laboratorios Bagó.

Editorial Ciencias Médicas
Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
calle I # 202 esq. a Línea, piso 11, El Vedado,
Ciudad de la Habana 10400, Cuba.
Teléfono: 553375 | E-mail: ecimed@infomed.sld.cu

Actualización en Antimicrobianos Sistémicos

Autor

Dr. Moisés Morejón García

Coautores

Dra. Rosa Regla Salup Díaz

Lic. Manuel Cué Brugueras

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Editorial Ecimed Ciencias Médicas

La Habana, 2005

Autor:

Dr. Moisés Morejón García

Especialista de 2° grado en Medicina Interna.
Profesor Auxiliar.
Hospital Universitario "Manuel Fajardo", Ciudad de La Habana.
Miembro de la Sociedad Cubana de Medicina Interna.
Miembro de la Sociedad Cubana de Farmacología.
Miembro del Grupo Nacional de Medicina Interna.
Representante de Antibióticos del Grupo Nacional de Medicina Interna.
Miembro directivo de CUBA-APUA (Alianza para el Uso Prudente de los Antibióicos).

Coautores:

Lic. Manuel Cué Bugueras

Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.
Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, Ciudad de La Habana.
Graduado de Licenciatura en Ciencias Farmacéuticas en la Universidad de La Habana, en 1980.
Secretario del Comité de Redacción de la Revista Cubana de Farmacia, desde 1987.
Miembro del Comité de Redacción de la Revista Cubana de Medicina General Integral.
Miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Cubana de Ciencias Farmacéuticas.
Responsable de la sección virtual de Medicamentos de Infomed (Red Telemática de Información en Salud de Cuba).
Miembro de la Cátedra de la Universidad Virtual de Salud de Cuba.
Miembro directivo de CUBA-APUA (Alianza para el Uso Prudente de los Antibióicos).

Dra. Rosa Regla Salup Díaz

Especialista de Primer Grado en Pedriatría.
Intensivista Pedriática.
Hospital Universitario Pediátrico "Pedro Borras Astorga", Ciudad de La Habana.
Miembro de la Sociedad Cubana de Pediatría.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PRÓLOGO

El uso de los antibióticos en el tratamiento de los procesos infecciosos constituye un verdadero reto para los médicos actuales. Las dificultades se derivan de numerosos factores que van desde las dosis adecuadas hasta las condiciones individuales y ambientales que influyen en los resultados esperados.

La problemática comienza desde la búsqueda de las causas que originan los procesos infecciosos, fundamentalmente la identificación de los gérmenes, hasta la determinación de la sensibilidad de los mismos frente a los distintos antimicrobianos.

Ocurre que en no pocas ocasiones dichos gérmenes son sensibles in vitro a determinados antibióticos y, sin embargo, cuando se emplean en humanos esta sensibilidad presenta cambios muy significativos, ya que existen numerosos factores capaces de modificar su acción in vivo, como pueden ser las dosis utilizadas y los trastornos en la absorción, asimilación, metabolismo y difusión, así como las reacciones adversas provocadas por los mismos, lo que nos impide alcanzar una respuesta óptima. Otro factor importante en la efectividad de los mismos, lo constituye la resistencia, que con frecuencia aparece en numerosas cepas bacterianas durante el curso del tratamiento.

La aparición de nuevos antimicrobianos ha aumentado la complejidad de su uso, pues a pesar de que sus espectros y efectividades son superiores a las que presentan los ya existentes, la posible aparición de efectos adversos aún desconocidos, en ocasiones ha provocado incluso la retirada del mercado de algunos de ellos. Además, sus elevados costos son una limitante a considerar.

Todo lo señalado nos permite llegar a la conclusión de lo difícil que resulta el uso de estos medicamentos que, aunque tan útiles en el tratamiento de las infecciones, deben ser correctamente prescritos, debido a que paradójicamente, pueden determinar situaciones indeseables en los pacientes. Además, el médico debe tener en cuenta el alto costo de los mismos a la hora de la prescripción, debiendo

utilizar exclusivamente los más efectivos en el proceso infeccioso en cuestión, lo cual puede lograrse sólo con un estudio profundo del paciente, utilizando adecuadamente el método clínico y apoyándose en las investigaciones complementarias correspondientes.

Por otra parte, la piedra angular del fenómeno cada vez más creciente de la resistencia bacteriana frente a los antimicrobianos, lo constituye hoy en día el uso inadecuado de los mismos, lo cual podemos achacar en parte al desconocimiento del tema, dada la insuficiente cantidad de publicaciones existentes en la literatura médica sobre este aspecto tan importante de la antibioticoterapia.

El Dr. Moisés Morejón García, autor principal de este libro, es profesor auxiliar de la Cátedra de Medicina Interna del Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana, miembro del Grupo de la APUA (Alianza para el Uso Prudente de los Antibióticos) en Cuba, presidente del Comité de Antibióticos del Hospital Universitario "Manuel Fajardo", de Ciudad de La Habana, y miembro del Grupo Nacional de Medicina Interna del Ministerio de Salud Pública de Cuba. Tiene en su aval el haber recibido numerosos premios y distinciones por su labor como docente, y ha impartido diversos cursos sobre antibioticoterapia, así como acerca del uso y abuso de los antibióticos. Este libro "Actualización en Antimicrobianos Sistémicos", resume los conocimientos que el autor ha acumulado durante años con su esmerado trabajo docente–asistencial, que incluye varios años de labor en países de África (Angola) y Suramérica (Brasil).

El texto consta de 17 capítulos, todos redactados con una secuencia lógica, lo que facilita su lectura y comprensión, seguido cada uno de ellos por una amplia bibliografía actualizada que permite, de ser necesario, la fácil revisión de la misma y la comprobación de la veracidad de su consulta en el momento de la confección del texto.

El primer capítulo lo dedica el autor a realizar una revisión del panorama infeccioso existente actualmente en el mundo,

reflejando el impacto que sobre la mortalidad ejercen actualmente las enfermedades infecciosas y especificando el peso que tienen las principales patologías en la misma. Como elemento de importancia señala el aumento de la resistencia de la gran mayoría de los gérmenes frente a los antibióticos, incluso a los más modernos, así como el impacto actual de las llamadas enfermedades emergentes y reemergentes.

En el segundo capítulo realiza algunas consideraciones sobre el uso empírico de los antimicrobianos, señalando que se deben tener en cuenta numerosos factores antes del uso de los mismos, como serían: procedencia del paciente, localización de la sepsis, tipo de sepsis, factores del huésped, germen posible, aislamiento del germen, selección del antimicrobiano, vía de administración, dosis, duración del tratamiento, efectos adversos, costo, etc.

Un aspecto importante lo constituye la forma didáctica en que se tratan los distintos grupos en que el autor organiza el estudio de los antibióticos, lo que facilita al lector la comprensión de los mismos.

Así podemos observar que en todos se trata sucesivamente: recuento histórico, clasificación, estructura, mecanismo de acción, espectro, resistencia, difusión y excreción, efectos adversos, aplicaciones clínicas y dosificación.

Por todas las razones antes expuestas, así como por la claridad y fácil compresión del mismo, consideramos que es un libro muy útil para los médicos en general, docentes y estudiantes de medicina, los cuales encontrarán orientaciones claras, precisas y actualizadas en el uso de la antibioticoterapia.

Dr. Roberto Sollet Guilarte

Doctor en Ciencias Médicas
Profesor Titular en Medicina Interna
de la Universidad de la Habana
Jefe del Grupo Nacional
de Medicina Interna

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ÍNDICE

Prólogo/ **5**

Introducción/ **11**

1 Panorama infeccioso actual/ **15**

2 Consideraciones previas a la antibioticoterapia/ **29**

3 Penicilinas/ **42**

4 Inhibidores de betalactamasas asociados con penicilinas/ **61**

5 Cefalosporinas/ **69**

6 Penemas/ **83**

7 Monobactámicos/ **91**

8 Aminoglucósidos/ **98**

9 Quinolonas/ **109**

10 Tetraciclinas/ **121**

11 Fenicoles/ **130**

12 Macrólidos/ **136**

13 Lincosamidas/ **146**

14 Glicopéptidos/ **152**

15 Imidazoles/ **160**

16 Nuevos antimicrobianos. Aspectos generales/ **167**

17 Antimicrobianos futuristas/ **175**

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Este libro pretende contribuir a la comprensión de la urgencia en el uso racional y científico de los antimicrobianos. Se impone toda la colaboración posible para disminuir los índices de resistencia bacteriana a nivel mundial, que ya alcanzan niveles alarmantes.

La historia de la lucha del hombre contra las infecciones se remonta a miles de años atrás. En el papiro de Ebers, 1500 años a.n.e., ya se menciona la aplicación en las heridas infectadas de: la película de hongo producida por la madera de los barcos, el raspado de paredes húmedas de las iglesias y el pan mohoso.

Existen referencias que sugieren que en la misma época, los chinos utilizaban la cáscara enmohecida de la soya para curar el carbunco, los forúnculos y otras infecciones. Sin embargo, tuvieron que transcurrir muchos años para que aparecieran las primeras aplicaciones científicas en la lucha contra las enfermedades infecciosas.

El siglo XIX y en especial su segunda mitad, sentó las bases para dichas aplicaciones, ya que fue esta, la época de los grandes descubrimientos microbiológicos, que se vieron ampliamente favorecidos por los importantes aportes al desarrollo del microscopio del holandés Antonio Leeuwenhoek.

Aunque fue Devaine en 1850, el primer hombre que observó una bacteria a través de un microscopio (a la que llamó bacterida), no fueron mayores sus aportes en este campo.

Años después, hombres eminentes encabezados por Luis Pasteur se dieron a la tarea incansable de buscar los posibles responsables de las enfermedades infecciosas, tanto en animales como en seres humanos. Así comienzan a ser identificados un sin número de microorganismos responsables de dichos procesos.

En 1881, el propio Pasteur en Francia, al unísono de Stenberg en EE.UU, aislan por primera vez el neumococo; en 1882 Koch identifica el bacilo responsable de la

tuberculosis y Friedlander aisla la *Klebsiella pneumoniae;* en 1892 Pfeiffer aisla el *Haemophilus influenzae.* Estos y otros descubrimientos, fueron provocando a su vez el interés por encontrar la forma de combatirlos.

Ya mencionábamos algunas de las formas curiosas aplicadas por los antiguos en distintos procesos infecciosos. Dentro de ellas, se considera a la quinina, utilizada por los indios americanos desde la época precolombina para combatir la malaria, como la primera antibioticoterapia utilizada en el mundo.

En la primera década del siglo XX, Paul Ehrlich, a quien se considera el padre de la quimioterapia, después de incansables estudios, fue el primero en crear una sustancia que fuera capaz de combatir una enfermedad infecciosa, esta fue el Salvarsan, derivado arsenobencénico, con el cual fue capaz de curar la sífilis y la tripanosomiasis en el año 1912. A este gran investigador, le fue otorgado en 1908 el Premio Nobel de Medicina, por sus estudios sobre la inmunidad.

En 1928, sir Alexander Fleming, médico escocés, reportaba el descubrimiento de la primera sustancia natural, producida por un hongo, que era capaz de eliminar las bacterias, nos referimos a la penicilina. Sin embargo, su reporte a la Real Sociedad de Londres no tuvo gran aceptación, y el que ha sido considerado el mayor descubrimiento del siglo XX, tuvo que esperar 12 años para ser develado por los médicos de la Universidad de Oxford, Ernst Boris Chain y Howard Walter Florey, a quienes en unión de Fleming les fue otorgado el Premio Nobel de Medicina, en 1945.

En el año 1935, la Farbenindustrie alemana, en su afán por desarrollar nuevos colorantes, dio al traste con una sustancia que tenía acción antibiótica, lo que fue corroborado por Gerhard Domagk, quien por esa época fungía como director de investigaciones, dando lugar de esta forma al surgimiento de las sulfonamidas. Por este descubrimiento, le fue otorgado a Domagk, en 1939, el Premio Nobel, pero Hitler prohibió que lo aceptara, por eso lo recibió realmente en 1947.

La década del 40, se vio favorecida por los descubrimientos realizados por el gran investigador Selman A. Waksman, quien aisló el primer aminoglucósido, por lo cual también fue condecorado con el Premio Nobel, en 1952.

En la misma época (1945), el padre de las cefalosporinas, Giuseppe Brotzu, aislaba la sustancia inicial que daría vida al resto de los compuestos de esta familia.

Infinidad de investigadores dieron continuidad a esta cadena de descubrimientos, apareciendo años más tarde una serie de derivados semisintéticos, incluso de nuevos compuestos; monobactámicos, carbapenémicos, quinolonas, siendo las familias más recientes: oxazolidinonas, cetólidos, everninomicinas y estreptograminas, las cuales, unidas a las anteriores, han arrebatado de la muerte a millones de pacientes.

Estos grandes descubrimientos terapéuticos se vieron cercanamente acompañados por otros, no tan halagüeños, que fueron los reportes de cepas de bacterias resistentes a los antibióticos recién aparecidos, un ejemplo clásico de esto fue el reporte de Kirby, en 1941, de la presencia de enzimas en los *Staphylococcus aureus* que eran capaces de anular la acción de la recién surgida penicilina. Este fenómeno fue en aumento y a mediados de la década del 50, el 75 % de las cepas de estafilococos aisladas en los hospitales, presentaban este tipo de resistencia.

Antes de terminar esa década, los científicos habían resuelto en apariencia ese problema creando una penicilina semisintética que resistía las enzimas de los estafilococos, la meticilina. Desafortunadamente, años más tarde (1968) se reportaban las primeras cepas de estafilococos meticilina-resistentes. Hoy la resistencia de esos gérmenes ha tomado tal magnitud, que su control se ha convertido en una verdadera pesadilla.

El fenómeno de la resistencia fue apareciendo a la par de la creación de los antibióticos, y este crecimiento se ha empeorado hasta nuestros días, en que la situación resulta desfavorable y desesperante frente a muchas sepsis graves

provocadas por gérmenes multirresistentes. Nos enfrentamos al agravante de que muchos de ellos, resisten a todos los antimicrobianos disponibles en el arsenal terapéutico mundial.

La situación actual de los antibióticos es tan preocupante, que algunos expertos han hablado sobre el posible arribo a una época post-antibióticos. Esto es basado fundamentalmente en los crecientes niveles de resistencia que los microorganismos han desarrollado.

Baste decir que microorganismos que décadas anteriores eran fácilmente controlados y eliminados con la antibioticoterapia, hoy presentan una alta resistencia a muchos antibióticos y en ocasiones a todos los existentes, haciéndonos peligrosamente vulnerables.

Más preocupante aun es que con el pasar de los años lejos de disminuir, este fenómeno aumenta de forma alarmante.

Hoy en pleno siglo XXI, no debemos olvidar cuanta dedicación y sacrificio costó obtener uno de los más grandes logros de la medicina de todos los tiempos, el descubrimiento y posterior desarrollo de los distintos antibióticos con que hoy contamos.

Se impone, sin lugar a dudas, un llamado mundial al cuidado de ese legado y tiene que ser nuestro objetivo fundamental, porque es consenso mundial que este fenómeno obedece fundamentalmente a la utilización inadecuada de la antibioticoterapia.

Si al concluir la lectura de este texto, el lector comprende la gravedad de la situación que nos amenaza y que ya afrontamos, y en consecuencia, contribuye con acciones concretas a eliminarla, consideraremos que hemos cumplido nuestro propósito.

El Autor

1. PANORAMA INFECCIOSO ACTUAL

Hace un cuarto de siglo, expertos en enfermedades infecciosas aseguraron que la lucha contra las infecciones había sido ganada, al parecer, un tanto basados en los avances sanitarios, el incremento del consumo de agua potable y las mejores condiciones de vida existentes; unido ello a los programas de vacunación, el desarrollo de los antimicrobianos y quizás, al hecho de haberse erradicado la viruela en el mundo.

Pero si hoy se lleva a cabo un análisis de la situación, podrá comprobarse que el panorama es bien distinto. Después de 60 años de tratamiento con antimicrobianos, las enfermedades infecciosas son la causa directa de la mayoría de las muertes que se producen en el mundo. De los 53 millones de fallecimientos promedio anual se calcula que alrededor de 16 millones son debido a enfermedades infecciosas. De ellos, 90 % provocados por infecciones respiratorias, tuberculosis, malaria, SIDA y sarampión.

Las infecciones respiratorias se mantienen entre las diez primeras causas de muerte de los países desarrollados. Las epidemias de cólera, peste e influenza son cada vez más extensas; los casos de tuberculosis se mantienen en ascenso, al igual que los de la "peste del siglo XX", el SIDA, aun sin tratamiento. Se calcula que el SIDA, la tuberculosis y el paludismo enferman a más de 500 millones de personas anualmente, de ellos 6 millones de fallecidos. En los países subdesarrollados, de cada dos muertes una es provocada por una enfermedad infecciosa, siendo ésta la principal causa de muerte entre niños y adultos jóvenes.

Por estas y otras razones, las perspectivas en el campo de las enfermedades infecciosas, no son nada halagüeñas. Los seres humanos hemos modificado la tierra de tal manera, que cada vez es más fácil para los gérmenes desplazarse e instalarse en poblaciones vulnerables.

Muchos son los factores que han influido en dicho fenómeno, desde los cambios climatoecológicos, hasta los socioeconómicos y migratorios. Hoy en día se sabe que el

concepto de que los microorganismos son la causa aislada de las infecciones es inadecuado e incompleto, debido a que se ignora el medio circundante, la influencia de quienes los reciben, y los factores social y físico.

Según los expertos del Instituto de Medicina de Washington, D.C., los factores que han favorecido este estallido infeccioso mundial han sido:

- El incremento del tráfico internacional de personas.
- La interrupción en la continuidad de las medidas de salud pública.
- La vigilancia incompleta como factor favorecedor de la reaparición de muchas enfermedades.
- El aumento de la antibioticorresistencia.
- El desarrollo de la urbanización.

Este último factor, sin que se cuente con un crecimiento sanitario en correspondencia, ha sido -según el United National Center for Human Settlements, de Nairobi, Kenya- el responsable del resurgimiento del cólera y la peste bubónica.

A continuación se analizan algunos de los factores que han influido o participado en el desarrollo de la situación infectológica actual.

ENFERMEDADES EMERGENTES

La década de los años 80, del siglo XX, no sólo sobresalió por los grandes avances de la antibioticoterapia, reflejados en el surgimiento de nuevas y potentes drogas, como las cefalosporinas de tercera generación, las fluorquinolonas, los carbapenémicos y los monobactámicos, sino también por la aparición de más de 30 nuevos gérmenes hasta entonces desconocidos, provocando igual número de nuevas enfermedades, muchas de las que permanecen 20 años después, sin tratamiento específico para combatirlas.

SIDA
Fiebre de Ébola
Fiebre de Lassa
Ehrlichiosis
Enfermedad de Lyme
Enfermedad de los legionarios
Fiebre hemorrágica argentina
Fiebre hemorrágica boliviana
Fiebre hemorrágica venezolana
Síndrome pulmonar por Hantavirus
Síndrome de shock tóxico
Ulcera péptica por *Helicobacter pylori*
Eritema infeccioso
Hepatitis por virus C
Hepatitis por virus D
Hepatitis por virus E
Hepatitis por virus G
Crysptosporidíasis
Diarrea por E. coli 0157 H7
Diarrea por rotavirus
Diarrea pos C. yeyuni
Síndrome respiratorio agudo severo
Neumonía por metapneumovirus

Esta lista se vio encabezada por el SIDA, el cual después de su aparición en San Francisco, EE.UU., en 1981, se ha extendido de forma cosmopolita, dejando un saldo al comenzar el siglo XXI de 40 millones de pacientes seropositivos y 20 millones de fallecidos.

En 1976 habían ocurrido en Zaire, dos brotes de una enfermedad causada por un nuevo virus, el virus del Ébola, que causa la denominada fiebre hemorrágica africana, con alto índice de mortalidad (50-90 %). Un nuevo brote, en 1995, registró 316 casos con 245 fallecidos. En marzo de 2003, un nuevo estallido de la enfermedad en la República del Congo reportó 80 casos, de ellos 72 fallecidos.

Otras fiebres africanas como la fiebre de Lassa, en Nigeria, así como múltiples fiebres hemorrágicas americanas; fiebre hemorrágica por Hantavirus en el suroeste de los Estados Unidos, fiebre hemorrágica venezolana causada por

el virus Guanarito, fiebre boliviana por el virus Machupo y en la Argentina por el virus Junin, son otros ejemplos de las nuevas enfermedades aparecidas.

Una gama de virus hepatotóxicos, han sido identificados en los últimos años (virus B, C, D, E, G). Hoy se calcula que existen 400 millones de pacientes con hepatitis crónica provocada por el virus B, de ellas 20 millones con asociación del virus D. Otro ejemplo preocupante, es el virus C, identificado en 1989 en el CDC de Atlanta y considerado hoy como el causante de una epidemia mundial (170 millones de infectados), el cual presenta una marcada tendencia a la cronicidad, conduciendo al 80 % de los pacientes a un cuadro de hepatitis crónica, muchos de los que evolucionan hacia la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular.

Una insospechada etiología infecciosa es finalmente presentada en 1994, el *Helicobacter pylori,* como agente causal de la úlcera péptica y la gastritis crónica, asociado además a una incidencia nueve veces mayor de cáncer gástrico.

En el año 2001 se identificó en Holanda un nuevo virus (metapneumovirus) que afecta fundamentalmente a los niños; se ha determinado que es, después del sincitial respiratorio, el segundo virus causante de ingreso por infecciones respiratorias.

Más recientemente hemos asistido por información electrónica, al drama de la República Popular China y otros países asiáticos, donde una epidemia de neumonía atipica, más conocida como síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), provocado por un virus (coronavirus) ha causado un número considerable de fallecidos. El fenómeno se ha extendido a 3 continentes y a más de 23 paises, situación que ha generado una alerta mundial por parte de la OMS.

Este fenómeno ha motivado la necesidad de desarrollar una verdadera revolución científica, ya que el número de vidas cobradas por estos males aumenta anualmente, en ocasiones debido al desconocimiento del agente causal y otras veces, por falta de terapéutica idónea.

ENFERMEDADES REEMERGENTES

La reaparición y alza de un grupo de enfermedades infecciosas ya casi en extinción, ha sido otro fenómeno que un tanto ha sorprendido y preocupado al mundo científico actual.

- Tuberculosis
- Cólera
- Dengue
- Paludismo
- Peste
- Difteria
- Fiebre amarilla
- Leptospirosis
- Rabia
- Fascitis necrotizante

Es el caso de enfermedades como la tuberculosis, que hoy infecta a un tercio de la población mundial, de los cuales 10 millones enferman y 3 millones fallecen anualmente.

Después de la sexta pandemia de cólera, ocurrida en 1923, reaparece en 1961 en las islas Célebes, dando comienzo a la séptima pandemia mundial, la cual se extendió a América, reportándose en este continente al cierre de 1996, 1 353 506 casos, de los cuales fallecieron 11 489.

Por su parte, en la década de 1980-1990, ocurre un incremento de la transmisión del dengue en América, con un registro de 1 140 750 casos. Sólo en Cuba, la epidemia de dengue hemorrágico, en 1981, produjo 344 203 casos con 158 fallecidos. En un segundo brote de dengue hemorrágico en Venezuela, de 1989 a 1994 fueron notificados 5 990 casos con 70 defunciones. En general, la cifra de casos reportados en el quinquenio 89-94 fue 80 veces mayor que la reportada en el quinquenio 83-88.

En un lugar distante del planeta, otra enfermedad reemergente hace de las suyas. Nos referimos a la difteria,

la cual ha azotado fuertemente a la Federación Rusa y a los países de la Unión de Estados Independientes. La epidemia comenzó en Rusia en 1990, extendiéndose en 4 años a 13 estados de la Unión, afectando a 47 802 pacientes y cobrando 1746 vidas.

No debemos dejar de mencionar, dentro de estas afecciones reemergentes, la temida fiebre amarilla, la cual ha reaparecido muy ligada a los fenómenos de deforestación. En 1994 fueron notificados 1 439 casos con 491 fallecidos, un año después 974 con 247 fallecidos.

Un azote de la antigüedad que después de una prolongada latencia, reapareció en los años 95-96 afectando de forma alarmante fundamentalmente a la India y a Perú, ha sido la Peste.

El paludismo es otra afección reemergente y con alta incidencia en el continente africano; afecta en nuestros días a mas de 100 millones de personas, cobrando más de un millón de vidas por año.

Mucho se ha hablado de las causas que han provocado esta explosión infecciosa mundial, y aunque disímiles han sido los planteamientos, existen algunos puntos en común. Uno muy importante ha sido la disminución mundial de la vigilancia, debida quizás al alto desarrollo alcanzado por la tecnología en el campo de las investigaciones y la terapéutica, que provocó un nivel de confiabilidad tal, que generó cierto descuido en la vigilancia epidemiológica, cuestión que no es la piedra angular del origen de la situación actual, pero si un elemento facilitador de su extensión.

RESISTENCIA BACTERIANA

El fenómeno de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos es tan viejo como estos últimos. Ya en 1943 y 1954 se hablaba de la resistencia bacteriana a las sulfas y a las penicilinas, antimicrobianos surgidos en los años 1935 y 1941, respectivamente. Pero la situación hoy se torna más grave,

debido a que este fenómeno aumenta de forma desmedida y se observa prácticamente en la generalidad de los microorganismos, tanto en las bacterias como en los hongos, virus, protozoarios y helmintos. Incluso vectores transmisores de enfermedades, como los mosquitos, piojos y garrapatas, se están haciendo cada vez más resistentes a los insecticidas. Este fenómeno es atribuido a múltiples causas, que encabezan de forma sobresaliente el uso y abuso de los antimicrobianos.

Es preocupante el uso de los antimicrobianos en la agricultura, donde llegan a ser regados indiscriminadamente sobre los campos frutales. También son usados desmedidamente en la avicultura, existiendo lugares donde se le adicionan 60 kg de antimicrobianos a cada acre de criadero de salmón. Más preocupante aún es su utilización en la cría de animales (aves, cerdos, reses, etc), donde se calcula que se consume el 40 % de la producción nacional de antimicrobianos en Estados Unidos. Por otra parte, incontables cantidades de antimicrobianos son utilizados en la industria de detergentes caseros, forros de colchones, almohadas y otros.

El uso inadecuado en terapéutica médica es una cuestión de análisis y discusión muy actual; múltiples estudios plantean que hasta un 75 % de los antibióticos utilizados en la comunidad son cuestionables, debido a que son utilizados fundamentalmente en enfermedades respiratorias de origen viral. Otro tanto ocurre con la antibioticoterapia en pacientes hospitalizados, donde puede alcanzar de un 25-50 % su uso inadecuado.

Este uso indiscriminado facilita el contacto reiterado de bacterias y antimicrobianos, favoreciendo la aparición de plásmidos (porción extracromosómica del ADN) en las bacterias, los cuales son transmitidos a las nuevas generaciones de la misma especie, e incluso de especies diferentes, y los nuevos individuos se encargan de codificar la información para la producción de una serie de enzimas inactivadoras de los antibióticos. La aparición de mutaciones, que disminuyen por distintas vías la afinidad de dichas drogas con las bacterias, es otro mecanismo de resistencia frecuente.

Hoy en día, microorganismos como los neumococos, estafilococos, enterococos, pseudomonas, hemofilus y muchos otros, se hacen difíciles de controlar debido a este fenómeno, por lo que en ocasiones llegan a existir cepas contra las cuales ni las drogas más modernas y potentes tienen efectividad. No obstante, en los últimos años hemos venido presenciando, lo que pudiéramos llamar un despertar de la industria farmacéutica, cuya causa, como sabemos muy bien, no es obra de la casualidad, sino de años y años de intensa labor en la búsqueda de nuevos antimicrobianos capaces de enfrentar la creciente ola de gérmenes multirresistentes. Más adelante, en esta obra expondremos los nuevos y potentes compuestos y familias a los que nos referimos, de los que forman parte: estreptograminas, everninomicinas, oxazolidinonas y cetólidos, así como nuevos glicopéptidos, quinolonas, penemas y cefalosporinas.

DESARROLLO TECNOLÓGICO

Los nuevos descubrimientos y avances tecnológicos han favorecido el gran desarrollo con que hoy cuenta la medicina mundial. Sin embargo, especialidades como oncología, hematología, nefrología, cardiología y otras, aumentan cada día la expectativa de vida de un grupo de pacientes con estados inmunológicos debilitados, debido a tratamientos radiantes, inmunosupresores, esteroideos o trasplantes. Estos pacientes son atacados de forma importante por los llamados gérmenes oportunistas, (*P. carinii, T. gondii, citomegalovirus, Crysptosporidium,* hongos, etc), los cuales no disponen de capacidad infecciosa para invadir a personas con sistemas inmunológicos intactos.

El gran desarrollo industrial contemporáneo favorece el procesamiento y distribución de grandes cantidades de alimentos. Esto ha facilitado la aparición de grandes brotes de infecciones causadas por agentes como *E. coli* y salmonelas.

Los grandes sistemas de distribución de agua de la ciudad de Milwaukee, en Wisconsin, Estados Unidos, facilitaron

la aparición de un brote diarreico que afectó a 400 000 personas y provocó 4 000 ingresos en centros hospitalarios.

Los modernos sistemas de enfriamiento de aire y agua han sido asociados con brotes de legionelosis. Estos sistemas de distribución creados por el hombre proporcionan condiciones favorables para la supervivencia, proliferación y diseminación de este tipo de bacterias, que provocan infecciones con altos niveles de mortalidad.

MIGRACIONES

Desde épocas inmemoriales, el hombre se ha trasladado de un lugar a otro de la Tierra, pero la magnitud y velocidad de este fenómeno en la actualidad no tiene comparación con ninguna época anterior. Las migraciones siempre han contribuido a la introducción de infecciones en otras poblaciones, ya que junto con el hombre se trasladan plantas, animales, insectos, microorganismos y todo tipo de manifestaciones de vida.

Se ha calculado que existen más de 22 millones de refugiados y 25 millones de personas desplazadas de su lugar de origen. Esto, unido a los datos del Centro Mundial del Turismo, que informa anualmente más de 500 millones de turistas atravesando fronteras internacionales, nos da una idea de las múltiples rutas con que cuentan los gérmenes patógenos para diseminarse de forma extensa y rápida y provocar enfermedades infecciosas en cualquier lugar del planeta.

En 1987, la enfermedad meningocóccica del grupo A se propagó entre los peregrinos que hacían su Haj a la Meca; de regreso a sus países, llevaron los clones virulentos a los Estados Unidos, Inglaterra, Pakistán, Arabia Saudita y otros estados del Golfo Pérsico.

Desde mediados del siglo pasado, John Snow escribió: "Las epidemias de cólera siguen las rutas principales del comercio". Hoy en dia, el inmenso desarrollo de los medios de transporte favoreció que el SIDA se diseminara en apenas 20

años por todo el planeta. Algo similar ocurrió con el neumococo resistente aparecido en Australia hace 35 años, y que hoy es huésped de la mayoría de los países del mundo.

Muchas migraciones masivas han sido causadas por conflictos bélicos, inestabilidad política, presiones económicas y cambios en aglomeraciones masivas de poblaciones en campos de refugiados con malas condiciones sanitarias, sin agua potable, con hacinamiento elevado, lo que convierte a sus residentes en individuos altamente vulnerables a las infecciones. Tal es el caso de lo ocurrido en 1987 con los más de 800 000 refugiados ruandeses desplazados a Zaire, de los cuales fallecieron más de 50 000 en el primer mes, al diseminarse entre ellos epidemias de cólera y la shigelosis.

Existe un tipo de migración dentro de los propios países, que es el movimiento poblacional hacia las capitales y grandes ciudades, provocando concentraciones masivas de seres humanos, animales, etc. en condiciones de insalubridad y hacinamiento crítico. Este hecho, según se calcula, provocará un crecimiento poblacional de las grandes ciudades que duplicará las existentes actualmente, llegando en el año 2025 a 5 billones de personas. Este fenómeno demográfico se producirá en ciudades como Tokio, Shangai, Bombay, Lagos, Sao Paulo, Karachi, Jakarta, Beijing, Dhaka, Ciudad de México y otras; pero sólo una de estas diez, Tokio, pertenece a una nación desarrollada. El resto son ciudades de países en vías de desarrollo, que no cuentan con los recursos necesarios para enfrentar dicha situación.

CAMBIOS CLIMÁTICOS

En los últimos 100 años la temperatura del planeta ha sufrido una variación de aproximadamente 0,5 grados de ascenso.

Los cambios climáticos y ambientales tienen muchos efectos directos e indirectos sobre la salud humana. La temperatura y la humedad influyen en la abundancia y distribución de vectores, así como de hospederos intermediarios. Las

temperaturas gradualmente más elevadas pueden permitir a insectos y plagas sobrevivir incluso a inviernos, los que normalmente limitarían sus poblaciones.

Debido a ello, las enfermedades infecciosas, en las cuales el ciclo de los agentes infecciosos completa su desarrollo mediante los invertebrados, son particularmente sensibles a las variaciones climáticas sutiles. Ejemplos de éstas son las enfermedades trasmitidas por mosquitos, como la malaria, el dengue, y la encefalitis viral.

Los factores climáticos determinan la agresividad de los vectores al afectar su multiplicación, su maduración y período de infectividad. Algunas enfermedades surgidas en la actualidad son antiguas zoonosis de hospederos animales que han invadido a la población humana después de haberse producido cambios climáticos importantes. Por ejemplo, la epidemia de fiebre hemorrágica pulmonar por Hantavirus que se presentó en el suroeste de los Estados Unidos, se debió a la ocurrencia de copiosas lluvias que siguieron a seis años de intensa sequía, lo que provocó un aumento importante de la población de roedores, reservorio conocido del Hantavirus. En Nigeria, entre los anos 1977-1979, hubo un pico de meningitis correlacionado directamente con los altos niveles de temperatura e inversamente proporcional a la humedad absoluta.

Los científicos que estudian el fenómeno climático conocido como "calentamiento global", están preparando un nuevo enfoque sobre sus efectos. Entre estos se incluye la diseminación hacia el Norte de las enfermedades tropicales, especialmente aquellas cuyos vectores son insectos. Según Bruce Callender, del Centro Hadley, la aparición de inviernos más templados y veranos más cálidos ocasiona que ciertos insectos portadores de enfermedades tropicales logren asentarse en Europa y otras zonas templadas, donde anteriormente fueron controladas por el frío. Hace algún tiempo, los científicos se burlaron de algunos periodistas que plantearon la posibilidad de que los mosquitos portadores del paludismo regresaran al sur de Inglaterra. Hoy los científicos están seguros de que eso sucederá.

Hay una necesidad urgente de integrar los conocimientos acerca de las enfermedades infecciosas con los referidos a los cambios climáticos, ambientales, migratorios y demográficos. Todos están vinculados de manera indisoluble y participan en los patrones modificados que se observan hoy en las enfermedades infecciosas.

BIBLIOGRAFÍA

Barbosa T, Levy SB. Antibiotic use and resistance: What lies Beneath!. APUA NEW SLETTER 2001;19(1):1

Birnbauer D. The new antibiotics. Emerg Med Clin Nort Am 2000;18(4): 671-708.

Boletín de Medicamentos Esenciales 1995;20:13.

Brogden KA, Guthmiller JM. Polymicrobial diseases, a concept whose time has come.

Cambio climático provoca que las enfermedades tropicales migren hacia el norte. BMJ Latinoamericana 1995;2:60.

Circulan cepas farmacorresistentes que causan Cólera, Malaria, Neumonía, TB. Bol IPK 2000;10(31):1.

Cordies JL, Vázquez VA. Principios generales de la terapia antimicrobiana: revisión bibliográfica. Acta Médica 1990;4(2):146.

Ébola confirmed in Congo outbreak. Emerging diseases. Infectious Disease News. March 2003.

Fighting infectious diseases threats via research: a talk with Anthony S. Fauci. JAMA 1996;275(3):173-77.

Goma Epidemiology Group. Public Health impact of Rwanda refugee crisis: what happened in Goma, Zaire, in july, 1994 Lancet 1995;345: 339-44.

Hakenbeck R, Briese T. Antigenic variation of penicillin-binding proteins from penicillin-resistant. J Infect Dis 1991;164:313-9.

Harwell JL. The drug-resistant pneumococcus: clinical relevance, therapy and prevention. CHEST 2000;117(2):530-41. Hidai H. Antibiotics TAZ/PIPC, Synercid, Linezolid, everninomicin. Nippon Rinsho 2001;59(4):785-9.

Kennedy MJ. Oxazolidinones:clinical pharmacology and use in the treatment of infections caused by resistant Gram positive pathogens. Semin Pediatr Infect Dis 2001; 12(3): 186-99.

Kline MW, Mason ED. Staphylococcus aureus resistente al meticillin: perpectivas pediátricas. Clin Pediatr Norteam 1988;3:663-74.

Hoofnagle JH, Lindsay KL. Hepatitis viral aguda. Cecil. Tratado de Medicina Inte ARN ed 21 Ed. Guanabara koogan SA, Rio de Janetiro, 2001.

Leivy I. Antibiotic resistance in Europe and the current use of antibiotic in severe pediatric infections. Scand J Infect Dis Suppl 1990;73:23-9.
Marwuick C. Boas Palavras - em parte- Oferecidas agora sobre o H. pylori. JAMA Brasil 2000;49(10):3625.
Mc Carthy SA, Klambaty FM. Inte ARNtional dissemination of epidemic vibrio cholerae bycarga ship ballast and other nompotable water. Applied Environ Microbiol 1994;60:2597-601.
McGeer AJ. Vancomycin-resistant enterococci. Semin Resp Infect 2000;15(4):314-46.31.
Mac Kenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, Gradus MS, Blair KA,Peterson DE, et al. Massive waterborne outbreak of Cryptosporidium infection associated with a filtered public water inapril, 1993. N Engl J Med 1994;331:161-7.
Microbial Threats to helth: Emergence, Detection and Response. Board on Global Helth. Institute of Medicine.
Morejón M. Neumococo resistente alarma mundial!. Rev Med Gral Integ 1997;13 (2):166-169.
Muzy de Souza G, Lineu A. Tuberculosis. Doenças infecciosas: conducta diagnostica e terapeutica Ed. Guanabara Koogan SA, Rio de Janeiro, 1998 Pág. 301.
Nueva Epidemia de Dengue es producto del cambio climático y la globalización Bol IPK 2001;11(32)
Neu HC. Conceptos generales sobre quimioterapia de enfermedades infecciosas: Actualizacion sobre antibioticos II. Cin Med Nort Am 1987;6: 1116-29.
Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. Science 1992;257:1064-73.
Osterhout S. Relaciones huésped-parásito: bacteriología médica. En: Zinsser. Microbiología.La Habana: Científico Técnica, 1983;t1:490-5.
Patz JA. Epstein PR, Burke TA, Balbus J. Global climate change and emerging infectious diseases. JAMA 1996;275(3):217-23.
Pinner RW, Teutch SM, Simonsen L, Kluy LA, Graber JM, Clarke MJ, et al. Trends in infectious diseases mortality in the United States. JAMA 1996;275(3):189-93.
Prevención y control de enfermedades nuevas, emergentes y reemergentes. Bol IPK 2001;11(41).
Rodríguez M, Fontes R, Sanchez M, Mederos N. Situación del Dengue en las Americas. Bol IPK 2002;12(25)
Salomao D, Turcato G, Acceturi C, Castelo A. Sindrome da Inmunodeficiencia Adquirida. Actualización Terapéutica 2001, Ed. Artes Médicas 2001;Pág. 273
Schulin T. Activities of the oxazolidinones: linezolid and eperezolid in experimental intra-abdominal abscess due to Enterococcus faecalis or vancomyccin-resitant Enterococcus faecium. Antimicrob Agent 199;43(12):2873-6.
Swartz M,N. Use of Antimicrobial Agents and Drug Resistance. 1997;337(7):491-92.

Tesh RB. The emerging epidemiology of venezuelan hemorrhagic fever and Oropouche fever in tropical South America. En: Wilson ME, Levins R, Spielman A, eds. Disease in evolution: global changes and emergence of infectious diseases. New York: New York Academy of Science, 1994.

Talan DA. The role of new antibiotics for the treatment of infections in the emergencydepartment. Ann Emerg Med 1994;24(3):473-89.

Toole MJ. The rapid assessment of health problems in refugeeand displaced populations. Med Global Surv 1994;1:200-7.

Valdés García L. Enfermedaes emergentes y reemergentes. Ministerio de Salud Pública 1998,Ciudad Habana. Sobre antibióticos II. Clin Med Norteam 1987;6:1116-29.

Wilson ME. Enfermedades infecciosas: una perspectiva ecológica. BMJ Latinoamericana 996;4:81-4.

WHO. The world health report 1995: bridging the gap. Geneva: WHO, 1995.

Winkenlstein W Jr. A new perspective of John Snow's communicable disease theory. Ann JEpidemiol 1995;142(1):57-9.

Wise R, Streunlens M. Antimicrobial resistanse. Is a major threat to public health. BMJ 1998:609-10.

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

2. CONSIDERACIONES PREVIAS A LA ANTIBIOTICOTERAPIA

Teniendo en cuenta el gran papel causal que juega el sobreuso de los antibióticos en el fenómeno de resistencia bacteriana a los fármacos antimicrobianos, presente y creciente en un sin número de bacterias, se debe hacer un análisis de las consideraciones previas a la aplicación de la antibioticoterapia, dirigida en ocasiones contra algún germen identificado, pero en la gran mayoría de las veces, usada empíricamente, partiendo de la experiencia y conocimientos previos.

Entre los factores a considerar se encuentran:

1. Procedencia del paciente: comunidad o intrahospitalario.
2. Localización de la sepsis: sistema nervioso central, aparato respiratorio, renal, óseo, u otro.
3. Tipo de sepsis: por absceso, cuerpo extraño (catéter, sonda, prótesis) u obstrucción física (litíasis renal, biliar).
4. Factores del huésped: edad, estado inmunológico, función renal y hepática, embarazo y lactancia, fenómenos alérgicos.
5. Germen posible: grampositivo, gramnegativo, aeróbico, anaeróbico.
6. Determinación del germen posible. Aislamiento, identificación y determinación de su sensibilidad antimicrobiana.
7. Selección del antibiótico: espectro de acción, farmacocinética.
8. Vía de administración: intravenosa (IV), intramuscular (IM), oral (po).
9. Dosis e intervalos de administración.
10. Duración del tratamiento antimicrobiano.
11. Efectos adversos.
12. Costo del medicamento.

1. Procedencia del paciente

Es un elemento orientador en relación a la sospecha del posible germen causal, ya que se conoce que los gérmenes más frecuentes en las infecciones comunitarias son los cocos grampositivos (neumococo y *Streptococcus pyogenes*), micoplasmas y virus; mientras que en las sepsis intrahospitalarias, la incidencia de los gramnegativos *(E. coli, Proteus,* klebsielas y pseudomonas*), Staphylococcus aureus* y enterococos es predominante.

2. Localización de la sepsis.

Los gérmenes que con mayor frecuencia producen sepsis en determinadas localidades suelen ser bien conocidos, cuestión que ayuda en la inferencia etiológica inicial e incluso en la orientación de las investigaciones necesarias para su búsqueda. A modo de ejemplo, en las sepsis valvulares los gérmenes más comunes suelen ser *S. aureus, S. viridans, S. faecalis, S. bovis.* En la sepsis del sistema nervioso central suelen estar involucrados *N. meningitidis, H. influenzae, y S. pneumoniae.* En las infecciones respiratorias altas es común encontrar *S. pneumoniae, H. influenzae, M. catharralis*; en tanto que en las infecciones óseas *S. aureus y S. epidermidis* son los de mayor frecuencia.

3. Tipo de sepsis

Específicamente en las lesiones abscedadas, la importancia de su conocimiento radica, primero, en que estas lesiones con muy raras excepciones (absceso pulmonar), requieren que la conducta indicada sea el drenaje quirúrgico del proceso. Esto es debido a múltiples factores, como son:

a) Deficiente respuesta inmunitaria, debido a que las bajas concentraciones de oxígeno y el pH ácido, disminuyen la acción leucocitaria.
b) Poca vascularización del proceso, lo cual dificulta la distribución de los antibióticos y que éstos alcancen la concentración terapéutica necesaria, al igual que la afluencia de los anticuerpos, complemento y leucocitos.

c) Estado de latencia que adquieren las bacterias en este tipo de sepsis, lo que dificulta la acción de los antibióticos que actúan durante la fase de multiplicación bacteriana.
d) En ocasiones los antibióticos son degradados por enzimas elaboradas por las bacterias o liberadas por ellas cuando mueren.

El análisis de estos factores permite ver claramente la razón por la cual se impone el drenaje inicial.

Respecto al manejo de la antibioticoterapia, es importante tener en cuenta que en este tipo de sepsis la etiología es generalmente polimicrobiana, teniendo que aplicarse una terapéutica que incluya en su espectro a gérmenes grampositivos y negativos, y de forma imprescindible, a los gérmenes anaerobios, que casi siempre están presentes.

Otro tipo de sepsis a analizar, es la sepsis por cuerpo extraño (prótesis, catéter, sondas, etc.). La conducta aquí es algo similar a la anterior, hay que eliminar el cuerpo extraño, pues es muy difícil eliminar la sepsis sólo con la antibioticoterapia, debido a que los gérmenes se adhieren al cuerpo extraño; incluso producen una sustancia tipo glicocaliz (biofilm), que los recubre, evitando el contacto con los leucocitos y de mayor importancia, con los antibióticos. Las bacterias en estas condiciones, pueden adquirir un estado de latencia y crecimiento retardado.

En el análisis de la sepsis por obstrucción, también la conducta inicial es eliminar el obstáculo, que dificulta de forma importante la acción y difusión del antibiótico en el órgano afectado. Un ejemplo clásico es la vía biliar, en la cual algunos antibióticos, como las cefalosporinas, pierden su acción en presencia de la obstrucción.

4. Factores del huésped

Son de importancia definitoria y entre ellos se incluyen: la edad, el estado inmunológico, la función renal y hepática, el embarazo y la lactancia.

La edad del paciente es un elemento a tener en cuenta por varias razones. Primero, a pesar de que no está totalmente definido el comienzo de la llamada senectud inmunológica, se sabe que los pacientes ancianos tienen disminuida sus defensas inmunológicas, lo cual favorece que los mismos sean más fácilmente afectados por un grupo mayor y más agresivo de gérmenes que los adultos jóvenes.

Por otra parte, se sabe que el avance de la edad trae aparejado una disminución del filtrado glomerular, lo cual unido a la pérdida de la masa muscular debe tenerse en cuenta para la dosificación, al aplicar una terapia con antibióticos de excreción renal.

El estado inmunológico del paciente es fundamental para la selección de la antibioticoterapia. Frente a igual sepsis, en similar aparato y de similar procedencia, la elección del antibiótico puede ser distinta basado sólo en este aspecto.

Los pacientes inmunocompetentes pueden autolimitar infinidad de procesos sépticos solo con la acción de su sistema inmunológico. Ejemplo de ello son las micosis pulmonares, la primoinfección tuberculosa, muchas infecciones intestinales e incluso las neumopatías inflamatorias, de las cuales, según se ha planteado, siete de cada diez pacientes inmunocompetentes podrían curarse sin tratamiento. Esto podría explicar el hecho de que las grandes pandemias ocurridas antes de 1935, año en el que comenzó a utilizarse la terapia antimicrobiana, no exterminaron a la humanidad.

En la mayoría de las sepsis en pacientes inmunocompetentes se puede utilizar un antobiótico bacteriostático, pues con sólo inhibir el crecimiento bacteriano es suficiente, debido a que el sistema inmune del paciente completaría la eliminación de los microorganismos. Desde el punto de vista etiológico, estos pacientes son atacados fundamentalmente por los cocos grampositivos, gérmenes mucho más invasivos que los bacilos gramnegativos (de los cuales solo el *H. influenzae* es considerado con dicha capacidad).

La situación del paciente inmunodeficiente es bien distinta. La variedad de gérmenes a tener en cuenta es mu-

cho mayor. Estos pacientes son atacados frecuentemente por gérmenes gramnegativos, hongos, virus, clamidias, gérmenes oportunistas de su propia microbiota y además, las cepas antibioticorresistentes que raramente atacan a los inmunocompetentes, muestran una mayor patogenisidad en estos casos.

Otro factor de importancia es el estado de la función renal. Un número importante de antibióticos poseen excreción renal (penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos), por lo que para la administración de los mismos debemos verificar el estado de la función renal. En caso de deficiencia renal, se debe modificar la dosificación del antibiótico a administrar.

Se debe emplear un criterio similar en caso de disfunción hepática, para evitar la utilización de antibióticos como cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos y clindamicina, los cuales son metabolizados por los sistemas enzimáticos del hígado.

El embarazo y la lactancia son factores a considerar en la elección del antibiótico más indicado, teniendo en cuenta que la mayoría de ellos atraviesan la barrera placentaria y son excretados por la leche materna. El facultativo debe ser cuidadoso en no aplicar una antibioticoterapia que pueda afectar al feto o al lactante, como es de esperar con antibióticos como las quinolonas, la tetraciclina, el cloranfenicol, el metronidazol, las sulfamidas y otros. En estos casos la recomendación es la administración de fármacos más seguros; deben utilizarse penicilinas, cefalosporinas y macrólidos.

5. Germen posible: grampositivo, gramnegativo, aeróbico y anaeróbico.

La sospecha del germen causal es básica para el comienzo de la antibioticoterapia, la cual en la gran mayoría de los casos es empírica, pero con respaldo científico, pues se basa fundamentalmente en elementos clínico epidemiológicos. Por ejemplo, siempre que comenzamos una terapéutica antimicrobiana en un paciente portador de una meningoencefalitis

bacteriana, lo hacemos pensando en tres gérmenes: *S. pneumoniae, N. meningitidis y H. influenzae;* cuando enfrentamos una endocarditis bacteriana en válvulas nativas, pensamos en *S. viridans* y enterococos; así como en un caso de osteomielitis o una sepsis post quirúrgica no podemos dejar de pensar en *S. aureus.* Estos criterios son básicos porque la demora, a veces en horas, del comienzo de la antibioticoterapia puede empeorar el pronóstico de forma importante, y a pesar de que hoy en día disponemos de formas de identificación de gérmenes en poco tiempo, no siempre estos medios están disponibles.

6. Determinación del posible germen

La piedra angular del tratamiento antiinfeccioso consiste en la identificación del germen causante de la sepsis observada y la determinación de su susceptibilidad antimicrobiana.

Es necesario apoyarse estrechamente en el estudio microbiológico que, junto a los elementos de análisis previo, permitan seleccionar la manera más efectiva de lograr la identificación del agente patógeno. Usualmente se realiza esta labor a través de cultivos bacterianos del medio en el cual se espera encontrar el germen causante de la sepsis; ejemplos de cultivos son los hemocultivos en la endocarditis bacteriana, los cultivos de esputo en la neumopatía inflamatoria, los urocultivos en la sepsis renal. Otra prueba útil es la determinación serológica, como el test de leptospira para la leptospirosis, el monotest en la mononucleosis infecciosa y la serología en la sífilis.

Un método sencillo, barato y rápido es la tinción de Gram, que a pesar de su creación hace más de un siglo por Sir Cristiam Gram en 1910, se mantiene vigente en nuestros días. Mediante esta técnica, se puede obtener información orientadora del tipo de germen al que nos estamos enfrentando, es decir, si es grampositivo o negativo. Representa, además, un elemento de juicio importante para valorar más tarde la veracidad de los cultivos, ya que en muchas oca-

siones las muestras sufren contaminaciones incluso con la microbiota normal.

También, se pueden utilizar pruebas de desarrollo más reciente como los métodos de ELISA, RIA y PCR. Después de aislado e identificado el germen, la aplicación de diferentes pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, como el método de difusión en disco o método de Bauer-Kirby, permitirán seleccionar y aplicar la antibioticoterapia más efectiva.

La sensibilidad *in vitro* no siempre se corresponde con la sensibilidad *in vivo*. Un ejemplo clásico es el observado con el enteroco, el cual *in vitro* es sensible a las cefalosporinas, pero pierde dicha sensibilidad *in vivo*. Por tal razón, la utilidad del antibiograma más bien radica en la definición de cuál es el antibiótico que no debemos usar, pues se pone en evidencia su resistencia. La selección del antimicrobiano a utilizar debe llevar un análisis más amplio.

7. Selección del antimicrobiano

Es necesario considerar algunos elementos de juicio inherentes al medicamento a usar, tales como su espectro de acción y su farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción), los cuales son fundamentales para lograr un resultado satisfactorio.

Con la determinación del germen posible, o la sospecha fundada de éste, se selecciona un fármaco antimicrobiano cuyo espectro de acción cubra al germen. En una neumonía adquirida en la comunidad, el germen más frecuente es el *S. pneumoniae* y su antibiótico de elección es la penicilina. Sin embargo, se deben tener en cuenta los informes epidemiológicos regionales.

Un creciente número de cepas bacterianas resistentes a la penicilina, especialmente en Hungría, España y Francia, han motivado a considerar un antibiótico de segunda elección, con similar espectro de acción y farmacocinética.

Tan importante como el espectro de acción, es conocer la distribución del antimicrobiano seleccionado en el sistema

u órgano infectado, así como las condiciones fisiopatológicas de dicho medio, en términos de pH, concentración parcial de oxígeno, etc.

Esta afirmación se sustenta en dos razones: la primera es que se necesita alcanzar en el tejido diana concentraciones del fármaco iguales o mayores a la concentración bactericida mínima (CBM), que en una farmacoterapia eficaz, equivale de 4 a 10 veces la concentración inhibitoria mínima (CIM) y la segunda es porque las posibilidades de acción del medicamento dependen de las condiciones del sitio de acción en el tejido diana. Muchos antibióticos son ácidos orgánicos débiles y su capacidad de paso al interior de células por difusión simple depende fuertemente de la relación del pKa del fármaco y el pH local.

Por ejemplo, en una infección respiratoria baja, no es conveniente seleccionar un aminoglucósido, debido su mala distribución y baja velocidad de difusión en el parénquima pulmonar y a través de las secreciones bronquiales; por otra parte, los líquidos intersticiales del pulmón infectado se acidifican hasta alcanzar valores de pH 6,6, disminuyendo su acción antimicrobiana. Otro ejemplo clásico en el que son manifiestas las propiedades farmacocinéticas, es el caso de la meningoencefalitis por neumococo, en las cuales, las cefalosporinas de primera generación, a pesar de su gran acción antibacteriana, no pueden ser utilizadas por no atravesar la barrera hematoencefálica.

8. Vía de administración

La correcta selección de la vía de administración a utilizar se basa fundamentalmente en la severidad de la sepsis y en factores farmacocinéticos como son: la fracción de absorción intestinal del medicamento, el estado circulatorio del paciente e incluso la dosis de antibiótico necesaria para alcanzar la CBM.

Todos los autores coinciden en que el tratamiento de pacientes gravemente enfermos debe ser IV, debido a la ne-

cesidad de obtener lo más pronto posible la CBM. De aquí que todos los antibióticos tienen tabulada su dosis de cebamiento o de "ataque". Por ejemplo, la dosis de ataque del cloranfenicol es de 20 mg/kg de peso y la de metronidazol es de 15 mg/kg de peso. En ocasiones, las dosis para lograr la CBM son tan altas que solo por vía IV pueden alcanzarse, como en la meningoencefalitis bacteriana que requiere dosis de ataque de penicilina cristalina de 4 millones de unidades cada 4 horas.

El uso de la vía intravenosa está indicada en pacientes que tienen un compromiso vascular importante, el cual no garantiza la absorción y distribución del medicamento a través de la vía intramuscular, como ocurre con pacientes diabéticos, pacientes en estados de shock, insuficiencia cardíaca, etc.

Existen grupos de antibióticos que alcanzan concentraciones plasmáticas semejantes por vía parenteral y oral, como el cloranfenicol, el metronidazol y las quinolonas. Son fármacos adecuados para el cambio de vía parenteral a oral, con el consecuente beneficio del paciente. Otros, que por ser su administración extremadamente dolorosa, o por su deficiente absorción por vía IM (macrólidos y cloranfenicol, respectivamente) no se recomienda su utilización por esta vía y se debe estudiar una vía alternativa. En general, las consideraciones farmacocinéticas y las propias de la vía, son determinantes para decidir la vía de aplicación más efectiva.

9. Dosis e intervalos de administración

Si bien dependen de la farmacocinética de cada fármaco, en la práctica el criterio a seguir sigue siendo bastante empírico. Sin embargo, la dosificación y su intervalo se determinan considerando los parámetros farmacocinéticos clásicos, evolución temporal de los niveles plasmáticos, vida media de eliminación, volumen de distribución, depuramiento hepático y renal, porcentaje de unión a proteínas plasmáticas y biodisponibilidad del fármaco por la vía de administración

escogida. Cada antibiótico que sale al mercado posee sus parámetros farmacocinéticos tabulados, lo que permite estandarizar la dosis y los intervalos de administración de los fármacos antimicrobianos. Algunos deben ser administrados una sola vez al día, como ceftriaxona, cefixima, azitromicina, doxiciclina, aminoglucósidos y quinolonas de tercera generación; otros, dos veces al día (cada 12 horas) como quinolonas de segunda generación, claritromicina, o bien 4 veces al día (cada 6 horas) como penicilinas naturales (bencilpenicilina cristalina) y semisintéticas, (meticilina, azlocilina).

10. Duración del tratamiento antimicrobiano.

Suele haber falta de consenso entre los expertos acerca de este aspecto, porque está sujeto a múltiples factores, por lo que las sugerencias acerca del tema son empíricas. No obstante, en determinadas infecciones la duración del tratamiento está bien establecida, como en la endocarditis bacteriana y osteomielitis, con una duración de la antibioticoterapia de 4 a 6 semanas. Los tratamientos prolongados se justifican debido a la latencia y crecimiento lento de los gérmenes causales, como en la tuberculosis, con una farmacoterapia de 30 semanas.

En otros tipos de sepsis es difícil definir la duración del tratamiento, ya que en este proceso intervienen factores disímiles, propios de cada paciente, como el estado del sistema imunológico, inóculo, severidad de la sepsis, tipo de germen infectante, etc. Por tanto, la evolución clínica es la que definirá la duración de la antibioticoterapia.

11. Efectos adversos

Como ocurre con cada fármaco, las monografías de los antibióticos consignan plenamente los efectos adversos asociados a su uso. Se deben conocer por lo menos los fundamentales, porque muchos de ellos pueden detectarse tempranamente, evitando la manifestación de dichos efectos. Dado que los efectos adversos de los antibióticos son conocidos, se han normado una serie de

procedimientos a aplicar durante la terapia con determinados antibióticos. A modo de ejemplo, se puede citar:

- Determinación de creatinina sérica cada tres días durante el tratamiento con aminoglucósidos, para vigilar la aparición de nefrotoxicidad.
- Realización de estudios hematológicos semanales durante el tratamiento con cloranfenicol, ante la posible aparición de aplasia o hipoplasia medular.
- Coadministración de vitamina B6 con el tratamiento antituberculoso, para evitar la polineuropatía.

12. Costo del medicamento

Este factor no debe influir en la selección del antibiótico necesario, pero si en evitar una mala selección. Este es un tema de actualidad internacional, ya que el encarecimiento de la atención médica, plantea cambios en el enfoque del tratamiento con antibióticos, priorizándose la antibioticoterapia ambulatoria del paciente cada vez que sea posible. Un estudio realizado en Maryland, EE.UU., reportó que el costo de un día de tratamiento hospitalario con antibioticoterapia inyectable es de USD 1100, mientras que el mismo tratamiento de forma ambulatoria es de USD 320 y si es oral, su costo se reduce a tan solo USD 6.

En general, el tratamiento con potentes y a veces modernos antibióticos como: cefalosporinas de tercera generación, quinolonas, aminoglucósidos, ureidopenicilinas, carbapenémicos entre otros, es altamente costoso y debe ser utilizado en pacientes gravemente enfermos. Los antimicrobianos de desarrollo reciente no siempre son los más efectivos. Ejemplo de ello es la mayor potencia farmacológica de las penicilinas naturales frente a *S. pneumoniae* (sensible a la penicilina), en comparación con las carboxipenicilinas y ureidopenicilinas; las cefalosporinas de primera generación también poseen una mayor potencia antimicrobiana frente a *S. aureus* en comparación a las cefalosporinas de tercera generación.

Teniendo presente estas consideraciones previas a la antibioticoterapia podremos enfrentarnos con más efectividad las infecciones, evitando de esta manera que la balanza se siga desnivelando a favor de los gérmenes y con ello, cooperar en el rescate de un número cada vez más creciente de pérdida de vidas humanas debido a las enfermedades infecciosas.

BIBLIOGRAFÍA

Anónimo. Antibacterianos de elección. Medicamentos y Terapéutica 1996 Oct.;15(4):48-60.

Barry AL. Procedure for testing antimicrobial agents in agar media. Theoretical considerations. In: Lorian V ed: Antibiotics in laboratory Medicine. ed. 2. Baltimore, Williams and Wilkins 1986;1-26

Bartlett JG. Impact of new oral antibiotics on the treatment of infectious diseases. Infect Dis in Clinical Practice. 1995;4(2suppl):S50-S57.

Berkow R. Abscesus. El Manual Merck. 7ma. edición. Tomo I. La Habana: Edición Revolucionaria, 1986:43-52.

Berkow R. El manual Merck de diagnóstico y terapéutica. 9na. ed. Madrid: Mosby-Royman Libros, 1994:26-52.

Calderwood SB, Moellering RC Jr. Principles of antiinfective therapy. En: Stein JH. Inte ARNl Medicine, 3th edition. Boston: Little, Brown and Co., 1990:1202-18.

Chambers HF, Sande MA. Farmacos antimicrobianos. Consideraciones generales. Las bases farmacologicas de la terapeutica, Goodman & Gilman Ed. McGraw-Hill Interamericana, Mexico, 1996 cap;43-Pag;1095-112.

Colgan R. Appropriate antimicrobial prescribing: approaches that limit antibiotic. Am Fam Phycisian 2001;64(6):999-1004.

Cunha BA. Antibiotic therapy. Part I. Preface. Med Clin Nort Am 2000;84(6):IX-XIV.

Cunha BA. Antibioc therapy. Part II. Introduction Med Clin Nort Am 2001;85(1):XI-XVI

Damaso D. El antibiograma: utilidad y limitaciones. Antibacterianos, Ed. Marketing Pharm, S.A. Madrid, 1990,Pag; 25-36.

Dellinger RP. Current therapy for sepsis. Infect Dis Clin Nort Am 1999; 13(2):495-509.

Eliopoulos GM, Moellering RC. Principios de la antibioticoterapia. Clin Med Nort 1982;1:3-11.

Ellison RT, Zinnre SH. Infectious Diseases Emergencies. Emergency Medicine, 3rd ed. Edited by Kravis TC, Warner GC and Jacobs LM Jr. New York: Raven Press, Ltd, 1993;375-412.

Ellner PD. Procedimentos diagnósticos de laboratorio en enfermedades infecciosas. Clin Med Nort 1987; 6:1133-57.

Gavilán MG, López BJ, Hernández DM. Osteomelitis, infecciones sobre prótesis ortopédicas, artritis. Medicine 1994;6(71):3145- 54.
Goldberg DM. Cefalosporinas. Actualización sobre antibióticos II. Clin Med Nort 1987; 6:1182.
González A. Infección hospitalaria. Actualizaciones Mc Kesson Rev. Med. 1997; 1(1):11-16.
Grau S, Drobnic L. Epidemiología, mecanismos de control de la infección nosocomial y del consumo de antibióticos. Medicine 1995; 6(77): 3437-46.
Johnson BS. Principles and practice of antibiotic therapy. Infect Dis Clin Nort Am 1999; 13(4):851-70.
La OMS pide acción sobre la difusión de enfermedades fármacorresistentes. Boletín de Medicamentos Esenciales 1995; 20:13.
Sweetman SC Ed. Martindale. The complete drug reference. 33th ed. London: The Bath Press 2002:110-270.
Moore RD. Association of Aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gramnegative pneumonia. Am J Med 1984;77:657.
Neu HC. Betalactaman Antibiotics: structural relationships affecting in vitro activity and pharmacologic properties. Rev Infect Dis 1986;8:237-59.
Neu HC. Conceptos generales sobre quimioterapia de enfermedades infecciosas. Clin Med Nort 1987; 6:1116-29.
Niederman MS. Appropriate use of antimicrobial agents; challenges and strategies. Crit Care Med 2003;31(2):608.
Niedermam MS. Community-Acdquired Pneumonia in the Elderly. Respiratory Infections in the Elderly. New York: Raven Press, Ltd. 1991:71.
Nightingale CH, Belliveanu PP, Quiniliani R. Transición de la administración endovenosa a oral de ciprofloxacina: observando el fenómeno "de igual a igual". Visión Médica 1996; 18:5-10.
Pancoast SJ. Aminoglucósidos de empleo clínico. Actualización sobre antibióticos II. Clin Med Nort 1988; 3:638.
Parry MF. Penicilinas. Actualización sobre antibióticos II. Clin Med Nort 1987;6:1173.
Picazo J. Antimicrobianos y criterio de uso racional. Ed. Doyma SA, Madrid: 2000; 1:167-184.
Santiago BE. Endocarditis infección. Medicine 1994; 6(70): 3505-3112.
Saude MA, Chambers H. Farmacos Antimicrobianos. Consideraciones generales. En: Goodman& Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9na. Edición. Vol 2, Cap. 43. Mexico DF: Ed. McGraw-Hill Interamericana, 1998;1045-93
Stalam M. Antibiotic agentes in the elderly. Infet Dis Clin Nort Am 2000;14(2):357-69.
Talan AD. The Role of New Antibiotics for the Treatment of Infections in the Emergency Department. Annals of Emergency Medicine 1994;24(3):473-89.
Willet HP. Streptococus pneumoniae. En: Zinsser. Microbiologia. Tomo I. Ciudad de La Habana: Ed. Científico Técnica, 1983:542-54

3. PENICILINAS

RECUENTO HISTÓRICO

¨Se notó que alrededor de una colonia grande de un hongo contaminante las colonias de estafilococos se volvieron transparentes y se encontraban obviamente en vías de lisis¨

Esta fue la descripción realizada por Sir Alexander Fleming en 1928, en el S^{t} Mary Hospital de Londres.

En 1939 dos investigadores de la Universidad de Oxford, Howard W. Florey, médico australiano y Ernst B. Chain, bioquímico ingles nácido en Alemania, reiniciaron los trabajos comenzados por Alexander Fleming 12 años antes, cuando observó como se lisaban las colonias de estafilicocos alrededor de un hongo contaminante del género *Penicillium (Penicillium notatum)*, sustancia antibacteriana que llamó penicilina.

Chain comenzó los trabajos de purificación de la penicilina, lo que logró sólo al 10%, con la colaboración de Heatley, y acordaron con H. Florey que este realizaría los estudios biológicos.

En 1941 logran cantidades suficientes de penicilina para aplicarla en pacientes que presentaban una situación desesperada debido a graves sepsis por estreptococos y estafilococos.

La primera aplicación fue realizada en la paciente Elva Alkers, la cual se encontraba en estadio terminal de una neoplasia de mama; el objetivo principal fue determinar reacciones adversas en humanos, esta primera prueba fue un éxito. Al mes siguiente, el día 12 de febrero, se aplicó la primera dosis con fines terapéuticos, en esta ocasión en el paciente Albert Alexander, policía de Londres, quien presentaba una septicemia mixta por estafilococo y estreptococo; la respuesta fue favorable, sólo que al quinto día las cantidades de penicilina se agotaron, por lo que el paciente empeoró nuevamente y falleció.

El día 22 del mismo mes fue tratado el tercer paciente, que resultó ser el primero en edad de pediátría y también el primero en recibir los esperados beneficios de la penicilina,

pues después de una infección de la herida por una cirugía ortopédica, sanó completamente.

En 1942 las dificultades para la producción de grandes cantidades de penicilina fueron resueltas al otro lado del Atlántico, en la Universidad de Yale y las Clínicas Mayo, donde se creó el método de fermentación, se logró la producción a gran escala y los resultados fueron espectaculares.

Esta producción a escala industrial permitió la biosíntesis de distintas penicilinas, las cuales fueron identificadas por números en Gran Bretaña y por letras en Norteamérica (F, G, X, K); a pesar de su similitud biológica, existen diferencias importantes en cuanto a su potencial bactericida y su conjugación a proteínas, por tal motivo se seleccionó la G como el compuesto ideal para la utilización clínica.

La producción industrial de la penicilina se favoreció añadiendo a los caldos de fermentación, ácido fenilacético, el cual es incorporado por el hongo *(Penicillium chrysogenum)* en la formación de su cadena lateral de anillo betalactámico.

Finalmente en 1945, como colofón de tantos años de investigación, les fue otorgado a Alexander Fleming, Howard Florey y Ernst Chain el premio Nobel de Medicina.

Después de obtener estos resultados, los investigadores continuaron en la búsqueda de nuevos derivados acéticos que sirvieran como fuente de las cadenas laterales, buscando con esto, nuevas penicilinas, con diferentes propiedades farmacológicas; de esta forma apareció la alfa-fenoxi-metil penicilina, con su importante propiedad de ser ácido estable, lo que permitió su utilización por vía oral.

En 1957 un grupo de investigadores de los laboratorios Beechan, encabezados por Rollinson y Batchelor, logran identificar el núcleo de las penicilinas, el ácido 6-aminopenicilánico, lo que favoreció el desarrollo de dicha familia, pues con este descubrimiento comenzaron a aparecer los derivados semisintéticos de las penicilinas a partir de la adición, a este núcleo, de distintas cadenas laterales.

En el año siguiente se crea la meticilina, primera penicilina antiestafilocóccica, en un momento en que el *Staphylococcus*

aureus se había adueñado de la sepsis intrahospitalaria y su resistencia a la penicilina era mayor del 50 %.

Otro avance importante en la familia, fue la aparición en 1960 de la primera aminopenicilina, la ampicilina, la cual posee un espectro ampliado que incluye los bacilos gramnegativos.

Más tarde, a finales de la misma década, aparecen las carboxipenicilinas, también en un momento ideal, pues las pseudomonas se adueñaban de las salas de quemados y de los pacientes inmunodeprimidos.

Por último, en la década de los 80, aparece la familia más potente de las penicilinas, la que algunos han llamado las penicilinas de 5ta generación, las ureidopenicilinas, con un espectro más amplio y potente sobre bacilos gramnegativos incluyendo *Pseudomona aeruginosa, Klebsiella pneumoniae* y gérmenes anaerobios.

CLASIFICACIÓN QUÍMICA

Penicilinas naturales

Oral	**Parenteral**
Penicilina V	Penicilina G
Análogos semitéticos	
Feneticilina	Clometocilina
Propicilina	Azidocilina
Fenbenicilina	
Fenoxiisopropilpenicilina	
Fenoxibutilpenicilina	
Fenoxiisobutilpenicilina	

Penicilinas antiestafilocóccicas

Oral	Parenteral
Isoxazolil – penicilinas	
Oxacilina	Oxacilina
Cloxacilina	
Fluocloxacilina	
Dicloxacilina	Dicloxacilina
Alquiloil - penicilinas	
Meticilina	Meticilina
Pirazolina	Nafcilina
Quinacilina	
Ancilina	

Aminopenicilina

Oral	Parenteral
Amoxicilina	Amoxicilina
Fibracilina	
Betacilina	
Ciclacilina	
Epicilina	
Ampicilina	Ampicilina
Profármacos	
Hetacilina	
Metampicilina	
Pivampicilina	
Talampicilina	
Bacampicilina	
Lenampicilina	

Carboxipenicilinas

Oral	Parenteral
Profármacos	Carbenicilina
Carindacilina	Ticarcilina
Carfecilina	Temocilina

Sulfopenicilinas

Oral	Parenteral
	Sulfocilina
	Suncilina

Ureidopenicilinas

Oral	Parenteral
	Apalcilina
	Azlocilina
	Mezlocilina
	Piperacilina
	Temociina

Amidinopenicilina

Oral	Parenteral
Profármaco	Amidinocilina
Pivmecilina	
Bacmecilina	

ESTRUCTURA QUÍMICA

Las penicilinas están formadas por un núcleo central, el llamado ácido 6-aminopenicilánico, compuesto por un anillo betalactámico y otro de tíazolidina, al que se une, en la posi-

ción 6, una cadena lateral formada por un grupo amido que se une a un radical ácido.

La configuración de esta cadena es la que define las propiedades farmacológicas de cada una de las distintas penicilinas (potencia antibacteriana, difusión a órganos, absorción oral, resistencia a penicilinasas, etc).

MECANISMO DE ACCIÓN

Las bacterias sintetizan unidades de peptidoglicano para formar una estructura multidimensional que sirve como esqueleto para su pared, la cual le permite mantenerse en el ambiente del huésped a pesar de tener una presión interna de 20 atm (hiperosmolar).

En esta formación participan múltiples enzimas, unas para favorecer los enlaces cruzados (transpeptidasas) y otras que participan en el alargamiento del peptidoglicano (carboxipeptidasas).

Desde 1965, Strominger y Tipper descubrieron que la penicilina bloqueaba la acción de las enzimas d-alaninocarboxipeptidasa y peptidoglican-transpeptidasa, impidiendo la formación de los enlaces cruzados en la síntesis de la pared bacteriana, pues se pensaba que este era el mecanismo único que provocaba el estallido de la célula bacteriana.

En 1975 Spratt determinó que no era tan sencillo, encontrando que existían y participaban en el proceso de formación de la pared bacteriana una serie de enzimas presentes en la membrana citoplasmática, por las cuales las penicilinas y betalactámicos -en general- tenían una gran afinidad, formando con las mismas una unión irreversible, bloqueando de esta manera la reacción de entrecruzamiento (transpeptidación); estas enzimas fueron llamadas proteínas fijadoras de penicilinas (PFPs).

Hasta el momento han sido descritas 8 PFPs (1a, 1b, 2, 3, 4, 4´, 5, 6), su número y función varían según la especie bacteriana, por ejemplo: *Echerichia coli* posee 6; *Streptococcus pyogenes,* 5; *Staphylococcus aureus,* 4; y *Pseudomona aeruginosa,* 8.

Las PFPs 1a y 1b intervienen en el proceso de elongación de la bacteria; su inhibición lleva a la formación de protoblastos y esferoblastos los cuales estallan.

Las PFPs 2 intervienen en el mantenimiento de la forma de la bacteria; su inhibición trae consigo la aparición de formas ovoides y esféricas.

Las PFPs 3 participan en la división celular por lo que su bloqueo lleva a la filamentación de la célula bacteriana. De las restantes PFPs no se ha logrado determinar cuál es su verdadero papel en la formación de la pared, ya que su inhibición no altera la síntesis de la misma.

Existen otras enzimas intracelulares, llamadas autolisinas (endopeptidasas y mucopeptidasas), que son las que definitivamente dan lugar a la muerte o lisis bacteriana; esto ocurre cuando las transpeptidasas y carboxipeptidasas son bloqueadas, dejando libre la acción de las autolisinas.

Para alcanzar las PFPs que se encuentra en la membrana citoplasmática, las penicilinas tienen que vencer algunas barreras, de no conseguirlo, estamos en presencia de la resistencia bacteriana por impermeabilidad de la pared.

Lo primero que se requiere es atravesar la pared bacteriana, lo cual en las bacterias grampositivas se da con facilidad, en las gramnegativas tiene que realizarse a través de canaliculos formados por proteínas (porinas); este paso va a depender del tamaño de las moléculas, su carga eléctrica y su hidrófila.

ESPECTRO DE ACCIÓN

El espectro de las penicilinas es muy variado. Específicamente, debido a los cambios en su cadena lateral, las penicilinas sintéticas y semisintéticas presentan distintas características farmacológicas y microbiológicas.

Las penicilinas naturales (G, V), son muy efectivas contra los cocos grampositivos y algunos gramnegativos. Son muy activas contra *Streptococcus pyogenes,* no habiéndose reportado cepas resistentes.

En el caso de los estafilococos, son sensibles aquellas cepas no productoras de penicilinasas, las cuales en la actualidad no sobrepasan el 10 %.

En cuanto a los neumococos, los que poseían alta sensibilidad ante las penicilinas, en los últimos años ha habido una explosión de cepas resistentes diseminadas por todo el mundo, llegando en algunos países europeos a sobrepasar el 50 % de las cepas aisladas. América también se ha visto afectada, pero en menor cuantía, informándose actualmente una resistencia alrededor del 20 % de las cepas aisladas. Debido a esto, es posible utilizar la penicilina todavía con frecuencia, siendo ventajoso, fundamentalmente por su bajo costo.

Mantiene buena efectividad contra la mayoría de las cepas de estreptococos del grupo B y *Listeria monocytogenes*, importantes patógenos de la infección neonatal.

Es importantísima su efectividad mantenida contra las cepas de *Treponema palidum*.

Durante muchos años fue la droga de elección frente a la infección por *Neisseria gonorrhoeae*, pero hoy, aunque aún puede tener efectividad sobre algunas cepas, los mecanismos de resistencias, tanto por producción de betalactamasas, como por cambios en las PFPs, han mermado su efectividad sobre esta bacteria.

Las penicilinas aún son efectivas frente a las bacterias anaerobias, exceptuando el *Bacteroides fragilis*, algunas cepas de *Fusobacterium*, *B. melaninogenicus*, *C. difficile* y *C. perfringens*, por lo que se mantiene como opción frente a las lesiones abscesadas, sobre todo de ubicación supradíafragmática.

Igualmente contra las *B. anthracis*, *C. diphtheriae*, *S. moniliforme*, leptospiras, *N. meningitidis*, *P. multocida*, *P. mirabilis*, *S. viridans* y enterococos; sobre estos últimos con acción bacteriostática, por no activar las autolisinas, precisando por tal motivo de su combinación con aminoglucósidos.

Las penicilinas antiestafilocóccicas son activas frente a estafilococos productores o no de penicilinasas *(S. aureus, S epidermidis)*.

A partir de 1968 cuando fue descrito, en el Boston City Hospital, en EE.UU., el primer brote de *Sthaphylococcus aureus* meticilina resistente (SAMR), estas cepas se han diseminado de tal manera, que se consideran responsables de más del 50 % de las bacteriemias nosocomiales.

Su efectividad contra *S. pyogenes* y *S. pneumoniae,* suele ser menor que las de las penicilinas naturales. No resisten las betalactamasas cromosómicas de bacterias gramnegativas.

Las penicilinas de amplio espectro (aminopenicilinas), presentan una efectividad mayor que las naturales contra *L. mocitogenes* y entrerococos. Su espectro ampliado sobre las bacterias gramnegativas incluye; *E. coli, B. pertussis* y *H. influenzae,* estos últimos con una resistencia creciente que alcanza hasta el 20 % de las cepas aisladas. Con similar situación se encuentran las shigelas y salmonelas. No incluyen en su espectro gérmenes como las pseudomonas, klebsielas, *B. fragilis* y estafilococos productores de penicilinasas.

Las penicilinas antipseudomónicas (carboxipenicilinas), presentan un espectro ampliado que incluye, la *P. aeruginosa,* en estos momentos con un creciente número de cepas resistentes. Incluye en su espectro gramnegativos como; *E. coli, Proteus* indol positivo y negativo, shiuelas, salmonelas, *Enterobacter y Citrobacter,* quedando fuera las cepas de klebsielas y estafilococos productores de penicilinasas. Efectiva contra bacterias anaeróbicas, incluyendo el *B. fragilis.*

Las ureidopenicilinas, son las penicilinas de más potente y amplio espectro, siendo de elección en infecciones por pseudomonas, con similar efectividad que las cefalosporinas antipseudomónicas (ceftazidima, cefsulodina). Incluye en su espectro; klebsielas, hemofilus, *B. fragilis,* enterococos, exceptuando los estafilococos productores de penicilinasas. Con menos efectividad que las penicilinas naturales sobre estreptococos.

Por último, han surgido un grupo de penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasas, que por su efectividad han tenido gran éxito en el mercado, estas son: ampicilina/sulbactam, amoxicilina/ácido clavulánico, ticarcilina/ácido

clavulánico, piperacilina/tazobactam. Estas asociaciones han permitido la utilización de estas penicilinas contra un grupo de bacterias productoras de betalactamasas sobre las cuales habían perdido efectividad: *H. Influenzae. M. catarrhalis, B. fragilis, S. aureus* (no meticilina resistente), quedando inefectivas sobre aquellas betalactamasas cromosómicas del grupo I o cefalosporinasas.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

La resistencia a las penicilinas es producida por 5 mecanismos:

1 Producción de penicilinasas: Fue Abraham, en 1940, el decubridor de estas enzimas inactivadoras de penicilinas y Kirby quien describió, en 1944, las características clínicas causadas por las bacterias que las producían. Ya a mediados de la década de los 50, se reportaba mas del 50 % de las cepas de estafilococos hospitalarios resistentes a las penicilinas naturales por este mecanismo. Este fenómeno se fue extendiendo a diferentes especies bacterianas por distintos mecanismos de transmisión; cromosómicos, por plásmidos, tramposones y bacteriófagos. Estas penicilinasas producidas por las bacterias grampositivas, son vertidas en el espacio extracelular donde inactivan a la penicilina antes de contactar a la bacteria; en el caso de las gramnegativas las enzimas son secretadas en el espacio periplásmico, inactivando el medicamento después de atravesar la pared bacteriana. Estas enzimas al ponerse en contacto con la penicilina rompen su anillo betalactámico transformándola en ácido penicilánico inactivo. Esta es hoy la principal forma de resistencia bacteriana a las penicilinas.
2 Cambios en las proteínas fijadoras de penicilinas: La aparición de genes mutantes en las bacterias, provoca sustituciones de alguna PFPs, lo que acarrea cambios

en la afinidad por los antibióticos. Este fenómeno es el principal responsable de la creciente resistencia que vienen presentando ante los betalactámicos, cocos grampositivos (neumococos, estafilococos meticilina resistentes, enterococos) y otros, tales como, gonococo, *H. influenzae, P. aeruginosa.*

3 Ausencia en la activación de las enzimas autolíticas: Cuando ocurre este fenómeno, conocido como tolerancia, las concentraciones bactericidas mínimas; se tornan 32 veces mayores que las concentraciones inhibitorias mínimas; por tal razón las penicilinas se comportan como bacteriostáticos, el caso típico es el enterococo; puede presentarse también en estafilococos y estreptococos del grupo B.

4 Ausencia de pared y localización intracelular: Teniendo en cuenta su mecanismo de acción (inhibiendo la formación de la pared) y por su imposibilidad de penetración intracelular, toda bacteria con ausencia de pared o localización intracelular es resistente a las penicilinas: micoplasmas, clamidias, legionelas, brucelas, etc.

5 Ausencia de permeabilidad de la pared bacteriana: Este fenómeno está regido por la hidrofília, las cargas eléctricas y el tamaño molecular del antibiótico, debido a que la membrana externa de las bacterias gramnegativas, formada por fosfolípidos y lipopolisacáridos, es hidrófoba y posee unos canales acuosos formados por proteínas, denominados porinas, que atraviesan la membrana, y es por donde tienen que penetrar los antibióticos. En el caso de las pseudomonas, a pesar de contar con las 8 PFPs, solo las carboxipenicilinas y las ureidopenicilinas son capaces de atravesar su pared y llegar a la unión con las PFPs. Otro fenómeno relacionado con la permeabilidad, es la aparición de mutantes

que provocan cambios en las porinas, trayendo consigo la imposibilidad de penetración del antibiótico, (ej: gonococo, *E. coli*)

DIFUSIÓN Y EXCRECIÓN

Las penicilinas se distribuyen bien en los líquidos extracelulares y en la mayor parte de los tejidos corporales, exceptuando humor vítreo, próstata y meninges no inflamadas. En estas últimas, cuando están inflamadas, se pueden alcanzar concentraciones que representan el 5-10 % de los niveles sanguíneos, de ahí su utilización en los procesos infecciosos cerebrales (meningitis, abscesos, empiemas). Por tanto, en presencia de inflamación su penetración aumenta, alcanzando valores terapéuticos en liquido cefalorraquídeo, espacios articulares y cavidades corporales.

No obstante que su distribución a los compartimentos corporales es rápida, las concentraciones intracelulares son bajas, por su insolubilidad en lípidos y sus características polares.

Su cinética suele ser lineal, lo que significa que al aumentar la dosis hay un aumento proporcional de su concentración en sangre y líquidos corporales. Es bueno recalcar que esto no ocurre así con respecto al tiempo de duración del efecto, es decir, la duplicación de la dosis no dobla la duración del efecto.

La excreción de la bencilpenicilina se realiza fundamentalmente a nivel renal (60-80 %), tanto por filtrado glomerular (10 %) como por secreción tubular (90 %). Otra vía de excreción es la biliar (20 %), donde se detectan concentraciones mucho mayores que en la sangre, siempre que no exista obstrucción biliar.

Menores cantidades son excretadas por la leche y la saliva. Por su baja toxicidad son medicamentos de elección durante el embarazo y la lactancia.

Algunos parámetros farmacocinéticos de las penicilinas más usadas

Penicilina	Concentración máxima [(mg/L)/t]	Dosis y vía	Vida media (h)	Enlace a proteínas (%)	Excreción renal (%)
Amoxicilina	5/1 - 2 h	250 mg (oral)	1 - 1,5		60
Ampicilina	2 - 6/ 1 - 2 h	500 mg (oral)	1 - 1,5	20	20 - 40
Azlocilina		2 g (IV)	1	20 - 46	50 - 70
Bencilpenicilina	12/0,5 h	600 mg (IM)	0,5	60	60 - 80
Bencilpenicilina Benzatínica	4/24 h	900 mg (IM)			
Cloxacilina	7 - 14/ 1 - 2 h	500 mg (oral)	0,5 - 1	94	35
Dicloxacilina	10 - 18/1 h	500 mg (oral)	0,5 - 1		60
Fenoximetilpenicilina	3 - 5/ 0,5 - 1 h	500 mg (oral)	0,5 - 1	80	
Flucloxacilina	5/1 h	250 mg (oral)	1	95	50
Mecilinam	12/1 h	800 mg (IM)	1	5 - 10	50 - 70
Meticilina	18/ 0,5 - 1h	1 g (IM)	0,5 - 1	40	80
Mezlocilina	15 - 25/ 45 - 90 min	1 g (IM)	1	16 - 42	55
Nafcilina	5 - 8/ 0,5 - 2 h	500 mg (IM)	0,5 - 1	90	30
Oxacilina	3 - 6/1 h	500 mg (oral)	0,5 - 1	93	20 - 30
Piperacilina	30 - 40/ 30 - 50 min	2 g (IM)	1	20	60 - 80
Ticarcilina	20 - 30/ 0,5 - 1 h	1 g (IM)	1,15	50	90

EFECTOS ADVERSOS

Las penicilinas son conocidas como los antibióticos menos tóxicos y durante 60 años han sido utilizadas con un gran margen de seguridad. Su adversidad más temida siempre han sido las reacciones anafilácticas, las cuales se presentan tan bajas como en 1-5/ 10,000 cursos de tratamiento, siendo mortal en un 10 % de los casos. Estas pueden aparecer con o sin antecedentes previos de alergia al medicamento, presentándose a los 20 minutos de la aplicación del medicamento. Otro tipo de reacción inmediata, menos peligrosa, aparece entre los 20 minutos y las 48 horas, la que se caracteriza por la presencia de urticaria con prurito.

Otro tipo de alergias frecuentes, que vemos en la práctica médica, son las reacciones de hipersensibilidad tardía, que aparecen después de varios días de tratamiento, incluso con usos anteriores del medicamento, las que se producen en 1-10 % de los pacientes tratados. Se caracterizan por rash con lesiones maculopapulosas, con o sin eosinofilia y fiebre; estas no ponen en peligro la vida del paciente.

Una infinidad de efectos adversos, poco frecuentes, han sido descritos; fiebre medicamentosa, síndrome de Stevens Johnson, colitis seudomembranosa, nefritis insterticial, epilepsia, trastornos hemorrágicos, hipopotasemia, anemia hemolítica, etc.

APLICACIONES CLÍNICAS

A pesar de los crecientes índices de resistencia que vienen presentando infinidad de bacterias ante esta familia de antibióticos, continúa siendo uno de los más utilizados en la práctica médica.

Las penicilinas naturales y las aminopenicilinas se mantienen con amplia utilización en las infecciones comunitarias, dígase: faringoamigdalitis, otitis media, sinusitis, neumonía del adulto joven, bronquitis crónica, sepsis urinaria, infecciones

cutáneas y de partes blandas, mordedura de animales, leptospirosis, sífilis, infecciones del SNC y abscesos supradiafragmáticos (pulmonares, cerebrales, otros) donde es poco frecuente la presencia de *Bacteroides fragilis*. La penicilina benzatílica continúa usandose en la fiebre reumática y en la sífilis.

En el caso de las más potentes (carboxipenicilinas y ureidopenicilinas), mantienen un lugar importante en la antibioticoterapia hospitalaria del paciente crítico y de la sepsis nosocomial: peritonitis, sepsis ginecológica, neumonía nosocomial y del anciano con enfermedades asociadas, neutropenia febril, pie díabético, bacteriemias, abscesos, etc.

DOSIFICACIÓN

Penicilina	**Adultos**	**Niños**
Amidinocilina	3 - 4 g/día (IV-IM)	60 mg/kg/día/ 6 h
Amoxicilina	500 - 1 g/6h (oral-IV-IM)	50 mg/ kg/día/8h
Ampicilina	250 - 1 g/6 h (oral-IV-IM)	50 mg/kg/día
Apalcilina	3 - 9 g/8 h (IV-IM)	
Azlocilina	2 - 5 g/8 h (IV)	200 - 300 mg/ kg/día
Bacampicilina	400 mg/8 h (oral)	400 mg/día/ 12 h
Carbenicilina	2 - 8 g/6 h (IV)	400 - 600 mg/ kg/día/6 h
Carfecilina	0,5 - 1 g/8 h	2 - 10 años: 30/60 mg/kg/ día o ½ dosis de adulto
Carindacilina	1 - 1,5 g/6 h	

continuación

Ciclacilina	250 - 500 mg/ 6 h	½ dosis de adulto
Cloxacilina	0,5 - 3 g/6 h (IV-IM)	50 - 100 mg/ kg/día/6 h
Dicloxacilina	125 - 250 mg/ 6 h (oral)	12,5 - 15 mg/ kg/día/6 h
Epicilina	250 - 500 mg/ 6 h	
Feneticilina	250 - 500 mg/ 6 h (oral)	< 2 años: ¼ dosis de adultos > 2 años: ½ dosis de adultos
Fibracilina	500 mg/8h	
Flucloxacilina	1 - 2 g/12 h (oral)	< 2 años: ¼ dosis de adultos > 2 años: ½ dosis de adultos
Hetacilina	500 mg/6 h	< 2 años: ¼ dosis de adultos > 2 años: ½ dosis de adultos
Lenampicilina	2 g/día (oral	
Metampicilina	1,5 - 3 g/6h (oral-IV-IM)	50 mg/kg/día
Mezlocilina	2 - 5 g/8 h (IV)	75 mg/kg/día
Nafcilina	500 mg/4 - 6 h (oral-IV-IM)	25 mg/kg/ día/12 h
Oxacilina	2 - 4 g/6 h (oral)	50 - 200 mg/ kg/día/6 h

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

continuación

Penicilina benzatínica	1, 200 000 UI/mes (IM) 2. 400 000 UI (sífilis)	>30 kg de peso: 900 000 UI/mes < 30 kg de peso: 600 000 UI/mes Lactantes: 300 000 UI/mes
Penicilina G sódica y potásica	1 - 10 millones/ UI/ 4 - 6 h (IV-IM)	50 000 - 250 000/ UI/kg/día/6 h
Penicilian procaínica	1 millón/ 12 h (IM)	25 000 - 50 000 UI /kg/día/ 12 - 24 h
Penicilina V	30 000 - 80 000 UI/4 - 8 h (oral)	25 000 - 50 000 UI /día/6 h
Piperacilina	2 - 4 g/6 - 8 h (IV-IM)	100 - 200 mg/ kg/día/6 - 8 h
Pivampicilina	350 mg/6 h (oral)	25 mg/kg/día
Pivmecilina	200 - 400 mg/ 8 h (oral)	20 - 40 mg/ kg/día
Talampicilina	250 - 500 mg/ 8 h (oral)	< 2 años: 3 - 7 mg/kg/día
Temocilina	0,5 - 2 g/12 h (IV-IM)	
Ticarcilina	5 g/6 - 8 h (IV-IM)	< 60 Kg : 100 - 300 mg/ kg/día/4 - 6 h > 60 kg: dosis de adulto 100 - 200 mg/ kg/día/6 - 8 h

BIBLIOGRAFÍA

Arroliga MA. A pilot study of penicillin skin testing in patients with a history of penicillin allergy admitted to a medical. Chest 2000;118(4):1106-8.

Bimbaum NR. Resolving the common clinical dilemmmas of syphilis. Asm Fam Physician 1999;59(8):2233-40, 2245-6.

Bussh LM. Ureidopenicillins and betalactam/betalactamase inhibitor combinations. Infest Dis Clin Nort Am 2000;14(2):409-33

Cunha BA. Antibiotic therapy. Parte I. Prefase. Med Clin Nort Am 2000;84(6)

Damaso D. Antibacterianos. Betalactaminas I. Penemas: Penicilinas. Ed. Marketing Pharm, S.A, 1991;87-134

Demonty J. De la Penicilline a B-lactamines. Chronique dún cinquantenaire. Rev Med Liege 1996;51:47-49

García-Sánchez E, García-Rodríguez JA. Medicamentos antibacterinaos. Medicine 1994;69:3049-56.

Giamarellou H. Antipseudomonal antibitotics. Med Clin Nort Am 2001;85(1):19-42.

Giamarellou H. Infections complications of febrile leukopenia. Infect Dis Clin Med Nort Am 2001;15(2):457-82

Goodman EJ Cephalosporins can be given to penicillin-allergic patients who do not exhibit an anaphylactc resonse. J Clin Anesth 2001;13(8): 561-4

Jacobs RA, Guglielmo BJ. Agentes Antiinfecciosos Quimioterápicos e Antibióticos. Diagnostico & tratamiento 2001. Ed. Atheneu editora São Paulo. 37;1439-44.

Jhonson BS. Principles and practice of antibiotic therapy. Infect Dis Clin Nort Am 1999;13(4):851-70

Karchmer AW. Terapia antibacteriana. Cecil Tratado de Medicina Inte ARN. 21 ed. Ed Guanabara Koogan S.A,2001;2:1772-86

Mandell GL, Sande MA. Agentes antimicrobianos. Penicilinas, Cefalosporinas y otros betalactamicos. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman y Gilman. Ed. Panamericana Herschel 153 /México D.F.

MD Consult Core Collection. Disponible en: www.mdconsult.com

Neuman M. Antibacterrici Antimicotici e Antivirali. Sicurezza e tollerabilita. Ed. Raffaello Cortina, Milano. Vol 1, 1989: 3.

Neuman M. Betalattamine. Vademecum Degli Antibiotici ed Agenti Chemioterapici Anti-infettivi Roma: Sigma-Tau, 1994: 122-67.

Parry, M F. Penicilinas. Actualizacion sobre antibióticos. Clin Med Nort, 1987;6:1160-77.

Rajagopan S. Antimicrobial therapy in the elderly.Med Clin Nort Am 2001;85(1):133-47.

Sader HS, Pires CA. Actualização em Antimicrobianos. Antibióticos. Actualização Terapéutica 2001. Ed. Artes Médicas. 2001;300-03

Sadick NS. Systemic antibiotic agents. Dermatology Clin 2001;19(1):1-21.

Scheechter M. Antibioticoterapia. Doenças infecciosas: conducta diagnóstica

e terapéutica. Ed. Guanabara Koégan1998; 1-44.
Solensky R. Systemic reactions to antibiotics. Inmunol Allergy Clin Nort Am 2001;2(4):679-97. Kaplan EL. Unexplained reduced microbiological of intramuscular benzatine penicillin G and oral penicillin V in eradication of group streptococci from children with acute pharyngitis. Pediatrics 2001;108(5):1180-6.
Sweetman SC ed. Martindale. The complete drug reference. 33th edition. London: The Bath Press, 2002:110-270.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

4. INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS ASOCIADOS CON PENICILINAS

RECUENTO HISTÓRICO

Uno de los mecanismos bacterianos más eficaces para la supervivencia frente a los antibióticos es la producción de betalactamasas, enzimas hidrolíticas que destruyen los antibióticos betalactámicos.

Antes que la penicilina G fuera utilizada clínicamente, EP. Abraham y E. Chain, habían descrito en 1940, la existencia de enzimas betalactamasas.

Cuatro años más tarde, Kirby estableció la presencia de estas enzimas como mecanismo de resistencia del *Staphylococcus aureus,* que en esa época comenzaba a aparecer, pero que ya a la altura de 1952, el 75 % de las cepas intrahospitalarias poseían resistencia por esta vía.

Durante años los investigadores se dieron a la tarea de buscar sustancias que fueran capaces de inhibir estas enzimas inactivadoras de antibióticos.

Una serie de compuestos provenientes de cepas de *Streptomyces olivaceus,* a los cuales denominaron ácidos oliváni-cos, fueron encontrados con dichas propiedades, sin embargo su rápida metabolización no permitió su amplia utilización.

En 1973 es detectado otro grupo de sustancias con potente acción inhibitoria sobre las betalactamasas; estas se obtuvieron a partir de cepas de *Streptomyces clavuligerus* y se denominaron clavamas; las mismas tienen una estructura betalactámica con escasa actividad antibacteriana pero un amplio espectro antienzimático.

Tres o cuatro años demoraron en determinar su estructura bioquímica y sus propiedades microbiológicas; en 1976 Browm y col. informaban sobre dicho hallazgo, apareciendo el primero y más potente inhibidor de betalactamasas, el ácido clavulánico.

Posteriormente aparecieron otros compuestos semisintéticos derivados del ácido penicilánico, con excelente actividad inhibitoria de betalactamasas; sulbactama y tazobactama.

CLASIFICACIÓN QUÍMICA

Inhibidores de Betalactamasas

Clavamas
Ácido clavulánico
Derivados de ácido penicilánico
Sulbactam
Tazobactam
Brobactam
Carbapenemas
Ácido oliványico
Tienamicinas
Epitienamicinas
Asparenomicinas
Carpetimicinas
Derivados del ácido heptenoico
Cilastatina

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Inhibidores asociados con penicilinas

Oral	**Parenteral**
Ampicilina / sulbactam	Ampicilina / sulbactam
Amoxicilina / ácido clavulánico	Amoxicilina / ácido clavulánico
	Ticarcilina / ácido clavulánico
	Piperacilina / tazobactam

ESTRUCTURA QUÍMICA

El ácido clavulánico es un betalactámico, específicamente una oxapenema, donde el anillo secundario en vez de ser de tíazolidina es de oxazolina y carece de cadenas lateral en posicion 6.

El sulbactam y el tazobactam son sulfonas del ácido penicilánico, también de estructura betalactámica.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los inhibidores de betalactamasas actúan sobre los betalactámicos mediante un mecanismo de inhibición que se caracteriza por ser competitivo, progresivo e irreversible.

Teniendo una estructura análoga a los betalactámicos, compiten con los mismos por unirse al sitio activo de la betalactamasa, siendo reconocidos por estas últimas como substrato prioritario dando lugar a una unión inactivadora.

Algunos inhibidores se fijan a la enzima un tiempo suficiente para que el antibiótico actúe sobre la bacteria.

Un grupo de ellos, llamados inactivadores suicidas (ácido clavulánico), se fijan a la enzima de forma irreversible.

Existen tres factores que influyen en la eficacia de un inhibidor: la velocidad de inactivación de la enzima, el número de moléculas del inhibidor que se hidrolizan hasta inactivar la enzima, y la estabilidad de la enzima inactivada.

Por ejemplo, el ácido clavulánico en menos de un minuto logra que el 50 % de las betalactamasas TEM2 estén transitoriamente inhibidas y a los 15 minutos estén irreversiblemente inhibidas.

Las betalactamasas tienen dos localizaciones distintas, una endocelular, a nivel del espacio periplásmico, que se ve fundamentalmente en las bacilos gramnegativos, razón por la cual el inhibidor unido a la penicilina tiene que atravesar los canales porínicos y llegar en concentraciones adecuadas a ese espacio para inactivar dichas enzimas y de esta forma la penicilina puede alcanzar las PBPs y comenzar su acción farmacológica.

La otra ubicación de las betalactamasas es en el exterior (extracelular), como es el caso del *Staphylococcus aureus,* razón por la cual el inhibidor no tiene que penetrar en la célula para realizar su acción.

Se sabe que además de este efecto inhibidor de las betalactamasas, estas sustancias pueden jugar otro papel, el cual complementaría la acción del antibiótico acompañante, y está basado en la afinidad que pueden tener con las proteínas fijadoras de penicilinas (PFPs), de tal manera que el antibiótico se fijaría a determinadas PFPs y el inhibidor a otras, por ejemplo en el caso de la amoxicillina/ácido clavulánico, el ácido clavulánico se fija a la PFP2 mientras que la amoxicilina, lo hace a la PFP1.

Indiscutiblemente la aparición de estas sustancias betalactámicas, de poca actividad antibacteriana pero potente acción inhibitoria sobre las enzimas bacterianas inactivadoras de los antibióticos betalactámicos, dio un vuelco al enfrentamiento de la sepsis, ya que favoreció la ampliación del espectro de dichos antibióticos y por tanto su efectividad frente a dichos gérmenes, protagonistas en muchas ocasiones de sepsis que pueden comprometer la vida del paciente.

ESPECTRO DE ACCIÓN

El ácido clavulánico, considerado por su composición química como una oxapenema, presenta una escasa actividad frente a la mayoría de las bacterias, mostrándose activo solo frente a *N. menigitidis, N. gonorrhoeae, B. catarrhalis y L. pneumophila,* sin embargo al ejercer una potente acción inhibitoria sobre las betalactamasas y al combinarse con la amoxicilina, amplía su espectro a: *Staphylococcuss aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducrey, Campylobacter yeyuni, Escherichia coli, Klebsiella sp., Proteus mirabilis* y anaerobios.

También al combinarse con la ticarcilina, su espectro incluye además de los microorganismos habitualmente sensibles a dicho compuesto como: *Pseudomona aeruginosa,*

Enterobacter sp., Proteus indoligenos, Serratía marcescens, otros, que no lo son por su producción de betalactamasas como son: *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Branhamella catarrhalis, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Yersinia enterocalitica, Bacteroides sp.*

No obstante, el ácido clavulánico carece de actividad antienzimática contra las betalactamasas cromosómicas inducibles, de la clase Ia perteneciente a la clasificación de Richmond y Sykes, que son predominantemente cefalosporinasas, elaboradas por bacilos gramnegativos aerobios *(Morganella morganii, Providencia rettgeri y Enterobacter spp).*

El sulbactam que es una sulfona del ácido penicilánico, posee escasa actividad antibacteriana, solo contra la *N. gonorrhoeae y la N. meningitidis,* pero potente acción inhibitoria sobre la betalactamasas pertenecientes a los tipos II, III, IV y V de Richmond y Sykes.

Debido a su escasa absorción por vía oral es utilizada junto a la ampicilina por vía parenteral.

El tazobactam es otra sulfona del ácido penicilánico, también con escasa actividad antibacteriana, pero con excelente actividad inhibidora de betalactamasa, actuando de forma sinérgica con: ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, azlocilina, apalcilina, y piperacilina contra los microorganismos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios, productores tanto de penicilinasas como cefalosporinasas, codificadas por plásmidos o por cromosomas.

La asociación piperacilina/tazobactam es en estos momentos una de las combinaciones más potentes utilizadas en el paciente crítico ya que, su resistencia a las betalactamasas, le otorga un amplísimo espectro permitiendo su utilización en sepsis tan graves como: peritonitis, septicemias, sepsis ginecoobstétrica, neutropenia febril, infecciones nosocomiales (fundamentalmente de pseudomona), abscesos, quemaduras infectadas, fibrosis quística, pie diabético, etc.

Combinaciones como amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam, ticarcilina/ácido clavulánico, y tienamicina/cilastatinas se encuentran en la era avanzada de la antibioticoterapia para enfrentar la sepsis del paciente crítico.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Los inhibidores de betalactamasas tienen acción sobre la mayoría de las betalactamasas codificadas por plásmidos, careciendo de efectividad sobre las betalactamasas cromosómicas inducibles, de la clase Ia perteneciente a la clasificación de Richmond y Sykes, que son predominantemente cefalosporinasas elaboradas por bacilos gramnegativos aerobios *(Morganella morganii, Providencia rettgeri, Enterobacter sp).*

En la década del 90 fueron reportadas un grupo de betalactamasas resistentes al ácido clavulánico y al sulbactam. Hasta el momento se han descrito un total de 17 tipos, presentes principalmente en *E. coli y K. pneumoniae,* permaneciendo sensibles solo al tazobactam.

Otras enzimas resistentes a estos inhibidores de betalactamasas, surgidas por el uso repetitivo de las oxiiminocefalosporinas y presentes en *Enterobacter, Citrobacter, Pseudomona, E. coli y K. pneumoniae* son las llamadas AmpC, de las cuales sólo el tipo CMY son inhibidas por tazobactam.

DIFUSIÓN Y EXCRECIÓN

La farmacocinética de los inhibidores de betalactamasas es similar a los betalactámicos a ellos asociados, presentando una buena difusión a órganos, tejidos y líquidos orgánicos.

La excreción urinaria del ácido clavulánico es del 40-50 %, a través del filtrado glomerular, mientras que la del sulbactam es de 80-85 % y el tazobactam del 60-65 %, ambos tanto por filtrado como por secreción tubular.

EFECTOS ADVERSOS

Son comunes a los de los betalactámicos; las asociaciones con las penicilinas pueden provocar todas las reacciones mencionadas para ellas en específico.

No deben ser utilizados durante el embarazo y la lactancia.

APLICACIONES CLÍNICAS

Debido a los crecientes niveles de resistencia bacteriana en el momento actual y por ser el mecanismo principal la producción por las bacterias de enzimas inactivadoras de betalactámicos (betalactamasas), son estas combinaciones, de inhibidores con betalactámicos, los medicamentos ideales para contrarrestar este fenómeno.

Debido a la gran participación de gérmenes productores de betalactamasas: *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae, Bacteroides fragilis,* etc., son de gran utilidad en el tratamiento de: sinusitis, otitis media, mastoiditis, epiglotitis, uretritis, neumonías nosocomiales, bronquitis crónicas infectadas, osteomielitis, infecciones hepatobiliares, sepsis abdominal y pélvica (peritonitis).

Por su escasa difusión al sistema nervioso central, no tiene indicación en la sepsis a este nivel.

DOSIFICACIÓN

Inhibidores asociados con penicilinas	**Adultos**	**Niños**
Amoxicilina/ácido clavulánico	500 mg/6 - 8 h (oral) 2 - 12 g/día/ 4 - 6 - 8 h (IV)	50 mg/Kg/ día (oral) 90 mg/kg/ día/6 - 8 h (IV)
Amoxicilina/sulbactam	250 - 750 mg/ 6 - 8 h (oral-IV)	>10 años: 125 - 250 mg 8 h <20 kg: 20 - 40 mg/ kg/día/8 h
Ampicilin/sulbactam	375 - 750 mg/ 12 h (oral) 1 - 12 g/ día/6 - 8 h (IV-IM)	25 - 50 mg/Kg/día (oral) 50 mg/Kg/ día/6 - 8 h (IV-IM)
Piperacilina/ tazobactam	2 - 4 g/6 - 8 h (IV)	100 - 300 mg/kg/día 6 - 8 h (IV)
Ticarcilina/ácido clavulánico	12 - 15 g/día/ 4 - 8 h (IV)	200 - 300 mg/kg/ día /4 - 8 h (IV)

BIBLIOGRAFÍA

Akhan S. Conjugative resistance to tazobactam plus piperacillin among extended-expectrum beta-lactamase-producing nosocomial Klebsiella pneumoniae. Scand J Infect Dis 2001;33(7):512-5.

Bradford P. What´s New in B-lactamases?. Curr Infec Dis 2001; 3(1):14-17.

Busdh LM. Ureidopenicillins and beta-lactam/betalactamase inhibitor combinations. Infest dis clin North Am 2000;14(2):409-33

Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Ediciones Informatizadas SA. Madrid, 1994: 840.

Damaso D. Betalactaminas V. Inhibidores de Betalactamasas y sus asociaciones con diversas penicilinas. Antibacterianos. Ed. Marketing PHARM, SA. Madrid 1990 Pág. 233-88.

Fevang L. Compendium of Pharmaceuticals and Specialities. 1996 Pág. 275, 1475.

García Sánchez E, García Rodríguez JA. Medicamentos Antibacterianos. Medicine 1994; 6(69):3049-56.

Gold HS, Mollereing RC. Antimicrobial-Drug Resistance. Drug Therapy 1996;335(19):1445-51.

Grieco MH. Resistencia a los Antibióticos. Clin Med Nort 1982;1:25-38.

Hidai H. Antibiotics-TAZ/PIPC, sinercid, linezolid, everninomicin. Nippon Rinsho 2001;59(4):785-9.

Lee NL. Beta-lactam antibiotic and beta-lactamase inhitor combunations. JAMA 2001 jan 24-31;285(4):386-8.

Liras P. Clavulanic acid a beta-lactamase inhibitor: biosyntesis and molecular. Appl Microbiol Biotechnol 2000;54(4):467-75.

Mealey KL. Penicillins and beta-lactamase inhibitor combinations. J Am Vet Med Assopc 2001;218(12):1893-6.

New HC. Betalactamase Inhibition : Therapeutic advances. Am J Med 1985;318:419-26.

New HC. Contribution of betalactamases to bacterial resistance and mechanism to inhibit betalactamases. Am J Med 1985;79(2):75-88.

Parry MF. Penicilinas. Actualización sobre Antibióticos. Clin Med Nort 1987;6:1160-77.

Prabhakaran K. Bactericidal action of ampicillin/sulbactam against intracelular mycobacteria. Int J Antimicrob Agents 1999;13(2):133-5.

Rosenstein SE. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Lima: Ed PLM , SA, 1997: 45-46.

Rosenstein SE. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas Lima: Ed PLM, SA, 1997: 642.

Swartz MN. Use of Antimicrobial Agents and Drug Resistance. The New England Jou ARNl of Medicine 1997;337(7):491-92.

Thomson BL. Cephalosporin, Carbapenem and Monobactam Antibiotics. Mayo Clin Proc 1985; 62:821-26.

Williams JD. Beta-lactam and beta-lactamase inhibitors. Int J Antimicrob Agents 1999;12 supl:s3-7; dicussion s26-7

5. CEFALOSPORINAS

RECUENTO HISTÓRICO

En 1945 Giuseppe Brotzu, en la época en que era rector de la Universidad de Cagliari, en Cerdeña, al sur de Italia, observó la buena salud de la que gozaban los bañistas de las playas densamente contaminadas de dicha zona, lugar donde desembocaban las aguas albañales de la ciudad.

El profesor Giuseppe se dio a la tarea de tomar muestras de dichas aguas para estudiarlas, y de esta forma logró aislar un nuevo hongo, el *Cephalosporium acremonium*, productor de una sustancia con efectos antibióticos.

Estos resultados fueron publicados en 1948 en una revista local (Lavori del Instituto di Igiene di Cagliari), la cual fue leída por el Dr. Blyth Brook, oficial sanitario de un puesto de guerra inglés, en Cerdeña, quien ese mismo año, después de contactar con Howard Florey, le hizo llegar una muestra de los cultivos del hongo encontrado por Brotzu; tiempo después en los laboratorios de E.P. Abraham, fueron aisladas siete sustancias con efecto antibiótico. Una de estas sustancias, la cefalosporina P, activa frente a gérmenes grampositivos, otra denominada cefalosporinas N, activa frente a gramnegativos y por último, la más importante, la cefalosporinas C, activa frente a las penicilinasas producidas por los estafilococos.

En 1960 es identificado el núcleo de las cefalosporinas, el ácido 7 aminocefalosporánico, lo cual favoreció el desarrollo de las cefalosporinas semisintéticas, apareciendo en 1964 el primer representante del grupo, la cefalotina; más tarde van apareciendo el resto de las cefalosporinas de 1ra generación.

Años más tarde, en la década del 70, surgen las cefalosporinas de 2da generación, incluidas en este grupo las cefamicinas (cefoxitina, cefotetan, cefmetazol), obtenidas a partir de 8 especies de streptomyces, cuya diferencia química con

las cefalosporinas es la presencia de un grupo alfa-metoxi en la posición 7.

A principios de la década del 80, entran en el mercado las cefalosporinas de 3ra generación, cuyo primer componente fue el cefotaxime. Por último aparecen en el mercado, en un momento de desesperación infecciosa, provocado por el número cada vez más creciente de cepas bacterianas multirresistentes, las cefalosporinas de 4ta generación, encabezadas por el cefepime y el cefpirome.

CLASIFICACIÓN QUÍMICA

Cefalosporinas de primera generación

Oral	**Parenteral**
Cefalexina	Cefalexina
Cefadrina	Cefadrina
Cefadroxilo	Cefalotina
Cefatrizina	Cefapirina
Cefsumida	Cefaloridina
Cefedeclor	Cefanona
Pivalexina	Cefacetrilo
Cefroxadina	Cefazedona
	Ceftezol
	Cefazaflur
	Cefazolina
	Cefaloglicina

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Cefalosporinas de segunda generación

Oral	**Parenteral**
Cefuroxima	Cefuroxima
Cefprozilo	Cefamando
Cefaclor	Cefonicida
	Cefonarida
	Cefamicinas
	Cefoxitina
	Cefotetan
	Cefmetazol
	Cefbuperazona
	Cefminox
	Flomoxef

Cefalosporinas de tercera generación

Oral	**Parenteral**
Cefixoma	Cefotaxima
Cefiibuteno	Ceftriaxona
Cefpodoxima	Ceftazidima
Ceftetam	Cefsulodina
Cefetamet	Ceftizocima
Cefnidir	Latamoxef
Cefditoren	Cefmenoxima
	Cefuzonan
	Flumoxef
	Cefoperazona

CIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Cefalosporinas de cuarta generación

Oral	Parenteral
	Cefpiroma
	Cefepima
	Cefedilin
	Cefoselis
	Cefaclidina
	Cefozopran
	Cefempidoma
	Ceftiofur

ESTRUCTURA QUÍMICA

Las cefalosporinas están constituidas por un núcleo central llamado ácido 7-aminocefalosporánico y dos cadenas laterales; sustituyendo estas cadenas se obtienen las cefalosporinas semisintéticas.

Para poseer actividad antibacteriana los compuestos obtenidos deben cumplir al menos tres requisitos:

- Integridad del anillo betalactámico.
- Integridad tridimensional de la estructura cíclica del núcleo.
- Que las sustituciones se hagan sólo en determinados sitios de la molécula.

MECANISMO DE ACCIÓN

Como parte de los antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactámicos), su mecanismo de acción es similar, impedir la síntesis de la pared

bacteriana, bloqueando las carboxipeptidasas y transpeptidasas, a través de su unión a las proteínas fijadoras de penicilinas, y teniendo como paso final la activación de las autolisinas, las cuales provocan finalmente la lisis bacteriana.

Esta actividad antibacteriana va a depender de tres factores:

- Su resistencia a las betalactamasas
- Su afinidad por las PFPs
- Su posibilidad para atravesar la pared bacteriana.

De igual manera que las penicilinas, los distintos componentes de la familia de las cefalosporinas y cefamicinas, tienen afinidades independientes por determinado número de PFPs, no obstante bloquean preferentemente la 1a, y 1b, con escasa acción sobre 4, 5, 6, que como mencionamos anteriormente juegan escaso papel en la formación de la pared bacteriana.

ESPECTRO DE ACCIÓN

El espectro de actividad antibacteriana de las cefalosporinas, haciendo algunas salvedades, se puede enfocar por generaciones.

- Las cefalosporinas de primera generación son activas frente a:
- Cocos grampositivos: *Streptococcus* (alfa y beta hemoliticos), neumococo.
- Estafilococos penicilina sensible y penicilina resistente; cocos gramnegativos: gonococo, meningococo; bacilos grampositivos: *C. diphtheriae, B. anthracis.*
- Bacilos gramnegativos: *Klebsiella sp., Haemophilus, Pasteurella sp., E. coli, P. mirabilis,* Shigellas*, Salmonella sp.*

Las cefalosporinas de segunda generación, además de cubrir el espectro de las de primera, lo amplían sobre las enterobacterias: *C. freundii, E. aerogenes, P. indogenes, S, marcescens,*

incluyendo además el *H. Influenzae, M. catarrhalis* y muchas cepas que son resistentes a las de primera generación. Además, las cefamicinas (cefoxitin, cefotetan, cefmetazol) que se encuentran en este grupo, presentan una gran efectividad sobre anaerobios, incluyendo el *Bacteroides fragilis.*

Las de tercera generación, son activas frente a una inmensa gama de bacterias, tanto gramnegativas como grampositivas, además de las anteriores: *Enterobacter, Citrobacter, Providencia*, incluso frente a muchas cepas que desarrollan resistencia a las cefalosporinas de primera y segunda generación (gonococos, klebsiellas, hemofilus, etc.). Es de resaltar que surgen en esta generación, las primeras cefalosporinas antipseudomónicas: ceftazidima, cefsulodina, cefoperazona.

Por último, mas recientemente, aparecen las cefalosporinas de cuarta generación, las cuales no amplían de forma importante el espectro de las de tercera generación, sino que sobresalen por su alta resistencia a la hidrólisis de las betalactamasas, incluso las que inactivan a las cefalosporinas de tercera generación.

De forma general, las cefalosporinas no son efectivas frente a: enterococos, anaerobios (excepto las cefamicinas), *C. difficile, L. monocytogenes,* estafilococos meticilina resistentes, pseudomonas (excepto las antipseudomónicas).

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Analizando las vías que utilizan para realizar su acción bactericida, podemos concluir que el bloqueo o inefectividad de una de ellas, es suficiente para que la bacteria sea resistente.

En la actualidad, el mecanismo de resistencia más frecuente ante esta familia de antibióticos, es la producción por las bacterias de enzimas (cefalosporinasas) que hidrolizan estos compuestos, incluso, algunos de ellos resisten la hidrólisis, pero su unión irreversible a la enzima los inactiva.

Las betalactamasas cromosómicas tienen un efecto inhibidor más potente que las plasmídicas, predominando

su acción fundamentalmente sobre las cefalosporinas más antiguas, ya que una de las propiedades destacadas de las cefalosporinas de 3ra generación, y de las de 4ta, es su fuerte resistencia ante la acción de estas enzimas.

En los últimos años se ha visto un incremento de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) derivadas de las enzimas TEM o SHI, las cuales provocan resistencia a las oxiiminocefaslosporinas (ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxima) de múltiples enterobacterias, siendo mas frecuente: *E. coli, Klebsiella, Proteus, Providencia* y *Enterobacter.* Recientemente se ha reportado una familia de plásmidos de estas betalactamasas de amplio espectro, con preferencia por el cefotaxime.

También el uso repetitivo de estas cefalosporinas provoca una desinhibición del Gen para la producción de la enzima AmpC inducible, presente fundamentalmente en: *Enterobacter, Citrobacter, Pseudomona, E. coli y K. pneumoniae.*

En 1990, fueron descubiertas betalactamasas resistentes al ácido clavulánico y sulbactam, las cuales permanecen sensibles al tazobactam. Son variantes TEM 1 y TEM 2, de las que se han descrito alrededor de 17 tipos.

Otros mecanismos de resistencia ante las cefalosporinas son: la disminución de la permeabilidad bacteriana ocasionada por mutaciones en los genes que codifican las porinas (OMP) y las alteraciones en las PFPs.

DIFUSIÓN Y EXCRECIÓN

Este acápite en las cefalosporinas se presenta de forma disímil, pudiéramos analizarlo por generación: las cefalosporinas de primera generación presentan muy buena difusión a órganos, tejidos (pulmón, hígado, riñón) y líquidos orgánicos (orina, esputo, bilis, líquido pleural, sinovial, pericárdico, humor acuoso), siendo deficiente la penetración al sistema nervioso central.

Las de segunda generación, como la cefuroxima, tienen como única diferencia que estando las meninges inflamadas,

demuestran su capacidad de alcanzar niveles terapéuticos en el LCR, a pesar de no ser el medicamento de elección en las sepsis del SNC, y se alcanzan resultados positivos en diversos estudios.

Las de tercera generación, a pesar de su baja difusión al SNC, son hoy las drogas de elección para la mayoría de las sepsis a este nivel, primero, porque pueden conseguirse niveles terapéuticos en el LCR cuando las meninges están inflamadas y segundo, por su amplio espectro, que incluye a los gérmenes más frecuentes que provocan este tipo de sepsis.

La excreción de las cefalosporinas es fundamentalmente renal (por filtrado glomerular 25-50 % y secreción tubular 50-75 %), exceptuando la cefoperazona que se elimina por la bilis y la ceftriaxona que lo hace compartido, 30-40 % biliar y el resto renal. También se excretan por vía biliar, pero en menor cuantía: cefazolina, cefotaxima, cefuroxima, cefamandol, cefixima, cefmetazol.

Algunos parámetros farmacocinéticos de las cefalosporinas más usadas

Cefalosporina	**Concentración máxima [(mg/L)/t]**	**Dosis y vía**	**Vida media (h)**	**Enlace a proteínas (%)**	**Excreción renal (%)**
Cefaclor	13/ 0,5 - 1 h	500 mg (oral)	0,5 - 1	25	85
Cefadroxilo	16/ 1,5 - 2 h	500 mg (oral)	1,5	20	90
Cefalexina	18/1 h	500 mg (oral)	1	15	80
Cefalotina	20/0,5 h	1 g (IM)	30 - 50	70	60 - 70
Cefamandol	25/ 0,5 - 2 h	1 g (IM)	0,5 - 1,2	70	80
Cefazolina	30/ 1 - 2 h	500 mg (IM)	1,8	85	80

continuación

Cefepima	30/1,5 h	1 g (IM)	2	20	85
Cefixima	2 - 3/2 h	200 mg (oral)	3 - 4	65	20
Cefmetazol		2 g/6 h (IV)	1,1 - 1,5	65 - 85	85
Cefodizima	60 - 75/ 1 - 1,5 h	1 g (IM)	4	80	80
Cefonicid	67 - 126/ 1 - 1,5 h	1 g (IM)	4,5	90	100
Cefoperazona	97/1 - 2 h	2 g (IM)	2	82 - 93	30
Cefotaxima	20/0,5 h	1 g (IM)	1	40	40 - 60
Cefotetan	70/1 h	1 g (IM)	3 - 4,6	88	50 - 80
Cefoxitina	30/ 20 - 30 min.	1 g (IM)	0,75 - 1	70	85
Cefpiroma	80 - 90/ inmediata	1 g (IV)	2	10	80 - 90
Cefpodoxima	2,5/2 - 3 h	200 mg (oral)	2 - 3	20 - 30	
Cefprozilo	10/1 - 2 h	500 mg (oral)	1 - 1,4	35 - 45	60
Cefradina	17/1 h	500 mg (oral)	1	6 - 20	90
Ceftazidima	39/1 h	1 g (IM)	2	10	80-90
Ceftibuten	17/2 h	400 mg (oral)	2 - 2,3	60 - 77	
Ceftizoxima	39/1 h	1 g (IM)	1,7	30	40 - 65
Ceftriaxona	80/2 h	1 g (IM)	6 - 9	85 - 95	40 - 65
Cefurozima	27/45 min.	750 mg (IM)	1,15	50	99

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

EFECTOS ADVERSOS

Al igual que las penicilinas, su toxicidad es escasa, de ahí su amplia utilización, incluso en el embarazo y la lactancia.

Existe un gran número de cefalosporinas orales, las cuales pueden provocar trastornos digestivos: náuseas, vómitos, glositis, aerofagia, meteorismo, acidez, epigastralgia, pirosis, diarreas, etc.

De forma general pueden aparecer una serie de reacciones alérgicas muy similares a las de las penicilinas, existiendo incluso una hipersensibilidad cruzada (5-10 %) con las mismas, lo cual contraindica su utilización, sólo si existe el antecedente de shock anafiláctico con la penicilina.

Han sido descritas múltiples alteraciones y efectos adversos pero de escasa aparición: elevación de transaminasas, bilirrubina, tiempo de protrombina, prueba de Coombs positiva, colitis pseudomembranosa, cefaleas, alucinaciones, vértigo, desorientación, convulsiones.

También ha sido descrita en algunos compuestos de esta familia (cefamandol, cefonicida, cefoperazona, lamoxatama) una intolerancia aguda al alcohol etílico semejante a la que se presenta con el disulfiram, cuyo cuadro se caracteriza por enrojecimiento facial, náuseas, vómitos, sudoración, taquicardia, y en ocasiones hipotensión o hipertensión; su duración suele ser breve, cediendo espontáneamente. Este efecto puede presentarse con pequeñas cantidades de alcohol, por tal razón se recomienda no ingerir bebidas alcohólicas hasta 5 días después de terminado el tratamiento.

APLICACIONES CLÍNICAS

Respaldada en su baja toxicidad, su amplio espectro y efectividad, es la familia de antibióticos más utilizada en la práctica médica. Son medicamentos de elección en una serie de patologías tales como:

– Infecciones del SNC (ceftriaxona, cefotaxime, ceftazidima)
– Infecciones gonocóccicas (ceftriaxona 250 mg monodosis)

– Disentería por shigellas (ceftriaxona)
– Neumonías nosocomiales (cefalosporinas de 3ra. generación)
– Neumonías de las UTI (ceftazidima)
– Neumonías de la comunidad en pacientes > 60 años con enfermedades asociadas (cefalosporinas de 2da. y 3ra. generación)
– Neumonías de la comunidad en adulto joven (cefalosporinas de 1ra. ó 2da. generación por vía oral o parenteral)
– Infecciones de la piel y partes blandas (cefalosporinas de 1ra generación)
– Infecciones óseas
– Colecistitis aguda
– Sepsis intraabdominales y pélvicas (cefamicinas)
– Neutropenia febril (ceftazidima + amikacina)
– Infecciones urinarias complicadas
– Profilaxis quirúrgica (cefazolina)

DOSIFICACIÓN

Cefalosporina	**Adultos**	**Niños**
Cefacetrilo	0,5 - 3 g/6 h (IM-IV)	50 - 100 mg/kg/día
Cefaclor	0,5 - 1 g/6 h (oral)	20 - 40 mg/kg/día/ 8 h (oral)
Cefadroxilo	0,5 - 1g/12 h (oral)	30 mg/kg/ día/12 h
Cefalexina	0,5 - 2g/4 - 6 h (oral-IV)	25 - 100 mg/kg /día / 6 - 12 h. (oral)
Cefaloridina	0,5 - 1g/6 - 8 h (IM-IV)	100 - 300 mg/kg/día
Cefalotina	0,5 - 3g/6 h (IM-IV)	80 - 160 mg/kg/día /6 h
Cefamandol	0,5 - 3 g/6 h (IM-IV)	50 - 150 mg/kg/día

continuación

Cefapirina	0,5 - 3g/6 h (IM-IV)	40 - 80 mg/kg/día/6 h
Cefazolina	0,5 - 1g/4 - 8 h (IM-IV)	25 - 100 mg/kg/día/6 h
Cefdinir	300 - 600 mg/12 - 24 h (oral)	14 mg/kg/día
Cefepima	1 - 6 g/día/8 - 12 h (IV-IM)	150/mg/día/8 h
Cefetamet	500 mg/12 h (oral)	
Cefixima	200 mg/12 h (oral)	> 50 kg: 6 mg/kg/ día/12 - 24 h
Cefmetazol	1 - 2 g/4 - 8 h (IM-IV)	25 - 100 mg/kg/día/12.h
Cefonicida	0,5 - 1 g/12 - 24 h (IM-IV)	
Cefonidir	200 - 300 mg/12 h (oral)	
Cefoperazona	2 - 4 g/12 h (IM-IV)	50 - 200 mg/kg/día/12 h
Cefotaxima	1 - 3 g/4 - 12 h (IM-IV)	100 - 150 mg/kg/ día/6 - 12 h
Cefotetan	1 - 2 g/12 h (IM-IV)	
Cefoxitina	1 - 3 g/6 - 8 h (IM-IV)	80 - 240 mg/kg/día/6 h
Cefpiroma	1 - 4 g/día/8 - 12 h (IV-IM)	
Cefpodoxima	100 - 200 mg/12 h (oral)	5 mg/kg/día/12 h
Cefproxilo	250 - 500 mg/12 - 24 h (oral)	20 mg/kg/día/24 h/ (oral)
Cefradina	0,5 - 1g/6 h (oral-IV)	
Cefsulodina	1 - 3 g/8 h (IM-IV)	20 -50 mg/kg/día
Ceftazidima	1 - 2 g/4 - 12 h (IM-IV)	25 - 50 mg/kg/ día/6 - 8 h
Ceftibuteno	400 mg/24 h (oral)	9 mg/Kg/día/12 - 24 h
Ceftizoxima	1 - 12 g/día/8 -12 h (IM-IV)	200 mg/kg/día/6 - 8 h

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

continuación

Ceftriaxona	1 - 4 g/24 h (IM-IV)	50 - 75 mg/kg/día/ 12 - 24 h
Cefuroxima	750 mg - 1 g/ 4 - 12 h (oral-IM-IV)	30 - 100 mg/kg/día
Cefuzonam	500 mg/6 - 8 h (IM-IV)	
Flomoxef	1 g/12 h (IM-IV)	
Lamoxactama	1 - 3 g/6 - 8 h (IM-IV)	
Loracarbef	200 - 400 mg/12 h (oral)	7,5 - 15 mg/kg/ día/kg/12 h
Cefditoren	200 - 400 mg/12 h (oral)	

BIBLIOGRAFÍA

Anton N. Therapeutic failure with ceftriaxone in a case of exacerbation of chronic bronquitic by pneumococcus highly resistant to beta-lactams Med Clin . 2001:117(5):196-7.

Bradford P. What´s New in B-lactamases? Curr Infec Dis 2001;3(1):14-17.

Buijk SL. Pharmacokinetic of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus interitent administration to patients with sevre intra-abdominal infections. J Antimicrob Chemoter 2002;49(1):121-8.

Chimura T. Clinical effects of cefoselis (CFSL) on infections in obstetric and gynecologic field and prevention of postoperative infections. Jnp J Antibiotic 2000;53(11):637-41.

Chowdhury MH. Antibacterial agents in infections of the central nervous system. Infect Dis Clin north Am 2000;14(2)391-08.

Damaso D. Betalactaminas II. Cefemas: Cefalosporinas y Cefamicinas.II. Antibacterianos. Ed. Marketting Pharm SA. 1990;135-75

Dixit S. Status epilepticus associted with cefepime. Neurology 2000;54(11): 2153-5.

Favetta P. Fortum stability in different disposable infusion devices by pyridine assay. J Pharm Biomed Anal 2002;27(8):873-9.

Finkestein R. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardíac surgery in the sertting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal Infections. J Thorac Cardivasc Surg 2002;123(2):326-32.

García- Contreras Cost-effectiveness analysis of ceftriaxone and cefotaxime in the treatment of community acquired pneumonia. Rev Invest Clin 2000;52(4):411-26.

García-Contreras F. Cost-effetiveness analysis of ceftriaxone in the treatment of community-adquired pneumopnia. Rev Invest Cin 2000;52(4):418-26.

Goldberg DM. Cefalosporinas. Clin Med Nort 1987;6:1179-201.
Grabe DW. Pharmacokinetic of intermitent intraperitoneal ceftazidime. Am J Kidney Dis 1999;33(1):111-7.
Hoberman A. Oral vs initíal intravenous therapy urinary tract infections in young febrile children. Pedíatric 1999;104:79-86
Kalbermatter V. Oral levofloxacin versus intravenous ceftriaxone and amoxacillin-clavulanic acid in the treatment of community acquired pneumonia that requires hospitalization. Med Clin 2000;115(15):561-3.
Kamidomo S. A compartive study on the clinical utily of cefozopran and cefpirome against compliacted urinary tract infections. Jnp J Antibiotic 2000;53(6):430-50.
Kwok AK. An in vitro study of ceftazidime and vancomycin concentrations in varios fluid medía: implications for use in treating endophthalmitis. Invest Oftalmol Vis Sci. 2002;43(4):1162-8.
MD Consult Core Collection. Disponible en: www.mdconsult.com
Mustafa MM. Comparative study of cefepime versus ceftazidima in the empiric treatment on pedíatric cancer patients with fever and neutropenia. Pedíatric infect Dis 2001;20(3):362-9.
Neuman M. Antibacterrici Antimicotici e Antivirali. Sicurezza e tollerabilita. Ed. Raffaello Cortina 1989 Milano Vol. 1 Pág. 3.
Neuman M. Cefalosporine. Vademécum Degli Antibiotici. Roma: Ed. Sigma-tau,1994;167-216
Oteo J, Alos JI. ¿Que hay de nuevo en la resistencia bacteriana a los antimicrobianos? Enfer Infec y Microb Clin 2002; 20:28-33.
Romano A. Inmedíate allergic reactionsa to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses. J Allergy Cli Inmunol 2000;106(6):1177-83
Saenz Llorens. Antimicrobial and anti-inflamatory treatment of bacterial menigitis. Infect Dis Clin North 1999;13(3)619-36.
Sagynur R. Comparative efficacy of teicoplanin and cefazolin for cardíac operation prophylaxis in 3027 patients. The ESPRIT Group. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;120(6):1120-30.
Spach DH. Bacterial meningitis. Neurologic Clin 1999;17(4):711-35
Spellberg B Power JH, Brass EP, Miller LG, Edward Jr, JE, Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. Rev Chil Infect 2005; 2 (2): 207-208
Subiran FX. Antibiotic prophylaxis in oncologic pharyngolaryngeal surgery: ceftriaxone versus clindamycin and gentemycin. Acta Otorrinolaringol Esp. 2001; 52(2):142-5.
Sweetman SC Ed. Martindale. The complete drug reference. 33th ed. London: The Bath Press, 2002:110-270.
Toyama K. Clinical effects of combination therapy with cefozopran and tobramicin for severe infections in patients with hematologic diseases. Jnp J antibiotic 1999;52(2):153-61.
Wong KM. Cefepime versus vancomycin plus netilmicin therapy for continuos ambulatory peritoneal díalysis-associated peritonitis. Am J Kidney Dis 2001;38;(1):1127-31.

6. PENEMAS

RECUENTO HISTÓRICO

A finales de la década del 70, durante el análisis rutinario de microorganismos de la tierra en busca de nuevos inhibidores de la síntesis de los peptidoglicanos, fueron descubiertos los carbapenémicos.

Esto ocurrió a partir de una nueva especie de Streptomyces, denominada *Streptomyces cattleya,* por la similitud de la pigmentación de sus esporas con la orquídea del mismo nombre.

La estructura de la tienamicina, primera de este grupo, fue descubierta por Albert–Schonberg y col. en 1978, y la misma guarda notable semejanza con los betalactámicos corrientes.

Por su gran inestabilidad fisicoquímica, este producto no pudo ser utilizado clínicamente. A través de los estudios de Leanza y col. se obtuvo una molécula más estable, sintetizándose el N-formidoiltienamicina, conocido como imipenem, congénere sintético de la tienamicina natural.

La tienamicina es inactivada, por una enzima renal, producida por la células del epitelio del túbulo proximal, una dipeptidasa, denominada deshidropeptidasa I, la cual actúa como una verdadera betalactamasa, dando lugar a un metabolito, el cual provoca daño renal por necrosis tubular aguda.

Esta enzima no posee este tipo de acción sobre el resto de los betalactámicos.

Los investigadores se dieron a la tarea de buscar una sustancia que bloqueara la acción de esta enzima renal, de esta investigación surgió la cilastatina, la cual posee una farmacocinética similar a la tienamicina y no actúa sobre otras zincmetalopeptidasas humanas del riñón, páncreas y pulmón (enzima convertidora de angiotensina).

Posteriormente apareció otro componente sintético de esta familia, el meropenem, con mayor resistencia a las

betalactamasas que el imipenem, no siendo degradado por la deshidropeptidasa renal, por lo que no necesita ser combinado con la cilastatina.

Este fue seguido por la aparición en el mercado de otros carbapenémicos y sulfopenémicos como; biapenem, panipenem, faropenem, sulopenem, ritipenem, sanfetrinem y ertapenem, este último aprobado por la FDA en 2001.

CLASIFICACIÓN QUÍMICA

Oral	**Parenteral**
Faropenem	Imipenem
Ritipenem	Meropenem
Sanfetrinem	Panipenem
	Biapenem
	Ritipenem
	Sulopenem
	Lenapenem
	Sanfetrinem
	Ertapenem
	Doripenem

ESTRUCTURA QUÍMICA

El imipenem es un derivado N-formidoil de la tienamicina y forma parte del grupo carbapenémico, perteneciente a la familia de los betalactámicos.

Posee como ellos un anillo betalactámico central, con determinados cambios estructurales, siendo el más importante, la sustitución del átomo de azufre central por un grupo metilo, lo que aumenta su reactividad con las proteínas

de la pared bacteriana proporcionándole un potente efecto bactericida.

Otro cambio estructural con respecto al resto de los betalactámicos, que le da su excepcional estabilidad frente a las betalactamasas, es la posición trans de su cadena lateral hidroxietílica unida al anillo central.

Tanto el imipenem como el panipenem son inactivados por la deshidropeptidasa renal I, por tal motivo el imipenen está asociado a la cilastatina sódica (proporción de 1:1) un inhibidor de dicha enzima y el panipenem al betamepram (proporción 1; 1) un inhibidor del transporte de la enzima renal.

El meropenem, biapenem y faropenem, son resistentes a dicha enzima por lo que no necesitan su unión a la cilastatina.

MECANISMO DE ACCIÓN

Es similar al del resto de los betalactámicos, inhibir la formación de la pared bacteriana, teniendo alta afinidad sobre las PFPs, especialmente sobre la PFP 2, produciendo alteraciones de la forma celular seguida de una rápida lisis bacteriana.

Su excelente actividad antibacteriana está dada por tres características: gran estabilidad frente a betalactamasas (tanto cromosómicas como plasmídicas), excelente difusión a través de la pared bacteriana y elevada afinidad por la PFP 2.

Además del potente efecto antibacteriano de sus concentraciones bactericidas e inhibitorias, es capaz de suprimir el crecimiento bacteriano durante un periodo prolongado de tiempo, de forma tal que sus concentraciones sanguíneas están por debajo de sus niveles inhibitorios, a esto se ha llamado efecto postantibiótico, lo cual evita que las bacterias que no han muerto reanuden su multiplicación durante horas.

Sumado a esto, tiene efecto inóculo nulo y tiene la capacidad de actuar sobre las bacterias en fase de reposo.

ESPECTRO DE ACCIÓN

Considerado hoy entre los antibióticos más potentes, su amplísimo espectro se extiende a bacterias gramnegativas, grampositivas, aerobios y anaerobios, por tal motivo mencionaremos las especies bacterianas que no son sensibles ante este grupo: *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* meticilina resistente (SMR), enterococo vancomicina resistente (EVR), *S. faecium, C. difficile, Corynebacterium JK, X. maltophila, X. cepacea, Flavobacterium, Chlamydia, Rickettsia, Legionella* y *M. fortuitum.*

El meropenem al igual que el biapenem, tiene una acción más potente que el Imipenem sobre las bacterias gramnegativas (incluyendo la *Pseudomona aeruginosa*) y anaerobias, siendo menor sobre las grampositivas. El panipenem es el de mayor efectividad sobre las pseudomonas. El faropenem, no tiene acción sobre pseudomonas y *Acinetobacter.*

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Los niveles de resistencia ante el imipenem son bajos, a pesar de su alta estabilidad ante las betalactamasas; ha sido descrita la resistencia de algunas cepas de *B. fragilis, X. hydrophila,* y *P. aeruginosa* por producción de batalactamasas cromosómicas. También ha aparecido la resistencia de cepas de *P. aeruginosa* en el curso de tratamientos, debido a cambios en sus porinas o en las PFP2.

El aumento del uso de los carbapenémicos en la década del 90, trajo aparejado el surgimiento de una serie de carbapenemasas, las cuales se han incrementado en los últimos años. La mayoría son metaloenzimas que son inhibidas por EDTA y se han descrito en *B. fragilis,* pseudomonas, aeromonas, *L. gormanii, F. odoratum, B. Cereus.*

DIFUSIÓN Y EXCRECIÓN

Presentan excelente difusión a tejidos, órganos y líquidos orgánicos. Atraviesan la barrera hematoencefálica y aumen-

tan su concentración en el SNC en presencia de meninges inflamadas.

Su eliminación es renal. El imipenem se protege de su degradación y efectos adversos renales mediante la asociación con cilastatina, por lo que el compuesto se elimina en su forma activa.

Algunos parámetros farmacocinéticos de los penemas más usados

Penema	**Concentración máxima [(mg/L)/t]**	**Dosis y vía**	**Vida media (h)**	**Enlace a proteínas (%)**	**Excreción renal (%)**
Ertapenem	155/30 min	1 g (IV)	4	85	80
Imipenem	41 - 83/20 min	1 g (IV)	1	20	70
Meropenem	49/30 min	1 g (IV)	1	2	70

ecmed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

EFECTOS ADVERSOS

Como el resto de los betalactámicos su toxicidad es baja, pudiendo aparecer reacciones alérgicas caracterizadas por erupción cutánea, prurito, fiebre y urticaria.

Presenta hipersensibilidad cruzada con el resto de los betalactámicos por lo que no deben ser utilizados en caso de antecedentes de reacciones graves a los mismos.

Otros efectos menos frecuentes son: náuseas, vómitos, diarreas, colitis pseudomembranosa, leucopenia, trombocitopenia, anemia, prueba de Coombs positiva, elevación de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina, insuficiencia renal aguda, mioclonía, trastornos confusionales y convulsiones, este último uno de sus efectos mas temidos sobre todo en niños, presentándose con menor frecuencia con el meropenem, por lo que es preferido para el uso pediátrico.

APLICACIONES CLÍNICAS

Por su potente efecto antibacteriano, su amplio espectro y su alta resistencia a los mecanismos de inactivación bacterianos, debe ser indicado con extremo rigor científico, tratando de resguardarlo de la aparición de cepas resistentes. Sus indicaciones actuales son:

- Infecciones nosocomiales por microorganismos multirresistentes.
- Tratamiento empírico en sepsis intrahospitalarias que han recibido múltiples antibióticos.
- Infecciones polimicrobianas: intraabdominales, ginecológicas, tejidos blandos, osteomielitis, fundamentalmente en diabéticos.
- En neutropenia con fiebre
- Infecciones por pseudomonas, siempre combinado con otro antipseudomónico.
- Meningitis en mayores de 3 meses.
- Septicemias.
- Endocarditis.
- Infecciones óseas y articulares.
- Infecciones graves de piel y tejidos blandos
- Nunca como profilaxis quirúrgica.

DOSIFICACIÓN

Penema	**Adultos**	**Niños**
Biapenem	1500 mg/día/8 (IV)	
Meropenem	3 - 6 g/día / 8 h (IV)	60 mg/kg/día 8 h (IV) 120 mg/kg/día (meningitis) (IV)
Ertapenem	1 g/día/24 h (IV)	
Faropenem	300 mg/12 h (oral)	

continuación

Imipenem	0,5 - 1g/6 h (IV)	30 - 60 mg/ kg/día /6 h (IV)
Panipenem	500 mg /12 h (IV)	

BIBLIOGRAFÍA

Bartoloini A. Multicenter rabdomized trial comparing meropenem (1,5g daily) and imipenem-cilastatin (2gr daily) in the hospital treatment of commnunity acquired pneumonia. drugs

Betriu C. Activities of new antimicrobial agents (trovafloxacin, moxifloxacin, sanfetrinem and quinuspristin-dalfopristin) against bacteroides fragilis group: comparison with the activies of 14 other agents. Antimicrob Agents Chemopther 1999;43(9):2320-2.

Black JA. Activity of Faropenem against resistant isolates of Streptococcus penumoniae. Díagn Microbiol Infect Dis 2001;41(1-2):89-92

Bofiglio G. Recent developments in carbapenems. Expert Opin Investig Drugs 2002;11(4):529-44

Bradford P. What´s New in B-lactamases?. Curr Infec Dis 2001;3(1):14-17.

Critchley IA. Activities of Faropenem and 20 other conpounds against beta-lactamase-positive and negative Moraxella catarrhalis and Haemophilus influenzae isolates and effect of serum on Faropenem MICs. J Antimicrob Chemorther 2002;49(1):220-3

Damaso D. Betalactamiminas III. Penemas. Carbapenemas. Imipenema/Cilastatina. Antibacterianos. Ed. Marketting Pharm SA. 1990;135-75.

El Amin N. Mechanism of resistance to imipenm in imipenem-resistant ampicillin-sensitive Enterococcus faecium. APMIS 2001;109(11):791-6.

Giamarellou H. Antipseudomal antibiotics. Med Clin North 2001;85(1): 19-42.

Hanaki H. Investigation of the antibacterial activity of Faropenem againts Streptococcus pneumonia. Jpn J Antibiotic 1999;52(9):583-70

Hara K. Clinical evaluation of biapenem in various infectious diseases. Jpn J antibiot 1999; 52(11):629-60.

Hiraishi T. Bactericidal activity of biapenem against various efflux system mutants of Pseudomonas aeruginosa. Jnp J Antibiotic 2002;55(1):67-70

Inui T. Potent bacteriolytic of Ritipenem asssociated with a characteristic profile of affinities for penicillin-bilding proteins of Haemophilus influenzae. Antimicrob Agents Chemother 1999;43(10):2534-7.

Ishiguro M. New oral active penem antibiotic: Farom. Yakugaku Zasshi 2001;121(112):915-27.

Jacobs RA, Guglielmo BJ. Agentes Antimicrobianos Quimioterapicos e Antibioticos. Diagnóstico & Tratamiento 2001. Atheneu Editora São Paulo, 2001:1431-73.

Kimura T. Population pharmacokinetics of panipenem in neonates and retrospective evaluation of dosage. J Antimicrob Chemother 2001;47(1):51-9.
Knapp KM. Carbapenems. Semin Pediátri Infect Dis 2001;12(3):175-85.
Lipman B, Neu HC. Imipenem: un nuevo antibiótico carbapenémico. Clin Med Nort 1988;3:605-18.
MD Consult Core Collection. Disponible en: www.mdconsult.com
Meropenem-A new parenteral broad-spectrum antibiotic. The Medical Letter1997;38:88.
Miyazaki S. In vitro and in vivo activities of Meropenem and comparable antimicrobial agents against Haemophilus including beta-lactamase negative ampicillin-resistant strains. J Antimicrob Chemother 2001;48(5):723-6.
Mouton JW. Comparative pharmacokinetic of the carbapenem clinical implications. Clin Pharmacokinet 2000;39(3):181-201.
Nagai K. Antimicrobial susceptibilies and serotypes of streptococcus pneumoniaein southwestern Japan and correlations of penicillin-bilding proteins 2b and 2x mutations in susceptibilities of penicillin G and Cefotaxime. Diag Microbiol Infect Dis 2000;37(2):107-13.
Nagashima S. Pharmacokinetics of a parenteral carbapenem, biapenem in patients with end-stage renal disease and influence of haemodialysis. 200;46(5):839-42.
Neuman M.Penemi e Carbapenemi. Vademécum Degli Antibiotici. Ed. Sigma-tau Roma, 1994; 226-34.
Okamoto K. Pseudomona aeroginosa reveals high intrisec resistance to penem antibiotics: penem resistance mechanim and their interplay. Antimicrob Agent Chemother 2001:45(7):1964-71.
Sweetman SC ed. Martindale. The complete drug reference. 33th ed. London: The Bath Press, 2002:110-270.
Utsui Y. Combination effect of teicoplanin and panipenem on highly resistant strains of MRSA. Jnp J Antibiotic 1999;52(3):268-77.
Watanabe A. In vitro activity of biapenem (BIPM) against clinically isolated respiratory pathogens in 1996-1998. Jpn J antibiot 1999; 52(12):690-4.
Ykemoto H. Susceptibilities of bacteria isolated from patients with lower respiratory infections diseases to antibiotic. Jpn J Antibiotic 2000; 53(5):261-98.

7. MONOBACTÁMICOS

RECUENTO HISTÓRICO

A mitad de la década del 70, los laboratorios Squibb para investigaciones médicas de Pricenton, New Jersey, abandonaron las investigaciones de antibióticos producidos por hongos *Streptomyces* y se dieron a la tarea de estudiar otros microorganismos.

En esta actividad descubrieron los monobactámicos, sustancias antibióticas que poseen un núcleo betalactámico, semejante a las betalactamasas, pero careciendo de núcleo secundario condensado con aquel.

Estos productos tienen su origen en bacterias grampositivas *(Nocardia)* y gramnegativas que habitan en el suelo *(Gluconobacter, Acetobacter, Agrobacterium, Chomobacterium, Pseudomona)*.

La primera sustancia de este grupo fue hallada en una muestra de tierra de un pinar al sur de New Jersey, donde se aisló una cepa de *Chomobacterium violaceum,* la cual producía una molécula betalactámica, con actividad antibiótica hasta ese momento desconocida. Estas moléculas naturales exhibían escasas propiedades antibacterianas.

Más tarde, usando su núcleo monocíclico (ácido 3- aminomonobactámico) sintetizado químicamente, adicionándole diversos radicales, se han obtenido más de un millar de derivados semisintéticos y sintéticos con disímiles propiedades biológicas.

Dentro de este grupo, por sus características farmacocinéticas, fue seleccionado el aztreonam como el primer monobactámico para la utilización clínica.

Tiempo después aparecieron otros productos dentro de esta familia: carumonam, tigemonam, oximonam, gloximonam, pirazonam.

CLASIFICACIÓN QUÍMICA

Oral	**Parenteral**
Tigemonam	Aztreonam
Gloximonam	Carumonam
Monosulfactam	Pirazonam
	Oximonam

ESTRUCTURA QUÍMICA

Su estructura química con un sólo anillo central (monobactámico), echó por tierra la creencia de que era necesario un segundo anillo condensado con el principal para tener actividad antibacteriana.

Estos productos poseen un grupo sulfónico en la posición 1, responsable por la activación del núcleo betalactámico y su efectividad contra las pseudomonas, teniendo además un radical acílico en la posición 3 beta que le confiere excelente actividad contra bacterias gramnegativas y un grupo alfa metoxi en posición 4 que le da su gran estabilidad contra las betalactamasas.

MECANISMO DE ACCIÓN

Similar al resto de la betalactamasas, actúa inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana facilitado por su unión a las PFPs, con gran afinidad especifica por la PFP 3.

Por interactuar pobremente con las PFPs 1a, 1b y 2 su acción sobre bacterias grampositivas y anaerobios resulta igualmente pobre.

Una de sus ventajas sobre los demás betalactámicos es su capacidad de penetrar dentro de macrófagos y granulocitos, consiguiendo buenas concentraciones intracelulares, lo cual se ve facilitado por la dosis, el tiempo de aplicación

(máximo a los 60 minutos) y la temperatura (perdiendo esta capacidad por debajo de 37˚C).

ESPECTRO DE ACCIÓN

De forma general tiene excelente acción frente a bacterias aerobias gramnegativas y nula frente a bacterias grampositivas y anaerobias.

Su efectividad contempla a la gran mayoría de las enterobacterias:

– *P. multocida, A. hydrophilas, Pseudomona (aeruginosa, cepacia, stutzeri, ácidovorans), H. Influenzae, M. Catarrhalis, E. Coli, K. pneumoniae, P. mirabilis, P. vulgaris, Providencia, Morganella, Salmonella, Shigella, E. agglomerans, N. gonorrhoeae, N. Meningitidis,* Cepas de *Klebsiella, Serratía y Enterobacter.*

Todas ellas resistentes a los aminoglucósidos, son eliminadas por el aztreonam, al igual que el *Enterobacter* que es resistente al cefotaxime.

No están incluidas en su espectro: Pseudomona *no aeruginosas (P, diminuta, P. malphofilia, P. putida, P. fluorecens), A. calcoaceticus, L. pneumohlila.*

Los monobactámicos orales (tigemonam, gloximonam) no tienen efectividad frente a pseudomonas, Acinetobacter, Bordetella y Moraxella.

El pirazonam presenta gran potencia frente a pseudomonas y Acinetobacter (MIC<1 mcg/ml), quizás más potente que la ceftazidima.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Su configuración química, le da una estabilidad ante las cefalosporinasas, dada por la función ácida de su cadena carboxipropilamino, y el grupo metilo en posición 4, le confiere estabilidad frente a las otras betalactamasas; todo esto unido

a su bajo poder de inducción de betalactamasas, le confiere una alta estabilidad frente a las mismas.

Las betalactamasas cromosómicas, como las de el *E. cloacae,* son las mayores responsables de los fallos terapéuticos. Sin embargo los bacteroides aunque no son sensibles, sus betalactamasas pueden ser inhibidas por estos compuestos; este efecto sumado a su importante espectro sobre los gramnegativos, justifica la asociación de monobactámicos y antianaeróbicos en las sepsis mixtas (abdominales, ginecológicas, etc.).

DIFUSIÓN Y EXCRECIÓN

Como todos los betalactámicos poseen una excelente difusión a órganos (vesícula biliar, próstata, piel, pulmón, riñón) y líquidos orgánicos (esputo, orina, secreción bronquial, líquido peritoneal, sinovial, pericárdico, ascítico, semen). Con meninges inflamadas alcanza concentraciones terapéuticas en el SNC.

El aztreonam, se elimina por vía renal, tanto por filtrado glomerular (40 %) como por secreción tubular (40 %). Una parte es eliminada por vía biliar, donde alcanza concentraciones importantes (200 mcg/ml), por último un 1-1,5 % se elimina por las heces.

Algunos parámetros farmacocinéticos del aztreonam

Monobactámico	**Concentración máxima [(mg/L)/t]**	**Dosis y vía**	**Vida media (h)**	**Enlace a proteínas (%)**	**Excreción renal (%)**
Aztreonam	90/0,5 h	1 g (IV)	1,7	56	60 - 70

EFECTOS ADVERSOS

Se han descrito trastornos digestivos: náuseas, vómitos, diarreas, cólico abdominal, ulceras bucales y alteraciones del gusto.

También pueden producirse alteraciones humorales como: elevación de creatinina, transaminazas, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina y tromboplastina, eosinofília, anemia, trombocitocis o trombopenia. Se han descrito convulsiones y cefalea.

A pesar de que pueden aparecer manifestaciones alérgicas: erupciones cutáneas, prurito, urticaria, eritema, y anafilaxia, poseen un bajo poder inmunógeno.

Un dato interesante es que a pesar de ser betalactámicos no presentan sensibilidad cruzada con los mismos por lo que pueden ser utilizados en pacientes alérgicos a cefalosporinas y penicilinas.

APLICACIONES CLÍNICAS

Teniendo en cuenta su espectro y difusión, pueden ser grandes sustitutos de los aminoglucósidos, con un espectro similar, mayor difusión y mucha menor toxicidad.

Son útiles en las sepsis por bacterias gramnegativas tales como:

- Infecciones urinarias complicadas y no complicadas. Han sido utilizadas con éxito en cistitis agudas no complicadas en monodosis de 1g (IM).
- Infecciones gonocócicas en monodosis de 1g (IM).
- Infecciones biliares
- Prostatitis
- Infecciones abdominales y ginecoobstétricas, asociados con antibióticos antianaeróbicos (metronidazol, clindamicina).
- Infecciones cutáneas incluyendo heridas quirúrgicas, quemaduras, úlceras.
- Infecciones respiratorias bajas nosocomiales o en pacientes inmunocomprometidos (EPOC, fibrosis quística, diabéticos, etc.).

DOSIFICACIÓN

Monobactámico	Adultos	Niños
Aztreonam	0,5 - 2 g/8 - 12 h (IM-IV)	< 2 años: 90 - 120 mg/kg/ día/6 - 8 h > 2 años: 50 mg/ kg/6 - 8 h
Carumonam	0,5 - 1 g/8 - 12 h (IM-IV)	
Gloximonam	250 mg/ 8-12 h(oral)	
Tigemonam	200 mg/ 12 h(oral)	

BIBLIOGRAFÍA

Asbel LE. Cephalosporins, carbapenems and monobactams. Infect Dis Clin North Am 2000;14(2):435-47.

Boat TF. Cystic Fibrosis. Bherman: Nelson Texbook of Pedíatrics, 16th ed. Copyright 2000 WB Saunders Company

Brismar B. Monobactams and carbapenems for treatment of intraabdominal. Infection 1999;27(2):136-47.

Chen KY. A 10-year experience with bacteriology of acute thoracic empyema: emphasis on Klebsiella pneumoniae in patients with diabetes mellitus. CEMT 2000;117(6):1685-9

Damaso D. Betalactaminas IV. Monobactamas. Aztreonama. Antibacterianos. Ed. Marketting Pharm SA. 1990;206-31.

Delliger RP. Current therapy for sepsis. Infect Dis Clin Nort Am 1999;13(2): 495-509

Golman: Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. Copyright 2000 W.B. Saunders Company, 202.

Hellinger WC. Carbapenem and monobactams: imipenem, meropenem and aztrteonam. Mayo Clin Proc 1999; 74(4):420-34.

Johnson RM, Ritchie DJ. Antimicrobials. Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th ed. Washington: University School Medicine, 2001:278.

Khan MT. Comparison of aztreonam against other antibiotics used in urinary tract. J Ayub Med Coll Abbottadad 2001;13(4):22-4.

Kumamoto Y. Comparative studies on activities of antimicrobial agents against causative organisms isolated from patients whith urinary tract

infections (1999). Susceptibility distribution. Jpn J Antibiot 2001;54(5): 185-26.
Mandell: Principles and Practice of Infections Diseases, 5th ed Copyright 2000 Churchill Livingstone, Inc, 294.
MD Consult Core Collection. Disponible en: www.mdconsult.com
Neu HC. Aztreonam: el primer monobactámico. Clin Med Nort 1988;(3): 591-618.
Neuman M. Monobactami. Vademécum Degli Antibiotici. Ed Sigma-tau Roma, 1994; 234-39.
Somekh E. Ceftazidime versus aztreonam in the treatment of pseudomonal chronic suppurative otitis media in children. Scand J Infect Dis 2000;32(2):197-9.
Sweetman SC ed. Martindale. The complete drug reference. 33th ed. London: The Bath Press, 2002:110-270.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

8. AMINOGLUCÓSIDOS

RECUENTO HISTÓRICO

En el año 1944, en una incesante búsqueda de sustancias antimicrobianas en microorganismos de la tierra, un microbiólogo ucraniano nacionalizado norteamericano, de nombre Selman Abraham Waksman, aísla de la garganta de un pollo, cepas de *Strepmyces griseus,* obteniendo de sus cultivos una sustancia con propiedades antibióticas, a la cual denominó estreptomicina.

Con este descubrimiento había comenzado la era de los aminoglucósidos y algo muy importante, aparecía el primer antibiótico con efectividad sobre el *Mycobacterium tuberculosis*; por tal razón, en 1952, Waksman sería honrado con el premio Nobel de Medicina.

A posteriori fueron apareciendo otros miembros de esta familia y sus derivados semisintéticos, a partir de distintos *Streptomyces* surgieron: kanamicina, neomicina, tobramicina, paramomicina, espectinomicina.

Más adelante como consecuencia de las investigaciones de los laboratorios Schering, realizadas sobre las micromonosporas, aparecieron otros componentes de esta familia: gentamicina, sisomicina, fortimicina, dactimicina.

Buscando nuevas y mejores propiedades farmacológicas son obtenidos posteriormente una serie de aminoglucósidos semisintéticos: amikacina (a partir de la kanamicina), dibekamicina (de la tobramicina), sagamicina (de la gentamicina), netilmicina (de la sisomicina), isepamicina (de gentamicina), trospectomicina (de la espectinimicina).

Por último, los más recientes de esta familia, la arbekacina y kasugamicina. Algunos consideran que el verdadero comienzo de la utilización de los aminoglucósidos en la lucha contra las bacterias gramnegativas fue en 1957, cuando el japonés Umezawa aislaba de cepas de *Streptomyces kanamycecus,* la kanamicina.

A pesar de existir muchos detractores de esta familia de antibióticos, debido fundamentalmente a sus efectos tóxicos y a la competencia surgida con la aparición de las cefalosporinas de tercera generación, hoy por hoy se mantienen en el stock de tratamiento de pacientes críticos, sobre todo sinergizando la acción de otros antibióticos (betalactámicos, carbapenémicos, glicopéptidos, quinolonas, etc.)

CLASIFICACIÓN QUÍIMICA

Oral	**Parenteral**
Neomicina	Estreptomicina
Paramomicina	Kanamicina
Kanamicina	Gentamicina
	Tobramicina
	Sisomicina
	Amikacina
	Netilmicina
	Espectinomicina
	Trospectomicina
	Dibekacina
	Sagamicina
	Habekacina
	Kasugamicina
	Isepamicina
	Arbekacina

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ESTRUCTURA QUÍMICA

Los aminoglucósidos, aminoácidos, aminoazúcares o aminociclitoles, poseen dos o tres aminoazúcares ligados por un puente glicosídico a un núcleo central de hexosa (aminociclitol). El núcleo de la estreptomicina es la estreptidina, el resto tiene un núcleo de 2-desoxiestreptamina.

MECANISMO DE ACCIÓN

Actúan inhibiendo la síntesis proteica a nivel del ribosoma, específicamente en la subunidad 30s, donde después de unirse a una de las 21 proteínas existentes a este nivel, provocan la producción de un péptido aberrante no funcional, trayendo consigo una trascripción errada del ARN mensajero.

La incorporación de un falso aminoácido a la proteína en formación y la disociación de fosfolípido de la membrana citoplasmática, provoca la muerte bacteriana.

Su penetración a través de la pared bacteriana lo hace por transporte activo siendo imprescindible la presencia de energía y oxigeno, de aquí su inefectividad frente a bacterias anaerobias.

Su acción se ve marcadamente disminuida en medio ácido (30-100 veces), así como en presencia de necrosis tisular, grandes cantidades de restos orgánicos y residuos leucocitarios con cationes divalentes, quedando inactivados debido a su unión con los ácidos nucleicos liberados de las células muertas.

ESPECTRO DE ACCIÓN

La acción fundamental de esta familia de antibióticos es sobre los bacilos gramnegativos aerobios y facultativos: *Enterobacter, Klebsiella, Pasteurella, Proteus, Yersinia, Salmonella, Shiguella, Serratia, Brucela, Citrobacter, Aeromona, Alcaligenes,*

Acinetobacter, B. anthracis, E. coli, incluyendo la Pseudomona. Su acción frente a bacterias grampositivas es limitada, abarcando; estafilococos, enterococos (en sinergia con penicilinas), difteroides, corinebacterias, no siendo recomendada su utilización como monoterapia frente a estas bacterias. También incluye en su espectro: micoplasmas, legionelas, neiserias y *Mycobacterium tuberculosis.*

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Es reconocido que a pesar de su extensa utilización durante largos años, los niveles de resistencia ante esta familia de antibióticos han sido menores que frente a betalactámicos y quinolonas.

Existen bacterias con resistencia natural; por deficiencia en el transporte activo a través de la membrana (anaerobias) y por falta de permeabilidad de la membrana (estreptococos).

Los mecanismos de resistencia adquiridos pueden ser cromosómicos (mutación de las proteínas receptoras en el ribosoma) que son los menos frecuentes o extracromosómicos (mediado por plásmidos o tramposones) que es el mecanismo fundamental de resistencia de las cepas intrahospitalarias, provocando la producción de enzimas inactivadoras (adenilasas, fosforilasas, acetilasas), las cuales se unen al antibiótico al sistema de transporte responsable por la penetración del mismo, formando un complejo insoluble que impide su entrada a través de la membrana celular.

Los aminoglucósidos presentan distintos niveles de susceptibilidad ante estas enzimas y sus diversos serotipos, los cuales suman 11 (3 acetilasas, 4 adenilasas, 4 fosforilasas); ocurre que 7 inactivan la kanamicina, 6 la tobramicina, 4 la gentamicina y la dibekacina y solamente 2 la amikacina.

Los aminoglucósidos más resistentes a la acción de estas enzimas inactivadoras son en orden decreciente: isepamicina, amikacina, netilmicina, arbekacina y kasugamicina.

DIFUSIÓN Y EXCRECIÓN

La difusión tisular es escasa y limitada al líquido extracelular, excepto en la corteza renal, único lugar donde su concentración es mayor que en el suero.

Adquiere bajas concentraciones en secreciones bronquiales, lo que unido al pH ácido (6,6) del pulmón infectado, le resta potencia de acción, no teniendo por esta razón, indicación como monoterapia en las infecciones respiratorias.

Es escasa también su difusión en hueso, próstata, vías biliares, humor vítreo y líquido cefalorraquídeo.

Concentraciones similares al suero las obtienen en el líquido sinovial y ascítico.

Su excreción es esencialmente renal, a través del filtrado glomerular.

Algunos parámetros farmacocinéticos de los aminoglucósidos más usados

Aminoglucósido	**Concentración máxima [(mg/L)/t]**	**Dosis y vía**	**Enlace a proteínas (%)**	**Vida media (h)**	**Excreción renal (%)**
Amikacina	12/1 h	250 mg (IM)		2 - 3	98
Estreptomicina	25 - 50/ 1 h	1 g (IM)	33	2,5	30 - 90
Gentamicina	4/ 0,5 - 1 h	1 mg/Kg (IM-IV)	0 - 30	2 - 3	70
Kanamicina	22/1 h	7,5 mg/Kg (IM)		2 - 2,5	100
Netilmicina	7/ 0,5 - 1 h	2 mg/Kg (IM-IV)	0 - 30	2 - 2,5	80
Tobramicina	4/ 0,5 - 1,5 h	1 mg/Kg		2 - 3	

EFECTOS ADVERSOS

Este ha sido el gran inconveniente de esta familia de antibióticos. Su elevada nefrotoxicidad y ototoxicidad han conspirado contra su aceptación, uniéndose a esto la escasa mejoría lograda en este aspecto con los nuevos productos obtenidos.

El primer efecto adverso descrito en la utilización de los aminoglucósidos fue la toxicidad vestibular provocada por la estreptomicina. Años después se reportó este efecto provocado además por la gentamicina, tobramicina y sus derivados, mientras que la kanamicina, neomicina y amikacina eran fundamentalmente cocleotóxicos.

La medición de aminoglucósidos en la endo y perilinfa han dado concentraciones elevadas, lo que se cree provoca cambios en la concentración iónica y a su vez del potencial endococlear, acompañándose de cambios en la permeabilidad de la membrana de las células secretoras y neuroepiteliales; esta lesión osmótica de las estructuras celulares internas sería la causa de la disfunción vestíbulo-coclear, lo que se reflejaría inicialmente por la aparición de zumbidos, mareos, sensación de plenitud en el oído y alteraciones en el audiograma, que de continuar con la medicación llevarían al paciente a una lesión permanente.

Siendo la vía renal, a través del filtrado glomerular, su principal mecanismo de excreción, esto facilita el acumulo de los fármacos a dicho nivel, específicamente en las células en cepillo del túbulo proximal, lo cual puede provocar la muerte de las mismas y con ello el fallo renal.

A pesar de que la elevación de la creatinina es el elemento más conocido y aplicado para la detección de la nefrotoxicidad de esta familia, existen otros que pueden hacerlo más precozmente.

El primer signo de nefrotoxicidad puede aparecer en las primeras 24 horas de tratamiento y lo refleja la aparición en orina de la B2-microglobulinas, proteínas plasmáticas que en condiciones normales, son totalmente reabsorbidas por las células del túbulo proximal.

En una segunda etapa aparecen verdaderas lesiones estructurales, pues las células tubulares comienzan a exfacelarse, poniéndose esto en evidencia, por la presencia en la orina de enzimas intracelulares (aminopeptidasa de alanina y N-acetil-B- glucosaminidasa) y cilindros tubulares, esto ocurre alrededor del tercer día de tratamiento.

De continuar la presencia del aminoglucósido en el túbulo renal el daño aumenta, afectando el filtrado glomerular, el cual comienza a disminuir con el consiguiente aumento de la creatinina (tercera etapa), lo cual aparece generalmente a partir del quinto día de tratamiento.

Tanto la ototoxicidad como la nefrotoxicidad se ven potenciadas en presencia de diuréticos, cefalosporinas de primera generación, ciclosporina, cisplastino, anfotericin B, foscarnet, así como en los ancianos y en los pacientes que reciben ciclos repetidos con intervalos menores de 6 meses.

Por último se ha descrito un efecto tóxico poco frecuente, que es el bloqueo neuromuscular provocado por bloqueo de la liberación de acetilcolina a nivel pre y postsináptico, trayendo consigo una depresión respiratoria.

Esto se ha reportado después de aplicaciones tanto intravenosas como intramusculares, así como después de instilaciones peritoneales.

Con el objetivo de evitar esta complicación se recomienda no utilizar estos medicamentos en pacientes respiratorios crónicos, ni miasténicos, así como en aquellos que utilicen sedantes, anestésicos o curarizantes.

Además, para su aplicación intravenosa, deben ser diluidos en 100 mL de solución salina y administrada en 30-60 minutos.

En los últimos años, múltiples estudios, basados fundamentalmente un su efecto postantibiótico, han preconizado su administración en monodosis diarias, reportando disminución de los efectos tóxicos con igual efectividad antimicrobiana.

Razones que justifican la utilización de los aminoglucósidos en monodosis diarias

– Menor toxicidad con igual efectividad
– La actividad bactericida es dependiente de la dosis
– Aumenta el efecto postantibiótico
– La concentración renal y en oído interno es saturable y depende del tiempo de exposición
– La aparición de resistencia parece ser mas frecuente con el uso continúo

Ventajas de la monodosis

– Fácil cálculo de la dosis
– Probabilidad de administración ambulatoria
– Mantenimiento de dosis en rango terapéutico
– Facilita tiempo de preparación y administración
– Reduce tiempo de trabajo del personal
– Menor necesidad de monitorización
– Menor costo económico

Exclusiones de la monodosis

– Endocarditis
– Embarazo
– Niños
– Neutropenia
– Insuficiencia renal

APLICACIONES CLÍNICAS

El primer antibiótico utilizado contra la tuberculosis, la estreptomicina, aun se mantiene vigente en el esquema de tratamiento de dicha enfermedad. También es indicado en la brucelosis, tularemia, peste y carbunco.

El resto de los aminoglucósidos, unos más potentes que otros (en dependencia de su resistencia a las enzimas inactivadoras) son de utilidad en la sepsis por bacilos gramnegativos y estafilococos.

Como monoterapia, están indicados en la sepsis renal y en la blenorragia (espectinomicina 2 g IM).

Su mayor utilización en la práctica clínica es asociado a otros antibióticos (betalactámicos, carbapenémicos, glicopéptidos, quinolonas) buscando sinergismo con dichas drogas.

Los más recientes miembros de esta familia (isepamicina, arbecacina) están siendo utilizados en el combate a las cepas de estafilococos meticilina resistentes y enterococos vancomicina resistente.

Se utilizan combinados con:

- penicilinas en las sepsis por enterococos (endocarditis,etc)
- antianaerobios (metronidazol, clindamicina, cefoxitina, cefotetan) en las sepsis intraabdominales y ginecológicas.
- rifampicina y vancomicina en la endocarditis por *S. aureus* y *S. epidermidis* meticilina resistente.
- antipseudomónicos (ceftazidima, ureidopenicilinas, imipenem, cedsulodina, quinolona,) en la fibrosis quística y neumonías a este germen, fundamentalmente las intrahospitalarias. También es válida esta combinación en el paciente neutropénico febril, en la otitis externa maligna del diabético y en las quemaduras infectadas.
- ampicilina en la meningitis por *Listeria monocitogenes*
- metronidazol en la profilaxis de la cirugía de colon.

Por vía oral, se utiliza la neomicina en la encefalopatía hepatoamoniacal y la paramomicina en la amebiasis, giardiasis y teniasis.

DOSIFICACIÓN

Aminoglucósido	**Adultos**	**Niños**
Amikacina	15 mg/kg/día/ 24 h (IM-IV)	15 mg/kg/ día/24 h (IM-IV)
Arbekacina	200 mg/ día/24 h (IM-IV)	

continuación

Dibekacina	3 - 5 mg/kg/día/ 24 h (IM-IV)	
Espectinomicina	2 - 4g/día/ 24 h(IM)	40 mg/kg/ día/24 h (IM)
Estreptomicina	0,5 - 1g/12 h (IM)	20 - 40 mg/kg/ día (IM)
Gentamicina	3 - 5 mg/kg/día/ 24 h (IM-IV)	5 - 7,5 mg/kg/ día/24 h
Isepamicina	400 mg/ día/24 h (IM-IV)	
Kanamicina	15 mg/kg/día/ 24 h (IM)	15 mg/kg/ día/12 h
Neomicina	0,5 - 1g/4 - 6 h (oral)	100 mg/kg/día
Netilmicina	3 - 6,5 mg/kg/ día 8 h (IM-IV)	5,5 - 8,0 mg/kg/ día/8 h (IM-IV)
Paramomicina	20 - 30 mg/kg/ día/8 h (oral)	20 - 30 mg/kg/ día/8 h (oral)
Sisomicina	3 - 5 mg/kg/día/ 24 h (IM-IV)	3 - 5 mg/kg/ día/8 h
Tobramicina	3 - 5 mg/kg/día/ 24 h (IM-IV)	6 - 7,5 mg/kg/ día/8 h

BIBLIOGRAFÍA

Araake M. Combination effect of arbekacin and cefepime on mixed culture of MRSA and P. aeruginosa. JKpn J Antibiotic 2001.54(2):69-78.

Blumer JL, Reed MD. Farmacología clínica de los aminoglucósidos en pediatría. Clin Ped Nort Am 1983(1):189-202.

Chen G. Arbekacin resistent gene aacA/aphD, in staphylococcus aureus is lost during in vitro passage. RinshoBypri 2002; 50(1):79-84.

Dámaso D. Aminoglucósidos. Antibacterianos. Ed. Marketting Pharm SA. 1990;297-29.

Endo K. Neuromuscular blocking properties of arbekacin, astromicin, isepamicin and netilmicin in the rabbit. Jnp J Antibiotic 1999;52(8)554-61.

Fisman DN. Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. Infest Dis Cin Med Nort Am, 2000;13)2):475-87.

Giamarello H. Antipseudomonal antibiotics. Med Cin Nort Am 2001;85(1):19-42.

Kariyama R. Combination therapy against vancomycin-resistant enterococci. Nippon Rinsho 2001;59(4):733-8.
Kouda M. Reliability of disd-diffusion susceptibility testing for arbekacin, vancomycin and teicoplnin against methicillin-resistant staphylococcus aureus. Jnp J Antibiotic 1999;52(12):681-9
Le Moyec L. Aminoguycosides and glycopeptide renal toxicity in intensive care patients studies by proton magnetic resonance spectroscopy of urine. Crit Care Med 2002;30(6):1242-5.
Lee SS. Once daily isepamicin treatment in complicated urinay tract infections. J Microbiol Inmunol Infect 1999;32(2):105-10.
Lefort A. Antienterococcal antibiotics. Med Clin Nort Am 2000;84(6): 1471-95.
MD Consult Core Collection. Disponible en: www.mdconsult.com
Miron D. Once-daily dosing of genmtamicin in infants and children. Peditric Infect Disc 2000;20(12)1169-73.
Miyata A. Effect of arbekacin on the production of toxic shock syndrome toxin 1 by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Jnp J Antibiotic 2001; 54:7):372-81.
Neuman M. Aminoglicosidi. Vademecum Degli Antibiotici. Ed. Sigma-tau Roma, 1994; 241-63.
O´Hara K. The resistant of recent clinical isolates against isepamycin, other aminolycoside and injectable betalatams. Jpn. Jantibiot 2000. jan; 53(1): 46-59
Sader HS, Pereira PC. Aminoglicosides. Actualização em Antimicrobianos. Antibióticos. Actualizacão Terapéutica 2001 . 20 ed., Ed. Artes Médicas 2001; 310-12.
Shemin D. Effect of aminoglycoside use on residual renal funtion in peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis 1999;34(1):14-20.
Susser Z. Safety of once-daily aminoglycosides in older people. J Am Geriatr Soc 2000;48(7):857-9.
Sweetman SC ed. Martindale. The complete drug reference. 33th edition. London: The Bath Press, 2002:110-270.
Tamamura T. Comparative studies on in vitro activities of kasugamicyn and clinical-used aminoglycoside antibiotics. Jpn J antibiot 1999; 52(1):57-67.
Thomas T. Gentamicin and other antibiotic toxicity. Ophthalmol Clin Nort Am 2001;14(4):611-24.
Tod M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamics of isepamicin. Clin Pharmacokinet 2000;38(3):205-23.
Tod M. Isepamicin in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia : population pharmacokinetic-pharmacoyinamic study. Antimcrob Chemother 1999;44(1):99-108.
You I. In-vitro activity of arbekacin alone and in combination with vancomycin against gentamicin-and-mehticillin resistant Staphylococcus aureus. Diag Microb Infect Dis 2001;36(1):37-41.

9. QUINOLONAS

RECUENTO HISTÓRICO

A principios de la década de los años 60, Lescher y sus colegas, en plena síntesis de la cloroquina, descubren, de forma fortuita, la primera 4-quinolona, denominándola ácido nalidíxico.

Su baja difusión tisular y su alta unión a las proteínas, hacen sus concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) elevadas, impidiendo su utilización en infecciones sistémicas, por tal motivo, su uso ha sido limitado.

Esta familia de quimioterápicos evolucionó lentamente, apareciendo en la década del 70 otros miembros; ácido oxolónico, cinoxacino, ácido piromídico y ácido pipemídico, todos con adelantos escasos respecto al primero.

Años después, en 1984, debido a la introducción de uno o varios átomos de fluor en el núcleo básico, aparecen las primeras 4-fluorquinolonas, también llamadas quinolonas de segunda generación, encabezadas por la norfloxacino y seguida por la pefloxacino, ofloxacino, ciprofloxacino, fleroxacino y temafloxacino (esta última fuera del mercado por reacciones adversas graves) todas con una importante actividad contra bacterias gramnegativas y escasa contra grampositivas (exceptuando estafilococos), buena biodisponibilidad por vía oral y excelente tolerancia.

En la década del 90 fueron sintetizados varios componentes de esta familia, con mejoras importantes en su biodisponibilidad, vida media y espectro, específicamente sobre el *Streptococcus pneumoniae,* las que han sido clasificadas como quinolonas de tercera generación (tosufloxacino, levofloxacino y esparfloxacino).

En los últimos tres años han sido aprobadas seis nuevas quinolonas (moxifloxacino, gatifloxacino, clinafloxacino, trovafloxacino, sitafloxacino y gemifloxacino), también conocidas como quinolonas de cuarta generación, las cuales incluyen en su espectro los gérmenes anaerobios. Las dos

primeras (8-metoxiquinolonas, aprobadas por la FDA en 1999), unidas a levofoxacino, presentan un potente espectro frente a Str eptococcus pneumoniae, siendo conocidas como quinolonas respiratorias. No obstante, la más potente acción frente a este germen lo tiene la gemifloxacino (aprobada por la FDA en 2003).

Por último, se encuentran en estudio, pendientes de aprobación por la FDA, pazufloxacino y balofloxacino, la primera con el mismo espectro que las anteriores, la última, con una importante acción sobre las micobacterias *(M. Tuberculosis, M. Kansassi y M. Fortuitum)*.

El importante desarrollo de esta familia la ha situado en la avanzada del tratamiento antimicrobiano de las enfermedades infecciosas, siendo considerados en la actualidad dentro del grupo de antimicrobianos de élite para enfrentar las sepsis por gérmenes con alta virulencia y resistencia.

CLASIFICACIÓN QUÍMICA

En 1997, es creada una nueva clasificación, que más adelante se fue ampliando con la aparición de nuevos compuestos. Las quinolonas se agruparon por generaciones, un tanto coincidiendo con su época de aparición y sobre todo con el espectro bacteriano

Quinolonas de primera generación

Oral	Parenteral
Ácido nalidíxico	
Ácido oxolónico	
Cinoxacino	
Rosoxacino	
Ácido pipemídico	
Ácido piromídico	

Quinolonas de segunda generación

Oral	Parenteral
Norfloxacino	Pefloxacino
Ciprofloxacino	Ciprofloxacino
Pefloxacino	Ofloxacino
Fleroxacino	Fleroxacino
Ofloxacino	
Lomefloxacino	
Enoxacino	

Quinolonas de tercera generación

Oral	Parenteral
Tosufloxacino	
Levofloxacino	Levofloxacino
Esparfloxacino	

Quinolonas de cuarta generación

Oral	Parenteral
Trovafloxacino	Trovafloxacino
Gatifloxacino	Gatifloxacino
Moxifloxacino	Moxifloxacino
Balofloxacino	Pazufloxacino
Gemifloxacino	Gemifloxacino
Pazufloxacino	Clinafloxacino
	Sitafloxacino

ESTRUCTURA QUÍMICA

Las quinolonas poseen una estructura común: la 4-oxo-1, 4-dihidroquinoleína, de la cual derivan las quinolonas fluoradas y no fluoradas. Su núcleo central es el 7-pipiperazino-4-quinolona, al que incorporándole uno, dos o tres átomos de flúor en su molécula, da lugar a las llamadas 4-fluorquinolonas.

MECANISMO DE ACCIÓN

Consiste fundamentalmente en la inhibición de la síntesis de ADN bacteriano, provocada por el bloqueo de la subunidad A de la ADN girasa (topoisomerasa II), enzima perteneciente al grupo de las topoisomerasas, las cuales en número de cuatro, son esenciales para la duplicación del ADN.

Las bacterias afrontan un gran problema topológico ya que en su gran mayoría miden 2 um de longitud por 1 um de ancho, teniendo que contener en su interior un ADN de doble cadena de 1300 um de longitud. Eso lo logran gracias a la acción de la enzima topoisomeraza II, la cual es responsable por el enrollamiento de dichas bandas, manteniendo los cromosomas en un estado de súperespiral, fijándolo a la superficie interna de la célula. Además, se encarga de la reparación de pequeñas roturas de filamento de ADN que ocurren durante el proceso de multiplicación del mismo.

Recientemente se ha determinado que además de la topoisomerasa II existe participación de la topoisomerasa IV, encargada de separar la parte replicada del ADN. El bloqueo de esta última tiene su mayor importancia en las bacterias grampositivas siendo secundario en las gramnegativas.

El bloqueo de dichas enzimas ofrece una explicación para la inhibición de la multiplicación bacteriana, pero no lo suficiente para explicar el efecto bactericida.

Crumplin y Smith propusieron en 1975, que el efecto bactericida aparece al ser inhibida las topoisomerasas y quedar sin reparación porciones dañadas del ADN, esto desencadenaría un proceso de endonucleosis (producción de endonucleasas).

Es interesante que a pesar de existir este mismo tipo de topoisomerasas en las células humanas (eucariotas), estas no se ven afectadas por la acción de estos compuestos, debido a que las mismas están formadas por solo 2 subunidades en lugar de 4 como poseen las células bacterianas.

ESPECTRO DE ACCIÓN

El espectro se va a comportar de forma similar en todos los miembros de una misma generación y se irá ampliando según avancen estas.

Quinolonas de primera generación, gérmenes sensibles: bacterias gramnegativas *(E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Salmonella, Shigella),* excepto pseudomonas.

Quinolonas de segunda generación, gérmenes sensibles: el mismo espectro anterior, expandiéndose a *P. aeruginosa, N. gonorrhoeae, S. aureus, S. epidermidis,* (incluyendo meticilina resistente), *H. influenzae, H. Ducrey, M. Catarrhalis* (incluyendo los productores de penicilinasas), gérmenes multirresistentes a cefalosporinas, penicilinas y aminoglucósidos, *V. Cholera, Campylobacter, Y. enterocólica, Acinetobacter,* micobacterias y algunos patógenos atípicos.

Quinolonas de tercera generación, gérmenes sensibles: similar al anterior expandiéndose a bacterias grampositivas (*Streptococcus pyogenes* y neumococo penicilina sensible y penicilina resistente) y atípicas.

Quinolonas de cuarta generación, gérmenes sensibles: similar al anterior expandiéndose a bacterias anaerobias (*Clostridium* y bacteroides).

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Por su mecanismo de acción (inhibición de la síntesis de ADN), parecía imposible la resistencia codificada por plásmidos, sin embargo, en 1967 Barbour aisló cepas de *E. coli* resistente al ácido nalidíxico por dicho mecanismo, lo que corroboró más tarde Munshi en 1987 en cepas de *Shiguella dysenteriae.*

A pesar de estos reportes, la resistencia por plásmidos frente a estos compuestos es rara, elemento importante en estos momentos, ya que es ese el principal mecanismo de transmisión de resistencia entre cepas bacterianas, incluso de especies diferentes, ante la mayoría de los antimicrobianos (penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, aminoglucósidos, etc.).

Sin embargo, infinidad de estudios han sido publicados sobre resistencia de tipo cromosómica (mutaciones de topoisomerasa) incluso contra las más modernas quinolonas, eso es preocupante, pues incluyen cepas de *N. Gonorrhoeae, S. aureus. S. epidermidis, E. coli*, salmonelas, *Campylobacter, etc.*

Relevante viene siendo el papel de la expulsión activa como mecanismo de resistencia a quinolonas, llegándose a plantear en algunos estudios realizados en *E. coli y S. thyphimurium*, que las mutaciones en las topoisomerasas sin la presencia de este mecanismo son insuficientes para producir resistencia significativa.

DIFUSIÓN Y EXCRECIÓN

Las quinolonas de primera generación tienen una baja difusión tisular y de ahí que no estén indicadas en sepsis sistémicas, sólo en urinarias y gastrointestinales.

A partir de la segunda generación hubo una mejoría importante respecto a la difusión a órganos y tejidos, lográndose concentraciones terapéuticas en: mucosa nasal, epitelio bronquial, aparato digestivo, vesícula biliar, próstata, hueso, piel, hígado, corazón, pulmones y de forma significativa en riñón. La difusión en el líquido cefalorraquídeo está en dependencia de la lipofília de las moléculas del compuesto, la que va desde 5-25 % para ciprofloxacino hasta 90 % de esparfloxacino.

Una característica muy importante de esta familia de antimicrobianos es su capacidad de penetración intracelular (macrófagos, polimorfonucleares), lo que favorece su acción bactericida sobre los gérmenes intracelulares (legionelas, clamidias, micoplasmas, brucelas, micobacterias, etc.).

Presentan una amplia biodisponibilidad por vía oral, que va desde 70 % para el ciprofloxacino hasta casi un 100 % para: ofloxacino, lomefloxacino, fleroxacino y pefloxacino, lo cual facilita su aplicación ambulatoria, la continuidad de la terapia parenteral-oral, cursos prolongados de tratamiento y el cumplimiento del paciente.

La excreción es fundamentalmente renal, tanto por filtrado glomerular como por secreción tubular, no obstante, existen diferencias individuales.

El ciprofloxacino presenta una eliminación a través de las células intestinales que llega a ser del 20-30 % de la dosis administrada, al igual que el norfloxacino y fleroxacino, de ahí su gran efectividad sobre las infecciones intestinales.

Algunos parámetros farmacocinéticos de las quinolonas más usadas

Quinolona	**Concentración máxima [(mg/L)/t]**	**Dosis y vía**	**Vida media (h)**	**Enlace a proteínas (%)**	**Excreción renal (%)**
Ácido nalidíxico	20 - 50/2 h	1 g (oral)	1 - 2,5	93	80 - 90
Cinoxacino	15/ 1-3 h	500 mg (oral)	1 - 1,5	60	95
Ciprofloxacino	2,5/ 1-2 h	500 mg (oral)	3,5 - 4,5		
Enoxacino	2-3/ 1-2 h	400 mg (oral)	4 - 6		
Gatifloxacino		400 mg (oral)	7 - 14	20	
Levofloxacino			6 - 8	30 - 40	

continuación

Lome-floxacino	3/1 - 1,5 h	400 mg (oral)	7 - 8	10	
Norfloxa-cino	1,5/ 1 - 2 h	400 mg (oral)			
Ofloxa-cino	3 - 4/ 1 - 2 h	400 mg (oral)	5 - 8	25	75 - 80 /24-48 h
Esparflo-xacino		200 mg (oral)	20	45	
Trova-floxacino			9 - 12	76	50

EFECTOS ADVERSOS

El efecto adverso más conocido y temido de las fluorquinolonas, que incluso las contraindica en los pacientes menores de 18 años, así como en el embarazo y la lactancia, es la erosión del cartílago articular en crecimiento, en articulaciones que soportan peso. Este efecto se ha observado en animales (perros inmaduros) tratados con dosis 6 veces mayores que la utilizada en el hombre.

Hasta el momento, por su alta efectividad frente a pseudomonas y estafilococos, así como por su facilidad de administración por vía oral, teniendo en cuenta la relación riesgo/beneficio, las fluorquinolonas, específicamente ciprofloxacino, ha sido utilizada en más de 10,000 niños, incluyendo recién nacidos, muchos de ellos portadores de fibrosis quística, no reportándose ninguna artropatía relacionada con el tratamiento.

Pueden aparecer una serie de efectos similares al resto de los antimicrobianos; náuseas, vómitos, diarreas, erupciones cutáneas, prurito, exantema, fotosensibilidad, etc.

Un efecto adverso reportado con las quinolonas más modernas (levofloxacino, moxifloxacino, flerofloxacino, tro-

vafloxacino), que provocó la salida del mercado de grepafloxacino, es la prolongación del intervalo QT lo cual puede conllevar a la aparición de arritmias peligrosas (torsade de pointe), por tal motivo no deben ser aplicadas en pacientes medicados con antiarrítmicos o antecedentes de arritmias peligrosas.

Por su uso han sido reportados casos de ruptura del tendón de Aquiles.

También fueron reportados, en 1999 por la FDA, 14 casos de insuficiencia hepática aguda por trovafloxacino, recomendándose su utilización previa valoración del factor riesgo/beneficio. Este medicamento ha sido retirado del mercado europeo, estando disponible únicamente en EE.UU., México y Canadá.

APLICACIONES CLÍNICAS

Las quinolonas de primera generación están aprobadas para infecciones urinarias (cistitis, pielonefritis) e intestinales (disentería bacilar, salmonelosis, enterocolitis por *E. coli*)

Las quinolonas de segunda generación pueden ser utilizadas con gran efectividad, en las infecciones urinarias complicadas y no complicadas.

Por su excelente difusión prostática, lo que logran pocos antimicrobianos, se han convertido en drogas de primera línea en las prostatitis.

Pueden ser utilizadas en monodosis (ciprofloxacina 500 mg vía oral) en el tratamiento de la uretritis y cervicitis gonocóccica. Recientemente ha sido aprobado por la FDA las tabletas de 1000 mg para su utilización en monodosis diarias por 3 días en la sepsis urinaria baja no complicada (cistitis) así como en la complicada y la pielonefritis, durante 7 - 14 días.

Su gran absorción intestinal, su importante difusión ósea y su espectro sobre estafilococos y bacilos gramnegativos, han convertido a estas, en drogas de primera línea en el tratamiento de la osteomielitis, facilitando la aplicación de tratamientos prolongados por vía oral.

Es importante su papel en las infecciones respiratorias por su excelente penetración en las secreciones bronquiales y su acción sobre bacterias gramnegativas.

Juegan actualmente un rol fundamental en los pacientes portadores de fibrosis quística, los cuales se contaminan frecuentemente con *Pseudomona aeruginosa y cepacea*, y los portadores de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que se infectan frecuentemente con *H influenzae y M. Catarrhalis.*

Son muy utilizadas y efectivas en las infecciones respiratorias altas (sinusitis, otitis), sobre todo en la otitis externa maligna del diabético, por la participación de *P. aeruginiosa.*

Resultan efectivas en las infecciones biliares, de piel y tejidos blandos y gastrointestinales (cólera, diarrea del viajero, disentería, fiebre tifoidea).

La ciprofloxacino ha sido aprobada por el CDC de Atlanta como el antimicrobiano de elección frente al ántrax.

Las quinolonas de tercera generación con su amplio espectro sobre los cocos grampositivos y su vida media prolongada, han pasado a ocupar un lugar importante en las sepsis respiratorias de la comunidad.

Con el espectro ampliado a los gérmenes anaerobios, las quinolonas de cuarta generación (trovafloxacino, clinafloxacino, sitafloxacino) han sido utilizadas con éxito en las infecciones mixtas (abdominales, ginecológicas, etc.).

DOSIFICACIÓN

Quinolona	**Adultos**	**Niños**
Ácido nalidíxico	1 g / 6 h (oral)	50 mg/kg/ día/6 - 12 h
Ciprofloxacino	250 - 750 mg/12 h (oral) 1000 mg/24 h (oral) 200 - 400 mg/12 h (IV)	5 - 15 mg/kg/12 h (oral)\Fibrosis quística 4 - 8 mg/kg/12 h (IV
Clinafloxacino	200 mg/12 h (IV)	

continuación

Enoxacino	200 - 400 mg/12 h (oral)	
Esparfloxacino	400 mg inicial y después 200 mg /24 h (oral)	
Gatifloxacino	200-400 mg/24 h (oral-IV)	
Gemifloxacino	320 mg/24 h (oral)	
Levofloxacino	250 - 750 mg/12 - 24 h (oral-IV)	
Lomefloxacino	400 mg/24 h (oral)	
Moxifloxacino	400 mg/24 h (oral)	
Norfloxacino	400 mg/12 h (oral)	
Ofloxacino	200 - 400 mg/12 h (oral-IV)	
Pefloxacino	400 mg/12 h (oral-IV)	
Trovafloxacino (alatrofloxacino)	200 mg/24 h (IV)	

BIBLIOGRAFÍA

Andriole VT. Las quinolonas. Academic Press Limited, London, 1989: 1-278

Aparicio JR. Development of Echerichia coli strands resistant to quinolones in stools of patients with liver cirrhosis sublimited to selective bowel decontamination. Med Cin 1999;113(7):241-5

Appelbaum PC. Quinolone activity against anaerobios. Drugs 1999;58 suppl 2:60-4.

Cunha BA. Antibiotic side effects.Med Clin North Am 2001;85(1):149-85.

Dámaso D. Quimioterápicos II. Ácido Nalidíxico y análogos. Quinolonas. Fluorquinolonas Antibacterianos. Ed. Marketing Pharm SA. Madrid, 1990;135-75

Giamorellou-Bourboulis EJ. Sitafloxacin and Trovafloxacina: postantibiotic effect and in vitro interactions with Rifampin on methicillin-resistant Staphyloccus aureus. Diagn Microbiol Infect 1999;34(4):301-7.

Grau S, Alvarez-Lerma F, Marin M, Gimeno JL.. Problemática y soluciones actuales en el tratamiento de las infecciones por microorganismos Gram positivos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001;19;393-98.

Gutiérrez JA. Impact on public health of quinolone resistance in animal-origin bacteria. Rev Esp Salud Pública 2001; 75(4):313-20.
Johnson AP. Pazufloxacina Toyama Chemical Co. Curr Opin Investig Drugs 2000;1(1):52-7.
Kawahara S. In vitro antimycobacterial activity of a new quinolone, Balofloxacin. Kekkaku 2001;76(1):29-31.
King A. Comparative in vitro activity of Gemifloxacin. J Antimicrob Chemother 2000;45 suppl:1-12.
King DE. New clasifications and update on the quinolones antibiotics. Am Fam Physician 2000:61(9):2741-8.
Klein NC. New uses of older antibiotics. Med Clin Nort Am 2001;85(1): 125-32.
Lowe MN. Gemifloxacin. Drugs 2000;59(5):1137-47.
MD Consult Core Collection. Disponible en: www.mdconsult.com
Mikamu H. In vitro activity of Pazufloxacina, a novel inyectable quinolone against bacteria causing infections in obstetric and gynecology patients. Chemotherapy 1999;45(4):154-7.
Neu HC. Quinolonas: nuevos antimicrobianos con amplias posibilidades de uso. Clin Med Nort 1988;3:663-78.
Neuman M. Chinoli.. VADEMECUM Degli Antibiotici. Ed Sigma-tau Roma, 1994; 408-40.
Niederman MS. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia. Current recommendations and antibiotic selection issues. Med Clin Nort AM 2001;85(6):1493-509.
O´Donell JA. Fluoroquinolones. Infect Dis Clin North Am 2000;14(2): 489-513.
Oethinger M Kern WV, Jellen-Ritter AS, McMurry LM, Levy SB. Ineffectiveness of topoisomerase mutations in mediating clinically significant fluorquinolone resisstant in E. coli in the abscense of the AcrAB efflux pump. Antimicrob Agent Chemoter 2000;44:10-3.
Oldfield EC. The roles of antibioticin the treatment of infections díarrhea. Gaastroenterol Clin Nort Am 2001;85(6):1493-509.
Oliphant CM. Quinolones: A comprehensive review. Am Farm Physician 2002;65(3):455-64.
Owens RC. Clinical use of the fluoroquinilone. Med Clin Nort Am 2000;84(6):1447-69.
Ruíz M. Evolution of resistance to quinolones in Salmonella enterica in our setting. Rev Esp Quimioter 1999;12(4):366-8.
San Joaquín VH, Stull TL. Antibacterial agents in Pediatrics. Infect Dis Clin Nort Am 2000;14 (2):145-48.
Schaati CB. Pedíatric use of quinolones. Pedíatrc Infec Dis 1999;18:469-70.
Sensakovic JW. Oral Antibiotic treatment of infectious diseases. Med Clin Nort AM 2001;85(1):115-23.
Sweetman SC ed. Martindale. The complete drug reference. 33th edition. London: The Bath Press, 2002:110-270.
Wada K. Inyectable Quinolone. Nippon Risho 2001;59(4):270-4.

10. TETRACICLINAS

RECUENTO HISTÓRICO

Como resultado de una intensa búsqueda de antibióticos en muestras de suelos, Duggar descubrió, en 1945, a partir de un cultivo de *Streptomyces aureofaciens*, la primera tetraciclina, la clorotetraciclina (aureomicina).

Posteriormente a partir de un mutante de dicho *Streptomyces* se obtuvo la demeclociclina.

Años después (1950), Finlay y col. aislaron de un cultivo de *Streptomyces rimosus*, la oxitetraciclina (terramicina) y a posteriori (1953) Minieri y col. obtuvieron la tetraciclina base a partir de cepas de *Strepmyces alboniger* o texasi.

Estas tetraciclinas naturales, obtenidas a partir de cepas de *Streptomyces*, son las tetraciclinas de primera generación. Una serie de nuevos compuestos semisintéticos, obtenidos a partir de los anteriores, presentan mayor hidrosolubilidad y vida media, así como mejor absorción intestinal; estos son clasificados como tetraciclinas de segunda generación.

Por último, los más recientes y potentes componentes de esta familia, las glicilciclinas: tigeciclina (aprobada en el 2005 por la FDA), TGB-MINO, WAY 152, 288, son consideradas las tetraciclinas de tercera generación.

CLASIFICACIÓN QUÍMICA

Tetraciclinas de primera generación

Oral	Parenteral
Clortetraciclina	Oxitetraciclina
Oxitetraciclina	Demetilclortetraciclina
Tetraciclina	Tetraciclina

Tetraciclinas de segunda generación

Oral	**Parenteral**
Limeciclina	Rolitetraciclina
Guameciclina	Limeciclina
Mepiciclina	Guameciclina
Mepiciclina	Doxiciclina
Teramicina	Minociclina
Guameciclina	
Etamociclina	
Clomociclina	
Demeclociclina	
Metaciclina	
Penimociclina	
Tíaciclina	
Doxiciclina	
Minociclina	

Tetraciclinas de tercera generación

Oral	**Parenteral**
	Glicilciclinas
	Tigeciclina
	WAY 152, 288
	TGB-MINO

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ESTRUCTURA QUÍMICA

Su estructura química es tetracíclica (núcleo naftacen-carboxamídico) y de carácter anfotérico.

MECANISMO DE ACCIÓN

Actúan inhibiendo la biosíntesis proteica a nivel de los ribosomas 70s y 80s, inhibiendo la trascripción del mensaje genético, al impedir la penetración del ARN mensajero al interior de la subunidad 30s del ribosoma. De esta forma impide la unión del aminoacil, incluyendo el de iniciación, el formil, con el sitio receptor en dicha unidad, provocando el bloqueo de la iniciación de la cadena polipeptídica.

Su capacidad de formar quelatos con los cationes metálicos bivalentes, puede bloquear enzimas que intervienen en la síntesis proteica.

ESPECTRO DE ACCIÓN

Inicialmente considerada como una familia de antibióticos de amplio espectro, con el decursar de los años, la elevación de los niveles de resistencia bacteriana ha disminuido su espectro, fundamentalmente el de las tetraciclinas de primera generación.

No obstante, los compuestos de segunda generación (doxiciclina, minociclina) y tercera generación (glicilciclinas) mantienen adecuada efectividad frente a una variada gama de gérmenes patógenos.

Dentro de los gérmenes que más han sobresalido en este aspecto de la resistencia se encuentran: estafilococos, S*treptococcus (pneumoniae, pyogenes, viridans)*, gonococo, meningococo, hemofilus, shigelas y anaerobios; no obstante, la gran mayoría de estas cepas, se mantienen sensibles a las tetraciclinas de segunda y tercera generación, incluso estas últimas se encuentran dentro del stock de antibióticos en la lucha contra las bacterias multirresistentes (*Staphylococcus*

aureus meticilina resistente, *Staphylococcus epidermidis* meticilina resistente, enterococo vancomicina resistente).

Se mantienen con gran efectividad frente a *Chlamydia, Rickettsia, Mycoplasma, Borrelia, Leptospira, Legionella, V. cholerae, Brucella, Yersinia* y *Helycobacter.*

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Se invocan dos mecanismos de resistencia bacteriana ante las tetraciclinas; el más conocido, pero sin evidencias suficientes, es el aumento de la excreción de la célula bacteriana, a través de un sistema de excreción activa, de transporte hacia afuera, del total de la tetraciclina introducida.

El otro mecanismo planteado, es la disminución o pérdida de la permeabilidad celular. Es conocido que estos medicamentos se incorporan al interior celular por un mecanismo de transporte activo a través de la membrana celular, el cual puede ser bloqueado por un sistema inducible, tanto por genes cromosómicos como extracromosómicos (plásmidos), por tanto, todo parece indicar que la resistencia radica en la inhibición del mecanismo de transporte activo que permite la entrada del medicamento al interior celular.

DIFUSIÓN Y EXCRECIÓN

Presentan una buena difusión tisular y humoral, con una importante penetración intracelular, lo cual le reporta su efectividad frente a los gérmenes intracelulares (brucelas, ricketsias, micoplasmas, clamidias).

Se alcanzan concentraciones terapéuticas en los órganos siguientes: pulmón, vía biliar, hígado, riñón y próstata, así como en las cavidades serosas.

Se difunde al humor acuoso, saliva y orina, concentrándose especialmente en el tejido óseo y en los dientes.

Atraviesa la barrera placentaria pero no la hematoencefálica, por tal razón está contraindicado en el embarazo y no tiene efectividad en las infecciones del SNC.

Su excreción es fundamentalmente renal, a través del filtrado glomerular, excepto la clortetraciclina y la minociclina que lo hacen por la bilis y secundariamente por las heces.

Algunos parámetros farmacocinéticos de las tetraciclinas más usadas

Tetraciclina	**Concentración máxima [(mg/L)/t]**	**Dosis y vía**	**Vida media (h)**	**Enlace a proteínas (%)**	**Excreción renal (%)**
Demeclociclina	1,5 - 1,7/ 3 - 4 h	300 mg (oral)			
Doxiciclina	2,6/2 h	200 mg (oral)	18	80 - 95	40
Metaciclina	2,6/4 h	300 mg (oral)	14 - 15	80 - 95	60
Minociclina		100 mg/ 12 h (oral)	16	75	5 - 10
Oxitetraciclina		500 mg/ 6 h (oral)	9	20 - 40	
Tetraciclina	4 - 5/1 - 3 h	500 mg/6 h (oral)	8	20 - 65	55

EDIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

EFECTOS ADVERSOS

Su toxicidad más temida es a nivel óseo y dentario. La primera se ha descrito en los huesos de fetos y niños pequeños provocando reducción de la longitud de los mismos.

En el caso de los fenómenos dentarios, aparecen en los niños menores de 10 años, caracterizados por una pigmentación amarillenta brillante, oscureciéndose con el tiempo, tornándose parda por efecto de la luz.

Su administración durante el embarazo puede provocar la aparición de cataratas congénitas en el recién nacido.

Puede aparecer tanto en niños como adultos el llamado pseudotumor cerebral o hipertensión endocraneana benigna, caracterizada por cefalea, vómitos, edema papilar, abombamiento de fontanelas, síntomas que desaparecen con la suspensión del medicamento.

La minociclina en particular provoca con frecuencia (70 % de los pacientes) una toxicidad vestibular caracterizada fundamentalmente por vértigos y ataxia, que suele aparecer 24-48 horas después de comenzado el tratamiento, siendo reversible con la suspensión del mismo.

Se reportan afecciones candidiásicas a distintos niveles (lengua, boca, esófago, vagina).

Se producen con frecuencia reacciones de fotosensibilidad, manifestadas en forma de hiperpigmentación o eritema de la piel después de exposición a la luz.

Un tipo de hepatonecrosis grave causada por degeneración grasa aguda ha sido descrita, favorecida por: embarazo, malnutrición, dosis elevadas, administración intravenosa e insuficiencia renal.

Estos medicamentos caducados pueden provocar tubulopatía renal con manifestaciones similares al Síndrome de Fanconi.

Una serie de manifestaciones digestivas pueden aparecer al realizar la administración oral: náuseas, vómitos, diarreas, quemazón, cólicos abdominales, gastritis y enterocoliltis.

APLICACIONES CLÍNICAS

Son drogas de primera línea en el tratamiento de: brucelosis, enfermedad de Lyme, tularemia, melioidosis, nocardiosis, peste, leptospirosis, cólera y tracoma.

Es muy importante la utilización en las enfermedades de transmisión sexual: linfogranuloma venéreo y uretritis, cervicitis, salpingitis, anorectitis y orquiepididimitis por clamidias, micoplasmas, ureoplasmas y gonococos. Resultan efectivas en las sepsis por ricketsias: fiebre Q, tifu exantemático.

Corresponde su indicación en la neumonías atípicas primarias *(Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci)*.

Es conveniente su aplicación en la enfermedad por arañazo de gato, así como en las mordeduras de animales *(Pasteurella multocida)*.

Junto a la penicilina y el metronidazol, son drogas de primera línea en la sepsis bucal; efectivas en el tratamiento de la acné *(Propionebacterium acnes)* y de utilidad en la diarrea del viajero.

Junto con el metronidazol y el subcitrato de bismuto, forma parte de la triada de uno de los tratamientos antiulcerosos contra el *Helicobacter pylori*.

DOSIFICACIÓN

Tetraciclina	**Adultos**	**Niños**
Clortetraciclina	1 - 2 g/día/6 h (oral)	> 8 años: 10 - 50 mg/kg/día cada 12 - 24 h
Doxiciclina	100 - 200 mg/12 - 24 h (oral-IV)	> 8 años: 4,4 mg/kg/día al inicio y seguir con 2,2 mg/kg/día/24 h
Guameciclina	1 - 2 g/día/6 h (oral-IM)	
Limeciclina	300 - 600 mg/12 h (oral)	> 8 años: 9 - 27 mg/kg/día
Metaciclina	300 mg/12 h (oral)	
Minociclina	200 mg/12 - 24 h (oral-IM-IV)	> 8 años: 4 mg/kg/día al inicio y seguir con 2 mg/kg /día/12 h

continuación

Oxitetraciclina	1 - 2 g/día/6 h (oral-IM-IV)	> 8 años: 25 - 50 mg/kg/ día (oral) 20 mg/kg día (IV)
Rolitetraciclina	1 - 2 g/día /6 h (IM-IV)	> 8 años: 10 - 15 mg/kg/ día/12 - 24 h
Teramicina	1 - 2 g/día/6 h (oral)	
Tetraciclina	1 - 2 g/día/6 h (oral-IM-IV)	> 8 años: 10 - 50 mg/kg día (oral)
Tigeciclina	100 mg dosis inicial 50 mg/12 h (IV)	

BIBLIOGRAFÍA

Amador L. Diagnosis and treatment of sexually transmitted diseases in adolescence a practice clinical approach. Clin Far Parct 2000;2(4):967-991

Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, E;Tigecycline 301 Study Group; Tigecicline 306 Study Group. The efficacy and safety of tigecicline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data, Clin Infect Dis 2005 Sep 1;41Suppl 5:S354-67.

Bassetti D. Le Tetracicline. Chemioterapici Antinfecttivi e loro impiego razionale. Ed Intramed 1991: 225-31.

Chopra I. Glycylcyclines: third generation tetracycline antibiotic. Curr Opin Pharmacol 2001; 1(5): 464-9.

Choi E. Tularemia and Q Fever. Med Clin Nort Am 2002;86(2): 393-416.

Cunha BA. Antibiotic resistant. Clin Med Nort Am 2000;84(6):1407-29.

Cunha BA. Antibiotic side effects. Med Clin Nort Am 2001;85(1):149-85.

Damaso D.Tetraciclinas. Antibacterianos. Ed. Marketting Pharm SA. 1990; 331-57.

Guglielmo J, Jacobs R. Agentes Antiinfecciosos Quimioterapicos e Antibioticos. Diagnostico & Tratamiento 2001, Ed. Atheneu00 São Paulo 2001, 1431-73.

Kaye KS. Pathogens resistant to antimicrobial agents, epidemiology, molecular mechanins and clinical management. Infect Dis Clin Nort Am. 2000;14(2):297-319.

Krowchuk DP. . Managing acne in adolecents. Pediatric Clin Nort Am 2000;47(4):759-73.
Lefort A. Antienterococcal antibiotics. Med Clin Nort Am 2000;84(6): 1471-95.
MD Consult Core Collection. Disponible en: www.mdconsult.com
Megraud F. How to treat Helicobacter pylori; first-line, second-line, and future therapies. Gastroenterol Clin Nort Am 2000;29(4):759-73.
Meuer CN. Management of Helicobacter pylori infection. Am Farm Physician. 2002;65(7):1327-36.
Neuman M. Antibacterrici Antimicotici e Antivirali. Sicurezza e tollerabilita. Ed. Raffaello Cortina 1989 Milano Vol 1; 3, 86,132.
Neuman M. Tetracicline. Vademécum Degli Antibiotici. Ed Sigma-tau Roma, 1994; 276-89.
Oldfield EC. The role of antibiotics in the treatment of infections diarrhea. Gastroenterol Clin Nort Am 2001;30(3):817-36.
Panadisi F. Antistaphylococacal (MSSA, MRSA, MSSE, MRSE). Med Clin Nort Am2001;85(1):1-7.
Sader HS, Pereira PC. Tetraciclinas. Actualizaçao em Antimicrobianos. Antibióticos. Actualizacão Terapéutica 2001. 20 ed., Ed. Artes Médicas 2001; 314.
Sexton DJ. Rocky mountain spotted fever. Med Clin Nort Am 2002;86(2): 351-60.
Silva SH, Pires Pereira, CA. Atualizaçaao em Antimicrobianos. Actualizaçao terapéutica 2001, Ed. Artes Médicas, São Paulo , 314.
Sweetman SC ed. Martindale. The complete drug reference. 33th ed. London: The Bath Press, 2002:110-270.
Van Ogtrop ML. In vivo pharmadynamic activities of two glycylcyclines (GAR-936, WAY 152, 288) against Gram-positive and Gram-negative bacteria. Antimicrobial Agents Chemother 2000;44:943-9.
Workowki KAA. Sexually trasmitted diseases treatment Guidelines 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51(RR-6):1
Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. Clin Liver Dis 2000;4(1): 73-96.

11. FENICOLES

RECUENTO HISTÓRICO

El primer compuesto de esta familia, el cloranfenicol, fue aislado por Ehrlich y col. en 1947, a partir de cepas de *Streptomyces venezuelae* encontradas en tierras venezolanas. En 1948 Carter y col. aíslan la misma sustancia a partir de un organismo similar hallado en Illinois.

En 1952 Cutler y col. reemplazaron el grupo nitro por un grupo sulfometil y sintetizaron un derivado del cloranfenicol, el tíanfenicol.

CLASIFICACIÓN QUÍMICA

Oral	**Parenteral**
Cloranfenicol	Cloranfenicol
Tíanfenicol	Tíanfenicol

ESTRUCTURA QUÍMICA

El cloranfenicol es un derivado del ácido dicloroacético; posee un anillo bencénico con un grupo nitro en posición para. Existen 4 isómeros, pero sólo el d-treolevogiro es biológicamente activo. Los diversos ésteres se forman por esterificación alcohólica.

Por una sustitución del grupo nitro por un grupo metilsulfónilo se obtuvo en 1952 el tíanfenicol, un análogo químico del cloranfenicol, pero con algunas propiedades más ventajosas.

MECANISMO DE ACCIÓN

Inhiben la síntesis proteica a nivel de la subunidad 50s de los ribosomas, bloqueando específicamente el enlace

peptídico de la parte terminal de los substratos aminoacil-ARN-transportadores al sitio aceptor de la peptidil-transferasa, impidiendo de esa forma la elongación de la cadena peptídica.

ESPECTRO DE ACCIÓN

Considerado el primer antibiótico de amplio espectro, se comporta de forma general como bacteriostático, teniendo acción bactericida frente a *Stretptococcus pneumoneae, Neiseira meningitidis Haemophilus influenzae.*

Incluye en su espectro:

- Cocos grampositivos: *S. pneumoniae, S. viridans, S. pyogenes, S. agalactiae,* estafilococos (productores o no de penicilinasas), enterococos.
- Cocos gramnegativos: meningococos, gonococos.
- Bacilos gramnegativos: *Haemophilus, Brucella, Bordetella, Pasteurella, Salmonella, Yersinia, Proteus* y *Enterobacter.*
- Bacilos grampositivos: *Corynebacterium, B. anthracis, L. monocytogenes.*
- Espiroquetas: treponemas, leptospiras.

Por su capacidad de penetración intracelular su espectro se amplía a ricketsias, clamidias, micoplasmas.

Presenta una potente efectividad sobre gérmenes anaerobios en general, incluyendo a los bacteroides *(B. fragilis).*

MECANISMOS DE RESISTENCIA

La resistencia cromosómica a los fenicoles está dada por la impermeabilidad de la pared.

La extracromosómica o plasmídica es debido a la producción bacteriana de una enzima, acetiltransferasa, la cual causa acetilación de los fenicoles convirtiéndolos en productos inactivos.

DIFUSIÓN Y EXCRECIÓN

Con una buena difusión a órganos, tejidos y células (difusión intracelular), alcanzan concentraciones terapéuticas en cavidades serosas (pleura, pericardio, espacio sinovial), vías biliares, pulmones, humor acuoso, linfa y ganglios linfáticos, así como SNC donde pueden alcanzar 30-100 % de las concentraciones séricas.

La excreción del cloranfenicol es fundamentalmente renal (90 %) aunque sólo un 10-30 % en forma activa, ya que llega al riñón después de la conjugación glucorónica que sufre en el hígado, lo cual lo inactiva.

El tíanfenicol no sufre conjugación hepática por lo que una gran parte es eliminado por el riñón en su forma activa (50-90 %).

Algunos parámetros farmacocinéticos de los fenicoles más usados

Fenicol	**Concentración máxima [(mg/L)/t]**	**Dosis y vía**	**Vida media (h)**	**Enlace a proteínas (%)**	**Excreción renal (%)**
Cloranfenicol	10/1 - 2 h	1 g (oral)	1,5 - 4 h	60	10 - 30
Tíanfenicol	3 - 6/2 h	500 mg (oral)	2 - 3 h	10	70

EFECTOS ADVERSOS

Las alteraciones hematológicas son la toxicidad más temida de los fenicoles; tres tipos de alteraciones se pueden poner de manifiesto durante el tratamiento:

– Depresión medular
– Aplasia medular
– Anemia hemolítica.

En 1960, los primeros informes de depresión medular dosis dependiente y de aplasia medular provocadas por el uso del cloranfenicol, trajeron como consecuencia una caída brusca de su utilización, lo cual se acentuó en la década del 80 con el surgimiento de nuevos betalactámicos y quinolonas de mayor espectro y menor toxicidad.

La depresión medular dosis dependiente puede aparecer a partir del quinto al séptimo día de tratamiento, con concentraciones séricas por encima de 25 mcg/mL.

El cloranfenicol inhibe la síntesis de las enzimas de la membrana mitocondrial interior de los mamíferos, dentro de estas enzimas se encuentran: citocromooxidasa, el citocromo b y la ATAsa, así como la ferroquelatasa (enzima final de la biosíntesis del grupo hemo). La inhibición de esta última trae como resultado una captación deficiente de hierro con acúmulo de precursores eritrocitarios, provocando disminución del conteo de reticulocitos, así como un aumento de hierro sérico. De continuar la terapéutica aparecerá una disminución de las plaquetas y por último, a las dos o tres semanas se producirá la neutropenia.

Estas afecciones pueden ser reversibles en un plazo de dos a tres semanas de suspendida la medicación, no obstante, existe un límite crítico de irreversibilidad no bien definido, por tal motivo los esquemas de tratamiento con cloranfenicol deben ser vigilados con estudios hematológicos cada 5 días.

Los casos de aplasia medular no están relacionados con la dosis, y ocurren con cualquiera de las vías de administración (intravenosa, intramuscular, oral, incluso han sido descritos casos con colirio oftálmico) apareciendo usualmente entre las 3-12 semanas de comenzado el tratamiento, siendo irreversible. El mecanismo exacto no ha sido definido. La ocurrencia se describe entre 1 en 19 000 a 1 en 600 000 pacientes tratados.

En cuanto al tíanfenicol se han reportado casos de depresión medular dosis dependiente e incluso existen algunos reportes de aplasia medular irreversible.

Por último, la anemia hemolítica provocada por el cloranfenicol se pone de manifiesto en pacientes con deficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Debido a la inmadurez hepática los niveles de cloranfenicol libre en el prematuro y recién nacido pueden ser elevados, llegando a provocar el Síndrome del bebe gris, que se caracteriza por distensión abdominal, vómitos, cianosis, colapso periférico y muerte.

La ingestión de bebidas alcohólicas durante el tratamiento puede provocar reacción de tipo Antabuse.

Con tratamientos prolongados pueden aparecer neuritis óptica retrobulbar, neuritis periférica y encefalopatías.

APLICACIONES CLÍNICAS

A pesar de su buena difusión y su amplio espectro, por su temida toxicidad, han quedado como medicamentos de elección solo en la salmonelosis, ya sea fiebre tifoidea o paratifoidea, en el resto de las sepsis que pudieran ser utilizados, quedan como reserva alternativa, frente a otros antimicrobianos de igual o mejor espectro y menor toxicidad.

DOSIFICACIÓN

Fenicol	Adultos	Niños
Cloranfenicol	1 - 2g/día/6 h (oral) 50 mg/kg/día/ 6 h (IV)	25 - 50 mg/ kg/día/6 h (oral-IV)
Tíanfenicol	1 - 2 g/día/6 h (oral-IV-IM)	30 - 50 mg / kg/día/6 h (oral-IV-IM)

BIBLIOGRAFÍA

Butler T - Treatment of typhoid fever with azithromycin versus chloramphenicol in a randomized multicentre trial in India. J Antimicrob Chemother 01 Aug 1999; 44(2): 243-50

Damaso D. Fenicoles. . Antibacterianos. Ed. Marketting Pharm SA. 1990;359-73. Derrick CW, Reilly KM. Farmacología del Cloranfenicol.

Terapéutica Antiinfecciosa I. Clin Pediatrc Nort Am1983; 1:59-64.
Ellis J Cubic crystals of chloramphenicol phosphotransferase from Streptomyces venezuelae in complex with chloramphenicol. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 01 May 1999; 55(5): 1086-8
Francke EL, Neu HC. Cloranfenicol y tetraciclinas.. Actualización sobre Antibióticos. Clin Med Nort Am 1987; 6:1222- 33.
Gallardo F - Increase in incidence of resistance to ampicillin, chloramphenicol and trimethoprim in clinical isolates of Salmonella serotype Typhimurium with investigation of molecular epidemiology and mechanisms of resistance. J Med Microbiol - 01-Apr-1999; 48(4): 367-74.104
Karunaratne GK Salmonella typhi and chloramphenicol resistance. Ceylon Med J - 01-Sep-2000; 45(3): 136-7
Kasten MJ.Clindamycin, metronidazole, and chloramphenicol. Mayo Clin Proc 01 Aug 1999; 74(8): 825-33
Leiter LM - Chloramphenicol-induced mitochondrial dysfunction is associated with decreased transferrin receptor expression and ferritin synthesis in K562 cells and is unrelated to IRE-IRP interactions. J Cell Physiol 01 Sep 1999; 180(3): 334-44.
MD Consult Core Collection. Disponible en: www.mdconsult.com
Neuman M. Cloranfenicolo e tíamfenicolo.. Vademecum Degli Antibiotici. Ed. Sigma-tau Roma,1994; 265- 74
Neuman M. Effetti indesiderati a carico del sistema emocoagulativo. Antibactterici Antimicotici e Antivirali Sicurezza e tollerabilita. Rafaello Cortina editore Milano 1989; vol2; 107- 20.
Sader HS, Pires CA.. Cloranfenicol.. Actualização Terapéutica 2001. Ed. Artes Médicas. 2001;313-314.
Scheechter M. Cloranfenicol. Antibioticoterapia. Doenças infecciosas: conducta diagnóstica e terapeutica. Ed. Guanabara Koogan SA, Rio de Janeiro, 1998; 17-18.
Simon F. Phenicols. Med Trop (Mars) - 01-Jan-2000; 60(1): 29-31.
Sweetman SC ed. Martindale. The complete drug reference. 33th ed. London: The Bath Press, 2002:110-270.
Tsai TH Enterohepatic circulation of chloramphenicol and its glucuronide in the rat by microdíalysis using a hepato-duodenal shunt. Life Sci 01 Jan 2000; 66(4): 363-70
Turton JA. An assessment of chloramphenicol and thiamphenicol in the induction of aplastic anaemia in the BALB/c mouse. Food Chem Toxicol 01 Oct 2000; 38(10): 925-38
Weber MW. Chloramphenicol pharmacokinetics in infants less than three months of age in the Philippines and The Gambia. Pediatr Infect Dis J 01 Oct 1999; 18(10): 896-901
White PA. Characterisation of a chloramphenicol acetyltransferase determinant found in the chromosome of Pseudomonas aeruginosa. FEMS Microbiol Lett 1 Jun 1999; 175(1): 27-35

12. MACRÓLIDOS

RECUENTO HISTÓRICO

A pesar de que en 1942 Gardner y Chain describen el primer macrólido (picromocina), es el aislamiento de la eritromicina en 1952, realizado por McGuier y col. a partir de un cultivo de *Streptomyces erythreus* aislado en Filipinas, lo que da inicio verdadero a esta familia de antibióticos.

Posteriormente, a partir de diferentes *Streptomyces* fueron apareciendo otros componentes: oleandomicina, espiramicina, kitamicina, leucomicina, josamicina, midecamicina, carbomicina, así como algunos derivados semisintéticos: roxitromicina, claritromicina, fluritromicina. Hasta la actualidad se han descrito más de 50 antimicrobianos de este grupo.

CLASIFICACIÓN QUÍMICA

Oral	**Parenteral**
Eritromicina	Eritromicina
Oleandomicina	Triacetiloleandomicina
Diritromicima	Diritromicina
Espiramicina	Fluritromicina
Acetilespiramicina	Claritromicina
Midecamicina	Azitromicina
Rosaramicina	
Carbomicina	
Kitasamicina	
Miocamicina	
Rokitamicina	
Josamicina	
Roxitromicina	
Claritromicina	
Azitromicina	

ESTRUCTURA QUÍMICA

La estructura fundamental es una macrolactona unida por un enlace glucosídico a un azúcar aminado.

Los compuestos pueden estar formados por anillos lactónicos de 14, 15 o 16 átomos:

Con 14 átomos:

Eritromicina	Oleandomicina
Roxitromicina	Claritromicina
Dirirtromicina	Fluritromicina

Con 15 átomos:

Azitromicina

Con 16 átomos:

Espiramicina	Josamicina
Midecamicina	Miocamicina
Rokitamicina	Rosaramicina
Kitamicina	Carbomicina

MECANISMO DE ACCIÓN

Bloquean las enzimas que actúan en la translocación de la cadena proteica, inhibiendo de esta forma la síntesis de proteína a nivel de las subunidades 50s de los ribosomas bacterianos.

Tienen una importante propiedad, que es la de penetrar en el interior de las células fagocitarias, lo que les da una excelente efectividad frente a los microorganismos intracelulares: *Chlamydia, Mycoplasma, Legionella, Mycobacterium, Brucella,* etc.

Considerados primariamente como bacteriostáticos, hoy se sabe que pueden presentar efectos bactericidas, dependiendo del microorganismo, las concentraciones y el tiempo de exposición.

Por la impermeabilidad de su pared, estos compuestos no tienen efectividad frente a la gran mayoría de las bacterias gramnegativas.

ESPECTRO DE ACCIÓN

Son efectivos frente a cocos grampositivos (*S. pneumoniae, S.pyogenes, S. viridans, S. agalactiae, S. aureus),* cocos gramnegativos *(N. gonorrhoeae)*, bacilos grampositivos *(Listeria, B. anthracis, Corynebacterium, Nocardia)*, bacilos gramnegativos *(Haemophilus, Bordetella, Pasteurella, Brucella)*, espiroquetas *(Leptospira, T. palidum, H. pylori, Campylobacter yeyuni)*. Completan su espectro los gérmenes intracelulares: *Mycoplasma, Chlamydia, Legionella, Rickettsia, Urea plasma.* Efectivos frente a los anaerobios, excepto bacteroides.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Los bacilos gramnegativos poseen cuatro mecanismos de resistencia ante los macrólidos:

- Por impermeabilidad de su pared.
- Por producción de metilasa (no modifica al macrólido sino al ribosoma bacteriano)
- Por producción de estearasa, la cual hidroliza al macrólido (se localiza en el espacio periplásmico)
- Expulsión activa

El principal mecanismo de resistencia de las bacterias grampositivas es la alteración de la subunidad 50s del ribosoma a través de una modificación enzimática del sitio de ataque (ARN ribosomal). Esta modificación puede ser codificada por genes cromosómicos o extracromosómicos (plásmidos), esta última siendo inducible y cruzada entre macrólidos.

Existen dos tipos de resistencia, una constitutiva y otra inducible. La primera es predominante (70-100 %). Las

bacterias resistentes a la eritromicina lo son a todos los macrólidos (de 14, 15, 16 átomos), en el segundo caso es disociada, se presenta sólo en presencia de la eritromicina, siendo cruzada con los 14 y 15 macrólidos, conservando la sensibilidad a los 16 macrólidos.

Las bacterias grampositivas que poseen resistencia constitutiva a los macrólidos, también la poseen frente a lincosamidas y estreptograminas (resistencia tipo MLE). Recientemente se han aislado cepas que presentan resistencia frente a macrólidos y lincosamidas pero no a estreptograminas.

El mecanismo de expulsión activa cada día cobra más importancia como mecanismo de resistencia a distintos antimicrobianos. Los macrólidos no quedan excentos de esto, asociados a las lincosamidas y las estreptograminas (MLE).

DIFUSIÓN Y EXCRECIÓN

Presentan buena difusión a órganos y líquidos, alcanzando concentraciones terapéuticas en amígdalas, glándulas salivares, senos paranasales, oído medio, pulmón, secreciones bronquiales, liquido pleural, humor vítreo, hígado, riñón, órganos ginecológicos, músculo y piel. Su difusión al SNC es escasa.

Su excreción es fundamentalmente a través de la bilis y las heces.

Algunos parámetros farmacocinéticos de los macrólidos más usados

Macrólido	**Concentración máxima [(mg/L)/t]**	**Dosis y vía**	**Vida media (h)**	**Enlace a proteínas (%)**	**Excreción renal (%)**
Azitromicina	0,41/3 h	500 mg (oral)	40	7 - 51	11 - 14
Claritromicina		250 mg/12 h (oral)	3 - 4		20 - 30

continuación

Diritromicina		250 mg/ 24 h (oral)	8	15 - 30	2
Eritromicina	1,13 - 1,68/ 3 h	250 mg (oral)	1,5 - 2,5	90	2 - 5
Roxitromicina	6 - 8/2 h	150 mg (oral)	8 - 13	96	7 - 12
Troleandomicina	2/2 h	500 mg (oral)			*20*

EFECTOS ADVERSOS

De los macrólidos antiguos, uno de sus principales efectos adversos son los gastrointestinales (náuseas, vómitos, epigastralgia, diarrea, meteorismo), los cuales han sido disminuidos de forma importante con los últimos compuestos.

La administración prolongada de estolato de eritromicina y la triacetiloleandomicina puede provocar colestasis intrahepática, lo cual es reversible con la suspensión del medicamento. Con los nuevos macrólidos no existe evidencia de hepatoxicidad.

Se han reportado casos de estenosis hipertrófica del píloro en niños. No se han descrito efectos teratogénicos.

APLICACIONES CLÍNICAS

Los macrólidos han sido utilizados ampliamente en la sepsis por cocos grampositivos, especialmente en el aparato respiratorio alto (sinusitis, amigdalitis, otitis media) como en el bajo (neumonía del adulto joven y asociada con cefalosporinas en el adulto mayor). También en las infecciones de piel y tejidos blandos.

Con las propiedades farmacológicas de los nuevos macrólidos, su uso se ha ampliado de forma importante. Tanto la azitromicina como la claritromicina forman parte actual de la terapéutica y la profilaxis de enfermedades oportunistas

en los inmunocomprometidos (SIDA), como lo son las micobacteriosis atípicas *(Mycobacterium avium complex)*.

Estudios en Suramérica han reportado gran efectividad de la azitromicina sobre cepas de *Shiguella frexneri* multirresistentes (resistencia a sulfametoxazol- trimetropim, ampicilina y cloranfenicol).

Con el uso de la azitromicina en monodosis, tanto en la diarrea del viajero como en el cólera, se ha reportado una conocida efectividad.

Los trabajos combinando azitromicina con antimalárico han sido prometedores para enfrentar las cepas resistentes.

Los estudios en Brasil evidencian la efectividad de la azitromicina en la terapéutica de la leishmaniasis cutánea.

Por su comprobada acción antiinflamatoria están ocupando un importante lugar en el tratamiento de las enfermedades pulmonares crónicas, tanto de la panbronquiolitis donde primero fue demostrado este efecto, como en la fibrosis quística donde son recomendados cada día con más fuerza por los resultados obtenidos. También se recomiendan en la bronquiectacia y la enfermedad obstructiva crónica, así como en el asma bronquial, donde se ha visto que además de su acción sobre gérmenes intracelulares como micoplasmas y clamidias, que en ocasiones perpetúan las crisis, se ha puesto en evidencia su acción antiinflamatoria sobre la mucosa bronquial, ya que han sido utilizados en dosis inferiores a la concentración inhibitoria mínima necesaria como antibacteriano.

El uso de la azitromicina en monodosis de 1 gr. ha revolucionado el tratamiento de la enfermedad de transmisión sexual, ya que la misma incluye en su espectro tanto la *Chlamydia* y *Urea plasma* como gonococos, facilitando de forma importante la terapéutica, que de otra manera tendría que ser combinando dos antimicrobianos y durante varios días.

Su efectividad sobre el *H. pylori* ha ubicado a la claritromicina en la triada de elección a nivel mundial (claritomicina - omeprazol - amoxicilina)

Indicaciones:

- Amigdalitis estreptocóccicas y diftéricas
- Sinusitis, otitis media
- Monoterapia en la neumonía adquirida en la comunidad del adulto joven
- Combinado con cefalosporinas en la neumonía del anciano
- Enfermedad de transmisión sexual (uretritis, orquiepididimitis, prostatitis y cervicitis por clamidia o gonococo)
- Sífilis (en alérgicos a penicilina)
- Legionellosis
- Infecciones bucales (gingivitis, abscesos dentarios)
- Infecciones de piel (erisipela, impétigo, forúnculos, linfangitis)
- Profilaxis de la fiebre reumática (en alérgicos a la penicilina)
- Profilaxis de la endocarditis en portador de válvulas protésicas
- Micobacteriosis atípica (claritromicina)
- Infección por ricketsias
- Ulcera péptica *(H. pylori)*
- Acné

Ventajas de los nuevos Macrólidos:

- Menos efectos adversos gastrointestinales
- Monodosis diarias
- Resistentes a la degradación ácida estomacal
- Ampliación de las propiedades terapéuticas

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

DOSIFICACIÓN

Macrólidos	Adultos	Niños
Acetilespiramicina	250 mg - 1g/6 - 8 h (oral)	50 mg/kg/día/ 6 - 8 h (oral-IV)
Azitromicina	500 mg/día 24 h por 3 días (oral - IV) 500 mg primer día y 250 mg 4 días siguientes 1 g monodosis (clamidiasis) 1200 mg semanal profilaxis de micobacteriosis en SIDA (oral)	10 mg/kg/ día/24 h (oral-IV)
Claritromicina	250 - 500g/12 h (oral-IV)	15 mg/kg/ día/12 h (oral - IV)
Diritromicina	500 mg/día/24 h (oral)	
Eritromicina	250 mg - 1g/6 h (oral-IV)	30 - 50 mg/kg/ día/8 h (oral)
Espiramicina	500 mg/6 h (oral)	50 - 100 mg/kg/ día/12 h (oral)
Fluritromicina	1500 mg/12 - 24 h (oral)	
Josamicina	500 mg/6 - 8 h(oral)	30 - 50 mg/kg/ día/6 h (oral)
Midecamicina	600 mg/6 - 8 h (oral)	20 - 50 mg/kg/ día/12 h (oral)
Miocamicina	600 mg/8-12 h (oral)	
Oleandomicina	250 mg - 1g/6 h (oral-IV)	30 - 50 mg/kg/día (oral)
Rokitamicina	400 - 800 mg/día/2 h (oral)	
Roxitromicina	150 - 300 mg/ 12 - 24 h (oral)	5 - 10 mg/kg/ día/12 h (oral)

BIBLIOGRAFÍA

Amsden GW. Advanced-generation macrolides: tissue-directed antibiotics. Int J AntimicrobAgents 2001;18 suppl 1 s 11-5.

Brittain Dc. Eritromicina. Actualización sobre Antibióticos. Clin Med Nort Am 1987;6:1213-18.

Damaso D. Macrolidos. Lincosamidas. Antibacterianos. Ed. Marketing Pharm, S.A,Madrid, 1991;375-416.

Deabate CA.. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs azythromicyn in the trteatmet of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Respir Med 2000;94(11):1029-37.

Demoly P. Allergy to macrolide antibiotic. Review of the literature. Presse Med 2000;29(8):321-6.

Derrick CW, Reilly KM. Eritromicina, lincosmida, clindamicina. Terapéutica Antiinefcciosa I. Clin Med Nort Am1983;1:59-64.

Foumier S. Effect of adding clofazimine to combined clarithromycin-ethambutol therapy for Mycobacterium avium complex septisemia in AIDS patients. Eur J Clin microbiol Infect Dis 1999;18(1):16-22.

Gruber F. Treatment of early siphylis with azithromycin. J Chemother 2000;12(3):240-3.

Guay DR. Pharmacokinetic and tolerablility of extended-release clarithrmycin. Clin Ther 2001;2394):566-77.

Hatipoglu ON. A comparative efficacy and safety of claritromycin, roxithrmycin and erythromycin stearate in mild pneumonia. Yonsei Med 2001;41(3);340-4.

Hoeflken G. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clatithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. Resp Med 2001;95(7):553-64.

Jacobson GF. A randomized controlled trial comparing amoxacillin and azithromycin for the treatment of Chlamydia thracomatis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2001;184(7):1352-4.

Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamidas: naturales of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis 2002;34(4):482-92.

Lynch III JP. Clinical relevance of macrolide-resistant streptococcus pneumonia for community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2002;34(suppl 1):s27-46.

MD Consult Core Collection. Disponible en: www.mdconsult.com

Neuman M. Macrolidi. Vademecum. Degli antibiotici ed agenti chemioterapici anti-infettivi Ed. Sigma-Tau- Roma 1994;291-331.

Paladino JA. Cost-effectiveness of IV-to-Oral switch therapy azythromycin vs cefuroxime with or without erythromycin for the treatment of communnity-acquired pneumonia. Chest 2002;12(4):1271-1279.

Reshetniak VI. Eradication of Helicobacter pylori in patients with duodenal following the short course of treatment with azithromicin and amoxycillin. Antibiotic Khimiother 20002;4792):16-9.

Sander HS, Pires CA. Macrolideos. Actualização em Antimicrobianos. Antibióticos. Actualização Terapéutica 2001. Ed. Artes Médicas. 2001;316-17.
Schaaad UB. Azithromycin vs penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis. Pediatric Infect Dis 2002;21(4):304-8.
Scheechter M. Macrolideos. Antibioticoterapia. Doenças infecciosas: conducta díagnóstica e terapéutica. Ed. Guanabara Koogan SA, Rio de Janeiro, 1998; 18-19.
Shorttridge VD. Comparison of in vitro activities of ABT-773 and telithromycin against macrolide-susceptible and resistant streptocci and staphylococci. Antimicrob Agent Chemoter 2002;46930:783-6.
Simon C, Stille W. Macrolidi. Handbook di terapia Antibiotica.Ed. MediservI. Milano 2000; 179-204.
Sweetman SC ed. Martindale. The complete drug reference. 33th ed. London: The Bath Press, 2002:110-270.
Willians JD. Non-antimicrobial activities of macrolides. Inf J Antimicrob Agents 2001;18 suppl1 89-91.
Yang YJ. Prevalence and rapid identification of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori. Pedíatric Infect Dis 2001;20(7):662-6.
Zuckerman JM. The newer macrolides: azithromycin and clarithromycin. Infect Dis Clin Nort Am 2000;14(2):449-62.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

13. LINCOSAMIDAS

RECUENTO HISTÓRICO

En 1962, Mason y col. aíslan de tierras de Lincoln en Nebraska, el *Streptomyces lincolnensis,* el cual era capaz de producir en caldos de fermentación una sustancia antibiótica que presentaba similar espectro y mecanismo de acción que los macrólidos, siendo totalmente distinta desde el punto de vista químico. Esta fue nombrada lincomicina; era el primero de dos componentes de esta familia de antibióticos no muy utilizados pero no menos importantes.

Años más tarde (1966) Magerlie y col. modifican esta sustancia y obtienen un derivado semisintético denominado clindamicina, el cual ha sustituido al primero en su uso clínico por sus mejores características farmacológicas. Se encuentra en estudio otro derivado semisintético de la lincomicina, la pirlimicina.

CLASIFICACIÓN QUÍMICA

Oral	**Parenteral**
Lincomicina	Lincomicina
Clindamicina	Clindamicina

ESTRUTURA QUÍMICA

Están constituidas por un ácido aminado (metiprolina) y un azúcar (piranona) unidos por una amida. La clindamicina se diferencia de la lincomicina en que tiene sustituido en la posición 7 el grupo OH por un átomo de cloro.

MECANISMO DE ACCIÓN

Similar al de los macrólidos, inhiben la síntesis proteica a nivel de la subunidad 50s del ribosoma, al bloquear las enzimas que actúan en la translocación de la cadena proteica.

Considerados inicialmente bacteriostáticos, hoy se sabe que pueden comportarse como bactericidas, dependiendo del tipo de germen, el inóculo, la concentración y el tiempo de exposición.

Presentan efecto postantibiótico sobre *S. pneumoniae, S. pyogense* y *S. aureus.*

ESPECTRO DE ACCIÓN

Su acción fundamental es sobre: cocos grampositivos; S. *pneumoniae, S. pyogenes, S. aureus* (meticilina sensibles), bacilos grampositivos: *Corynebacterium, Nocardia, B. anthracis, B. cerius,* gérmenes anaerobios grampositivos; *Peptococcus, Peptostreptococcus, Eubacterium, Actynomices, C. perfringens, anaerobios* gramnegativos; bacteroides, *Fusobacterium.* Son efectivos además sobre: *M. homonis, T. gondii, P. carinii* y *Plasmodium.*

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Es fundamentalmente a través de una modificación de la diana (ribosoma), impidiendo la unión del antibiótico a ese nivel.

Este mecanismo es provocado por la adquisición de un ARN metilasa ribosomal (plasmídico o cromosómico).

Otra variante de resistencia, esta vez natural, es la que presentan las bacterias gramnegativas, debido a la impermeabilidad de sus membranas, no permitiendo el paso del antibiótico a su interior y de esa manera el contacto con sus ribosomas.

DIFUSIÓN Y EXCRECIÓN

La clindamicina presenta una mejor biodisponibilidad oral (90 %) que la lincomicina (20-30 %). Con una buena difusión

a tejidos y líquidos orgánicos, amigdalas, secreción bronquial, humor vítreo, hígado, riñón, piel, músculos, huesos, glándulas salivares, senos perinasales, serosas, orina, bilis y próstata.

Mala difusión al SNC; produce mejoría en presencia de inflamación, pero no lo suficiente para tratar infecciones a ese nivel.

Su excreción es principalmente biliar (90 %), el resto es en forma activa por la orina, por tal razón no se necesita modificar la dosis en presencia de fallo renal.

Algunos parámetros farmacocinéticos de las lincosamidas más usadas

Lincosamida	**Concentración máxima [(mg/L)/t]**	**Dosis y vía**	**Vida media (h)**	**Enlace a proteínas (%)**	**Excreción renal (%)**
Clindamicina	4/1 h	300 mg (oral)	2 - 3	90	10
Lincomicina	11,6/1 h	600 mg (IM)	5,4		17

EFECTOS ADVERSOS

La lincomicina por via oral puede provocar trastornos digestivos: náusea, vómitos, diarreas (20-50 %), meteorismos, esofagitis e incluso colitis pseudomembranosa.

La clindamicina algo menos tóxica, llega a provocar diarreas en un 2 - 20 % de los pacientes.

Se debe vigilar la aparición de diarreas con sangre, fiebre y cólicos abdominales (colitis pseudomembranosa) que suelen aparecer después del quinto día de tratamiento, provocados por la proliferación de *Clostridium difficile,* lo cual debe ser contrarrestado con la suspensión del tratamiento y la administración de metronidazol o vancomicina oral.

Otros efectos menos frecuentes son erupciones, elevación de transaminasas hepáticas, granulopenia y trombocitopenia.

No se han descrito efectos teratogénicos, pero no está aprobado su uso durante el embarazo y la lactancia.

Han sido descritas alteraciones electrocardiográficas con hipotensión brusca, incluso paro cardíaco en el curso de su administración intravenosa, por tal razón se debe administrar diluida en 250 mL de solución salina, en no menos de 30 minutos.

APLICACIONES CLÍNICAS

De forma general sus principales aplicaciones clínicas son dos: como alternativa de la penicilina en pacientes alérgicos a estas y en la sepsis por gérmenes anaerobios.

Por su alta efectividad frente a los anaerobios (incluyendo *B. fragilis*) son indicadas en:

- Sepsis intraabdominales y ginecoobstétricas (combinadas con aminoglucósidos, cefalosporinas o quinolonas)
- Abscesos (exceptuando el cerebral) combinadas con betalactámicos.
- Sepsis orafaciales (periodontitis, osteitis alveolar, infección pericoronal, etc)
- Pie diábético
- Gangrena gaseosa
- Acné

Como alternativa de la penicilina y cefalosporinas en sepsis por estafilococos y estreptococos en:

- Sepsis respiratorias (altas y bajas)
- Sepsis de piel
- Osteomielitis

Se recomienda la asociación de clindamicina y primaquina para el tratamiento de la neumonía por *P. carinii,* así

como la asociación de clindamicina con pirimetamina para la toxoplasmosis cerebral.

DOSIFICACIÓN

Lincosamida	**Adultos**	**Niños**
Clindamicina	150 - 450 mg/ 6 h (oral) 600 - 1200 mg/ 6 - 12 h (IM-IV) 1200 - 2700 mg/día (sepsis graves)	8 - 16 mg /kg/ día/6 - 8 h (oral) 15 - 40 mg /kg/ día/6 - 8 h (IV-IM)
Lincomicina	1,5 - 2 g/día/6 h (oral) 600 - 1200 mg/ día/6 h (IM-IV)	30 mg/kg/día/ 6 - 8 h (oral) 10 mg/kg/día/ 12 - 24 h (IV-IM)

BIBLIOGRAFÍA

Bassetti D. Le Lincosamidi. Chemioterapici antitiinfecttiv e loro impiego racionale. Ed Intramed 1991, Pág. 211-14

Brook I. Recovery of anaerobic bacteria from four children with postthoracotomy ste ARNl wound infection. Pediatric 2001;108(1):E17

Brumfield CG. Puerperal infection after cesarean delivery: evaluation of standardized protocol. Am J Obstet Gynecol 200;182(5):1147-51.

Cunha BA. Antibiotic side effects. Med Clin North Am 2001;85(1):149-85.

Damaso D. Macrolidos. Lincosamidas. Antibacterianos. Ed. Marketting Pharm SA. 1990;375-416.

Derrick W, reilly KM. Eritromicina, lincomicina, y clindamicina.. Terapéutica Antiinffcciosa I . Clin Ped Nrot Am 1983;1:59-64.

Hessen MT. Principies of selection and use of antibacterial agents. In vitro activity and pharmacology. Infest Dis Clin North Am 2000;14(2):265-79

Jhonson BS. Principles and practice of antibiotic therapy. Infect Dis Clin North Am 1999;13(4):851-70.

Kapusnik-Uner JE, Sandfe MA, Chambers HF. Fármacos Antimicrobianos. Las Bases Framacológicas de la Terapéutica. Goodman & Gilman. Ed. McGraw-Hill Interamericana. México, 1996 (2); Pág.1211- 13.

Kaye KS. Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, molecular mechanisma and clinical management. Infect Dis Clin Nort Am 2000;14(2):293-319.

Klein NC. New uses of older antibiotics. Med Clin North Am 2001;85(1): 125-32.
Kyne L. Clostridium difficile. Gastroenterol Clin North Am 2001;30(3): 753-77.
Levison ME. Pharmacodymamics of antibacterial drugs. Infest Dis Clin Nort Am 2000;1492):281-91
Livingston JC. Gentamicin and clindamycin therapy in postpartum endometritis: the efficacy of daily dopsing versus dosing every 8 hours. Am J obstet Gynecol 2003;188(1))149-52.
Livornese LL. Use of antibacterial agents in renal failure. Infect Dis Clin Nort Am 2001;15(3):983-1002.
MD Consult Core Collection. Disponible en: www.mdconsult.com
Neuman M. Macrolidi, lincosamidi,e strepgramine.. Vademecum Degli. Antibiotici. Ed. Sigma-tau Roma,1994;290-331.
Sader HS, Pires CA. Lincosamidas. Actualização em Antimicrobianos. Antibióticos. Actualização Terapéutica 2001. Ed. Artes Médicas. 2001;316.
Steyer TE. Peritonsillar abscess: diagnosis and treatment. Am Fam Physician 2002;65(1):93-6.
Sweetman SC ed. Martindale. The complete drug reference. 33th ed. London: The Bath Press, 2002:110-270.
Teixeira LR. Antibiotic levels in empyemic pleural fluid. Chest 2000;117(6): 1734-9.
Temple ME. Pharmacotherapy of lower limb diabetic ulcers. J Am Geriatric Soc 2000;48(7):822-8
Usaline RP. Pearls in the management of acne: an advanced approach. Prim Care 2000;27(2):289-308.
24.Weingarten-Arams J. Clindamycin. Pedíatr Rev 2002;23(4):149-50.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

14. GLICOPÉPTIDOS

RECUENTO HISTÓRICO

En 1955, McCormick y col., investigadores de los laboratorios Eli Lilly, aíslan a partir de una muestra de tierra de Borneo, una cepa de *Streptomyces orientalis* productora de una sustancia con propiedades antibióticas; a esa sustancia la llamaron vancomicina, proveniente de la palabra *vanquish* que significa victoria.

Fue en realidad una victoria, específicamente sobre los estafilococos, los cuales con su creciente producción de penicilinasas se habían adueñado de la sepsis intrahospitalaria.

Por su alta toxicidad fue llamada en su época el fango del Missisipi, eso unido a la aparición de la primera penicilina antiestafilocóccica (meticilina) en 1958, hizo que su vida útil fuera efímera.

Poco tiempo después de comenzar la utilización de la meticilina, aparecen reportes en Inglaterra de cepas naturales de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MSRA); en el decenio siguiente se convirtió en un germen de importancia clínica en toda Europa.

A finales de la década del 60, Barret y col. reportan las primeras cepas de estafilococos meticilina resistente (Boston City Hospital, 1968) en los EE.UU., las cuales eran también resistentes a cefalosporinas y lincosamidas, por esta razón es retomado nuevamente el uso de la vancomicina.

Después de ser altamente purificada, sus reacciones adversas disminuyeron, convirtiéndose en el arma fundamental en la lucha contra las cepas resistentes, no solo del *S. aureus y S. epidermidis* meticilina resistentes, sino también del *S. pneumoniae* penicilina resistente y los enterococos penicilina y gentamicina resistentes.

A posteriori aparecen nuevos componentes de esta familia: teicoplanina, ramoplanina y otros en estudio: paldimicina, mideplanina, oritavancina; dalbavancina, telavancina

estos poseen mejores características farmacocinéticas y espectro más potente, capaz de enfrentar gérmenes resistentes a la vancomicina.

CLASIFICACIÍN QUÍMICA

Oral	**Parenteral**
Vancomicina	Vancomicina
	Teicoplanina
	Ramoplanina
	Mideplanina
	Paldimicina
	Oritavancina
	Dalbavancina
	Telavancina

ESTRUCTURA QUÍMICA

Es un compuesto complejo, anfotérico, de alto peso molecular que contiene nitrógeno, carbohidratos y cloro ligado orgánicamente. No tiene ninguna relación química con otros antibióticos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, en su segunda fase, un paso previo a los betalactámicos, es decir, en la última etapa de la síntesis del peptidoglicano (polimerización), obstaculizando la utilización del complejo lípido / fosfodisacárido-pentapéptido.

Se unen firmemente al componente terminal del peptidoglicano (D-alanina-D-alanina), impidiendo la inserción de nuevas subunidades.

Este efecto lo logra por su analogía estructural con el glicopéptido natural, por tal motivo no tiene que inhibir la enzima glicopeptido-sintetasa. Actúan también provocando alteración en la permeabilidad de la membrana citoplasmática e inhibiendo la síntesis de ARN.

A esta combinación de mecanismos se le atribuye los bajos niveles de resistencia de las bacterias ante esta familia de antibióticos, hoy por hoy, uno de los últimos escalones de tratamiento ante las bacterias multirresistentes.

ESPECTRO DE ACCIÓN

Actúan fundamentalmente sobre bacterias grampositivas; *S. pyogenes, S. pneumoniae* (penicilina sensible y penicilina resistente), *S. aureus* y *S. epidermidis* (meticilina sensible y meticilina resistente), enterococos (incluyendo penicilina y gentamicina resistentes), *S. viridans.*

Se ha descrito alguna efectividad sobre *N. gonorrhoeae, Flavobacterium, Corynebacterium, L. pomona, C. diphtheriae.*

Es muy importante su acción sobre el *C. difficile,* causante de la colitis pseudomembranosa.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Sus moléculas voluminosas le impiden atravesar la membrana lipídica externa de las bacterias gramnegativas y las anaerobias, esto explica su inefectividad frente a las mismas.

Por otra parte, sus múltiples mecanismos de acción bloquean un tanto la aparición de resistencia, no obstante, en los últimos años son cada vez mas frecuentes los reportes de cepas resistentes, especialmente de enterococo (EVR) que ya asciende hasta 17 % de las cepas aisladas en algunos países (resistencia plasmídica).

También se han reportado cepas de *S. faecium* resistentes, debido a la producción de una proteína asociada a la membrana que bloquea el acceso a la cadena del

peptidoglicano, así como cepas de estafilococos tolerantes (CBM>32CIM).

Preocupante son los informes de resistencia frente a los glicopéptidos de cepas de *S. aureus* y *S. epidermidis* meticilina resistentes.

DIFUSIÓN Y EXCRECIÓN

Presenta excelente difusión a órganos y líquidos orgánicos (pleural, peritoneal, sinovial y pericárdico). Su difusión a vía biliar es escasa por lo que no se recomienda su utilización en sepsis a ese nivel.

En presencia de meninges inflamadas se alcanza entre 10-20 % de la concentración sérica, reportándose una mejor penetración en el líquido cefalorraquídeo que el de las penicilinas antiestafilocóccicas y las cefalosporinas.

Estas concentraciones y su potencia bactericida ubican hoy a los glicopéptidos en la primera línea de tratamiento de la meningoencefalitis bacteriana por gérmenes resistentes (neumococo penicilina resistente, estafilococo meticilina resistente).

Algunos parámetros farmacocinéticos de los glicopéptidos más usados

Glicopéptido	**Concentración máxima [(mg/L)/t]**	**Dosis y vía**	**Vida media (h)**	**Enlace a proteínas (%)**	**Excreción renal (%)**
Teicoplanina	20 - 50/2 h	400 mg (IV)	60	90 - 95	
Vancomicina	60/ inmediata	1 g (IV)	3 - 13	55	80 - 90

EFECTOS ADVERSOS

La aparición de flebitis y tromboflebitis (10 %) está relacionado con el pH ácido de la vancomicina, lo que no ocurre con la teicoplanina cuyo pH es neutro. Para evitar este efecto la vancomicina debe ser diluida en 200 mL de dextrosa al 5 % o suero fisiológico, administrándolo preferiblemente por vía intravenosa profunda (vena subclavia o yugular), de lo contrario se recomienda alternar la vena periférica.

La aparición del llamado síndrome del cuello rojo (enrojecimiento súbito del cuello y la cara acompañado de prurito) y el síndrome de dolor y espasmo (dolor torácico súbito por espasmo en el tórax y músculos paraesternales), están relacionados con la velocidad de administración y su concentración, por tal motivo se recomienda la dilución mencionada anteriormente y la administración en no menos de 60 minutos.

Se ha descrito un efecto tóxico a nivel de la porción coclear del VIII par craneal que comienza con acúfeno, tinnitus y vértigos, pudiendo llegar hasta la sordera, lo cual puede ser recuperable con la suspensión del tratamiento. Se recomienda monitoreo con examen audiométrico para detectar tempranamente esta toxicidad.

Se han descrito cuadros nefrotóxicos, algo confusos, pues ha sido en pacientes graves con múltiples medicaciones, asociado fundamentalmente con aminoglucósidos, no obstante se recomienda seguimiento con creatinina y cilindruria para detección temprana de daño renal.

Otras manifestaciones digestivas (nauseas, vómitos) pueden aparecer con la administración oral.

Manifestaciones hematológicas (leucopenia, trombocitopenia) han sido descritas, por lo que los pacientes deben ser seguidos con controles hematológicos periódicos.

Todos estos efectos aparecen con menor frecuencia con la teicoplanina.

APLICACIONES CLÍNICAS

Su principal indicación es frente a las infecciones por bacterias grampositivas resistentes.

Comprobada su efectividad frente a las cepas de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* meticilina resistente, neumococo penicilina resistente y enterococo penicilina resistente; constituyen una terapéutica de primera línea en las sepsis provocadas por las mismas: endocarditis, neumonías, osteomielitis, menigoencefalitis, septisemia, peritonitis.

También son medicamentos de elección en la colitis pseudomembranosa, provocada por el *C. difficile* (única indicación oral).

DOSIFICACIÓN

Glicopéptido	**Adultos**	**Niños**
Dalbavancina	1g monodosis semanal (IV)	
Teicoplanina	200-800 mg/24 h (IV-IM)	6 - 10 mg/kg/día /24 h (IV)
Vancomicina	0,5 g/6 h (IV) 1 g/12 h (IV) 2 - 3 g/día/6 h (oral)	40 mg/kg/día / 6 - 12 h (IV)

BIBLIOGRAFÍA

Baden LP. Molecular characterization of vancomycin-resistant enterococci repopulating the gastrointestinal tract following treatment with a novel glycolipodepsipeptide, ramoplanin. J Clin Microb 2002;40(4):1160-3.

Bassetti D. Chemioterapici Antinfecttivi e loro Impiego razionale. 5ta ed. Intrame 1991; 221-24.

Boger DL. Vancomycin, teicoplanin and ramoplanin: synthetic and mechanistic studies. 2001;21(5):356-81.

Cudic P. Complextion of peptidoglican intermedíates by the lipoglycodepsipeptide antibiotic ramoplanin: minimal strutural requeriments for

intermolecular complexion and fibril formation. Proc Nat Acad Aci USA 2002;99(11):7384-9.
Damaso D. Glicopéptidos. Antibacterianos. Ed. Marketing Pharm, S.A, 1991;465-77.
Gray JW. Experience of vancomycin-resistant enterococci in a children´s hospital. J Hosp Infection 2000;45(1):11-8.
Guglielmo J, Jacobs R. Agentes Antiinfecciosos Quimioterápicos e Antibióticos. Diagnóstico & Tratamiento 2001, Ed. Atheneu São Paulo 2001, 1431-73.
Hannki H. Combinations effect teicoplanin and several antibiotics against hetero-VRSA and VRSA. Kansenshogaku Zasshi 1999;73(10):1048-53.
Hegde S, Reyes N, Wiens T, Vanasse N, Skinner R, Mc Cullough y col.Pharmacodymnamics Telavancin(TD-6424), a novel bactericidal agent, against Grampositive bacteria. Antimicrob Agents Chemoter 2004;48(8):3043-3050.
Higgings D, Chang R, Debabov D, Leung J, Wu T, Krause K col. Telavancina, a multifuntional ligoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and celll menbrane integrity in meticillin-resistant staphylococus aureus. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2005;49(3):1127-34.
Kline MW, Mason EO. Staphylococcus aureus resistente a meticillina: perspeptiva pediátrica. Cli Ped Nort Am 1988;3: 663-71.
Lefort A. Antienterococcal antibiotic. Med Clin North Am 2000;84(6): 1471-95.
Lo MC. A new structure for the substrate-binding antibiotic ramoplanin. J AM Chem Soc 2001;123(35):8640-1.
Leone M. Glycopeptides. Ann Fr Anesth Reanim 2000;19(3):177-87.
López P. Effycacy of teicoplanin-gentamicin given once a day on yhe basis of pharmacokinetics in humans for treatment on enterococcal experimental endocarditis. Antimicrob Agents Chemoter 2001;45(5): 1387-93.
McGeneer AJ. Vancomycin-resistant enterococci. Semin Resp Infect 2000;15(4):214-26.
MD Consult Core Collection. Disponible en: www.mdconsult.com
Méndez-Alovarez S. Glycopeptide resistance in enterococci. Int Microb 2000;3(2):71-76.
Neuman M. Antibactterici Antimicotici e Antivirali Sicurezza e tollerabilita. Rafaello Cortina Ed. Milano 1989;vol3; 184-5.
Neuman M. Glicopeptidi e lipopeptidi. Vademecum. Degli Antibiotici ed Agenti Chemioterapici Anti-infettivi Ed. Sigma-Tau- Roma 1994;344-51.
Noskin GA. In vitro activities of linezolid against important Gram-positive bacterial pathogens including vancomycin-resistant enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1999;43(8):2059-62.
Paradisi F. Antistaphylicoccal (MSSA, MRSA, MSSE, MRSE) antibiotic. Med Clin North Am 2001;85(1):1-17.

Sander H. Antibacteriano. Rev Chi. Infectol 2002;19(1):14-21.
Schecheter M, Marangoni DV, Paulino de Carvalho. Antimicrobianos. Doenças infecciosas: conducta diagnóstica e terapéutica. Ed. Guanabara Koogan 2da ed. RJ, 1998, Pág. 4- 73.
Silva SH, Pires Pereira, CA. Atualizaçaao em Antimicrobianos. Actualizaçao terapéutica. 2001, Ed. Artes Médicas, São Paulo , 314-16.
Sweetman SC ed. Martindale. The complete drug reference. 33th ed. London: The Bath Press, 2002:110-270.
Von Gottberg A. Emergencing glycopeptide resistance in Gram-positive organisms. S Afr Med 2000;90(11):1108-9.
Wilson AP. Clinical farmacokinetics of teicoplanin. Clin Pharmacokinet 2000;39(3):167-83.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

15. IMIDAZOLES

RECUENTO HISTÓRICO

A finales de la década de 1950, los laboratorios franceses Rhõne-Poulenc sintetizaron un producto que originalmente fue utilizado para combatir las infecciones provocadas por *Trichomonas vaginalis*. Poco después se comprobó su efectividad frente a *Giardia lamblia* y *Entoamoeba histolytica*.

En el año 1962, de forma fortuita, fue comprobada su efectividad frente a las bacterias anaerobias. El Dr. Shinn, cirujano maxilofacial, reportó una paciente portadora de una angina de Vincent, que había mejorado obstensiblemente en el curso de un tratamiento con metronidazol, recibido por una *Trichomoniasis vaginal*. Posteriores estudios realizados por él, comprobaron su efectividad en la gingivitis ulcerosa aguda.

CLASIFICACIÓN QUÍMICA

Oral	***Parenteral***
Metronidazol	Metronidazol
Ornidazol	Ornidazol
Tinidazol	
Nimorazol	
Secnidazol	
Benzonidasol	

ESTRUCTURA QUÍMICA

Los nitroimidazoles constituyen un grupo de compuestos heterocíclicos sintéticos, relacionados con los nitrofuranos.

El metronidazol es un derivado 5-nitroimidazólico, que corresponde al 1,2 hidroxietil-2-metil-5-nitroimidazol.

MECANISMO DE ACCIÓN

La penetración celular por difusión pasiva, es el primer paso que se realiza, tanto en bacterias aerobias como anaerobias.

Sólo en las bacterias anaerobias existe una posterior activación, disminuyendo la concentración del fármaco y aumentando el gradiente de concentración transmembrana, estimulando la mayor captación del fármaco y provocando acúmulo de derivados activados intracelulares.

A posteriori, el grupo nitro es reducido hasta su derivado amino, formando radicales libres tóxicos.

Se desconocen los mecanismos que intervienen en la acción citotóxica, pero se supone que los productos tóxicos se ligan con el ADN y lo lesionan.

ESPECTRO DE ACCIÓN

Efectivos contra protozoos anaerobios; *Trichomonas vaginales, Entoamoeba histolytica, Giardia lamblia* y *Balamtidium coli.*

Poseen una fuerte acción bactericida contra las bacterias anaerobias *Peptococcus, Peptostreptococcus, Vellonella, Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium, Propionibacterium, Bifidobacterium, Actinomyces, Eubacterium, Borrelia* y *Arachnia.*

También se ha demostrado efectividad frente a *Gardnerella vaginalis, Campylobacter fetus* y *Helicobacter pylori.*

MECANISMOS DE RESISTENCIA

La resistencia que aparece en los microorganismos anaerobios parece corresponder con una disminución de su capacidad para reducir el grupo nitro.

La resistencia no ha podido ser transferida, por lo que la alteración debe ser cromosómica.

DIFUSIÓN Y EXCRECIÓN

Su distribución en abscesos cerebrales, hepáticos, renales y empiemas pleurales es excelente.

Atraviesan la barrera hematoencefálica, tanto en meninges sanas como inflamadas, alcanzando concentraciones terapéuticas en el SNC.

Alcanzan niveles significativos en saliva, encía y hueso alveolar.

Se difunden de forma efectiva en el líquido seminal y secreciones vaginales.

Atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la leche materna en concentraciones similares a las plasmáticas.

Se obtienen buenas concentraciones en piel, hueso, bilis y parénquima pulmonar.

Después de una metabolización hepática, su eliminación es fundamentalmente renal. Pequeñas cantidades (5-15 %) son eliminadas por las heces, bilis, saliva y leche.

Algunos parámetros farmacocinéticos de los imidazoles más usados

Imidazol	**Concentración máxima [(mg/L)/t]**	**Dosis y vía**	**Vida media (h)**	**Enlace a proteínas (%)**	**Excreción renal (%)**
Benznidazol	2,54/3 - 4 h	100 mg (oral)	10,5 - 13,6	44	
Metronidazol	5 - 10/ 1 - 2 h	250 mg (oral)	8		60 - 80
Ornidazol	30/2 h	1,5 g (oral)	12 - 14	<15	63
Secnidazol			20	15	
Tinidazol	40/2 h	2 g (oral)	12 - 14	12	37

EFECTOS ADVERSOS

Sus principales efectos adversos son las manifestaciones gastrointestinales; náuseas, vómitos, epigastralgia, lengua saburral, sabor metálico en la boca, gusto amargo, glositis.

Por reportes de leucopenia se recomienda el seguimiento hematológico durante su uso.

Con menos frecuencia y en tratamientos prolongados o altas dosis pueden aparecer: neuropatía periférica, convulsiones y encefalopatías.

La ingestión de alcohol concomitante con el tratamiento puede provocar el efecto Antabuse, apareciendo de forma súbita enrojecimiento y sensación de calor en la cara y parte superior del tórax, con cefalea, mareo, dolor torácico con hiper o hipotensión, este cuadro dura unos minutos y cede espontáneamente.

Por tal razón se recomienda no ingerir bebidas alcohólicas hasta cinco días después de suspendido el tratamiento.

En altas dosis o tiempo prolongado de aplicación es carcinogénico en animales, sin embargo, no hay datos para afirmar que exista riesgo de cáncer para los seres humanos cuando reciben dosis terapéuticas.

Se ha utilizado en distintos estadíos del embarazo sin la aparición de efectos adversos (teratogénicos). No obstante, se recomienda no administrarlo durante el primer trimestre del embarazo.

APLICACIONES CLÍNICAS

Sus principales indicaciones son en las sepsis por gérmenes anaerobios, las cuales son generalmente polimicrobianas, por tal razón deben combinarse con betalactámicos o aminoglucósidos.

- Sepsis intraabdominal (peritonitis)
- Sepsis ginecoobstétrica (inflamación pélvica, endometritis, sepsis puerperal, abscesos tuboováricos, etc)

– Sepsis bucal (gingivitis, flemones, alveolitis, pulpitis, etc)
– Abscesos a cualquier nivel (SNC, hepático, renal, pulmonar, etc.)
– Gangrena gaseosa
– Empiemas
– Infecciones oseas
– Infecciones biliares
– Angina de Vincent, otitis media y sinusitis
– Pie diabético
– Profilaxis quirúrgica en cirugía colónica
– Están indicados, además, en las enfermedades provocadas por protozoarios (giardiasis, amebiasis y trichomoniasis)
– Han sido utilizados ampliamente para combatir el *H. pylori*, formando parte de distintos esquemas de tratamiento de la úlcera péptica
–En dosis única de 2 g se ha utilizado en la vaginosis por *G. vaginalis* y *T. vaginalis*
– Es un medicamento de elección en la colitis pseudomembranosa causada por el *C. difficile*
– El benznidazol está indicado en la enfermedad de Chagas

DOSIFICACIÓN

Imidazol	**Adultos**	**Niños**
Benznidazol	5 - 7 mg/kg/día/12 h por 60 días (oral) (enfermedad de Chagas)	10 mg/kg/día /12 h por 60 días (oral)
Metronidazol	500 - 750 mg/8 h (oral) 30 mg/kg/día/8 h (IV) 2 g monodosis (oral) - protozoos	20-30 mg/kg /día/8 h (oral)
Ornidazol	500 mg/12 h (oral) 1 g/24 h (IV) 2 g monodosis (oral) - protozoos	20 mg/kg/ día/12 h (oral)

continuación

Secnidazol	2 g monodosis (oral)	30 mg/kg/día (oral)
Tinidazol	0,5 - 1 g/día/12 - 24 h (oral) 800 mg /24 h (IV)	50 - 60 mg/kg/ día (oral)

BIBLIOGRAFÍA

Burattini MN, Turcato G. Doença de Chagas. Actualizacão Terapéutica 2001. 20 ediçao, Ed. Artes Médicas 2001; 283- 85.

Cammmarota G. Three-day antibiotic therapy with azitrhomycin and tinidazole plus lansoprezole or pantoprezole to cure Helicobacter pylori infection: a pilot study. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11(3):247-50.

Cancado JR. Long term evaluation of etiological treatment of chagas disease with benzonidazol. Rev Int Med Trop Sao Paulo 2002;44(1):29-37.

Damaso D. Quimioterapicos IV. Imidazoles. Metronidazol. Antibacterianos. Ed. Marketting Pharm SA. 1990;595-607.

Eholie SP, Boni N, Aoussi E, Konan A, Orega M, Koffi Adonis L, Ba Zeze V, Bissagnene E. Neurosurgical complicxations of purulent meningitis in the tropical zone. Neurochirurgie 1999;45(3):218-24.

Eschenbach D. Bacterial vaginosis cure rates were similar with clindamycin vaginal for 3 days and oral metronidazole for 7 days. Evidence-based Obstetrics & Gynecology 2001;3(2):86-87.

Ever H, rohde J, verspohl J, ryll M, Amtsberg G. Investigations into the occurrence and the antibiotic susceptibility of Gram negative anaerobes of the genera Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas and Fusobacterium in specimens obtained from diseased animals]. Berl Munch Tierarztl Wochenschr. 1998 Oct;111(10):379-86.

Frienderberg F. Intravenous metronidazole for the treatment of Clostridium difficile colitis. Dis Colon Rectum 2001;44(8):1176-80.

Gardo S. Bacterial vaginosis.Orv Hetil. 1998 Jun 7;139(23):1403-8. Review. Hungarian.

Gorenek L. The diagnosis and treatment of Clostridium difficile in antibiotic-associated. Hepatogastroenterology 1999;46(25):343-6

Haggoud A. Prevalence and characteristic of nim genes encodin 5-nitroimidazole resistance among Bacteroides strain isolated in Morocco. Microb Drug Resit 2001;7(2):177-81.

Hughes MA. Amebic liver abscess. Infect Dis Clin Nort Am 2000;14(3): 565-82.

Jiménez JC. Haemoglobin concentrations and infection by Giardia intestinalis children : effect of treatment with secnidazole. Ann trop Med Parasitol 1999;93(8):823-7.

Kargul B. The antibacterial effects of ornidazole on primary molars with

infected. Chemotherapy 2001;47(3):203-7.
MD Consult Core Collection. Disponible en: www.mdconsult.com
Mittelkotter U. Perioperative antimicrobial prophylaxis for colonic surgery: present status in Germany. A prospective multicenter study with and without Metronidazole. Zentrlbl Chir 2001;126(10):799.
Nau , Behnke-Mursch J. Diagnosis and treatment of brain abscesses. Ther Umsch 1999;56(11):659-63.
Neuman M. Effetti indesiderati dovuti a tosscita diretta:tossita locale e tossita sistemica. Antibacterrici Antimicotici e Antivirali. Sicurezza e tollerabilita. Vol 1. Milano: Ed. Raffaello Cortina 1989:23.
Neuman M. Nitroimidazoli.. Vademecum Degli Antibiotici. Ed. Sigma-tau Roma,1994;377-85.
Qureshi H. Secnidazole response in amoebasis and giardiasis. East Mediter health 1999;5(2):389-90.
Rao PS. In vitro susceptibility testing of nonsporing anaerobes to ten antimicrobial. Indian J Pathol Microbiol 2000;43(3):281-4.
Rodríguez Coura. A critical review on Chagas disease chemotherapy. Mem Inst Oswaldo Cruz 2002;97(1):3-24.
Scully BE. Metronidazol. Actualización sobre antibióticos II. Clin Med Nort 1988;3:653-63
Simoes JA. Bactericin susdceptibility of Gardnerella vaginalis and its relationship to biotype, genotype and metronidazole susceotibility. Am J Obstet Gynecol 2001;185(5):1186-90.
Sobel JD. Tinidazole therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis. Clin Infect Dis 2001;33(8):134-6.
Sweetman SC ed. Martindale. The complete drug reference. 33th edition. London: The Bath Press, 2002:110-270.
Vukobrat-Bijedic z, Lacevic N, Bratovic I, Gribajcevic M, Gogov B, radovic S. Effect of pantoprazole, amoxicillin and metronidazole treatment on the level of H. pylori eradication and the histological image of antral gastritis in patients with duodenal ulcer. Med Arh. 2000;54(1):21-4. Serbo-Croatían (Roman).
Van der Wouden. Mechanism and clinical significance of metronidazole resistance in Helicobacter. Scand J Gastroenterol Suppl 2001;234:10-4
Webster LT, Tracy JW. Fármacos usados en la quimoterapia de infecciones causadas por protozoos. En: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Barcelona: Ed. McGraw-Hill Interamericana 1996: 1058-60.

16. NUEVOS ANTIMICROBIANOS. ASPECTOS GENERALES

La situación de la resistencia bacteriana a los antibióticos existentes, se ha convertido en una preocupación importante del mundo científico actual.

El contacto repetitivo de las bacterias con los antimicrobianos provoca una respuesta defensiva de las mismas, creando, por distintas vías, mecanismos de resistencia.

Uno de los mecanismos más conocidos y más frecuentes en el fenómeno de la resistencia bacteriana es la producción por parte de las bacterias de sustancias (enzimas) que son capaces de inactivar los antibióticos.

Ya desde 1940 Abraham A.P. y Chain E., científicos que participaron en el aislamiento de la penicilina, habían identificado las penicilinasas, cuatro años después Kirby comprobó que eran la causa principal de la resistencia de los *Staphyilococos aureus* a la penicilina, germen que se convirtió, a mediados de la década del 50, en una verdadera pesadilla por su alta incidencia en la sepsis intrahospitalaria.

Otro mecanismo, antaño menos importante por su incidencia, pero que en los últimos años ha venido alcanzando una importancia relevante, es el fenómeno de las mutaciones.

El caso específico de *S. pneumoniae* es uno de los más preocupantes, ya que ha dejado de ser la bacteria con alta sensibilidad a la penicilina, para convertirse en un germen multirresistente, debido específicamente a una mutación que provoca cambios en las proteínas fijadoras de penicilinas (PFP), lugar de acción de estas últimas.

Estos mecanismos mencionados y otros, como la impermeabilidad de la pared bacteriana, han ido creando un creciente número de bacterias resistentes y multirresistentes, frente a las cuales el médico actual en su lucha diaria contra las enfermedades infecciosas se ve un tanto desarmado, llegando al extremo de enfrentarse a sepsis provocadas por gérmenes resistentes a todos los antibióticos del arsenal de hoy en día.

A pesar de que en este fenómeno de resistencia están involucradas todas las bacterias, existen algunas especies que están sobresaliendo preocupantemente, como es el caso de *Streptococcus pneumoniae, S. Aureus, S. epidermiditis,* enterococos, pseudomonas, klebsiellas *y Enterobacter,* llegando al punto de que el arsenal para combatir las cepas de neumococo penicilina resistente, estafilococo meticilina resistente y enteroco vancomicina resistente se ha reducido cada vez más.

Durante los últimos 20 años parece haber existido un desfasaje entre el acelerado ritmo de ascenso de la resistencia bacteriana y la aparición de nuevos antimicrobianos .

No obstante, en estos últimos años todo parece indicar que estamos asistiendo a un despertar de los laboratorios de investigación y la industria farmacéutica, pues la aparición de nuevas familias de antimicrobianos, así como la tranformación de otras ya existentes, nos abre un campo de esperanzas en la lucha contra las enfermedades infecciosas, que son hoy la principal causa de muerte del planeta, provocando un tercio del total de muertes anuales a nivel mundial.

CETÓLIDOS

Telitromicina, RU- 64004, RU-57708, RU62306, RU-66647, HMR-3647, ABT-773.

Son derivados semisintéticos de macrólidos de 14 átomos (eritromicina A), con un grupo ceto en posición 3 reemplazando a la cladinona.

Actúan inhibiendo la síntesis proteica a nivel ribosomal, específicamente, bloqueando la elongación proteica por inhibición de la peptidil-transferasa.

Son utilizados por vía oral con buena biodisponibilidad y excelente efectividad frente a neumococos (incluyendo penicilina resistente, macrólidos resistentes y multirresistentes) *H. Influenzae, M. Catarrhalis,* clamidias, legionelas, micoplasmas y anaerobios, exceptuando *B. fragilis.*

Su evaluación in vitro e in vivo contempla a los cetólidos como antibióticos excelentes en el tratamiento de las neumonías por neumococos, tanto sensibles como resistentes a la penicilina, así como los multirresistentes.

La telitromicina fue aprobada recientemente por la FDA para su uso en la neumonía de la comunidad, en la enfermedad obstructiva crónica y en la sinusitis.

Por su excelente penetración intracelular son efectivos en la sepsis causadas por gérmenes intracelulares (clamidias, legionelas, micoplasmas) y tienen buen efecto frente a *H. influenzae*.

Dosis recomendada:

800 mg monodosis diaria, de 5 - 10 días (oral).

OXAZOLIDINONAS

Linezolid (Zyvox), Eperezolid, Ranbezolid, DUP-105, DPU-721, E-3556, E-3656, E-2509, S-6123, XA-043, PNU-177553, RWJ-334181, AZD-2563, VCR-3808.

El progreso de esta familia comenzó en 1987; inicialmente, los laboratorios El du Pont sintetizaron dos moléculas bicíclicas, pero por su toxicidad abandonaron su desarrollo. Posteriormente, los laboratorios Pharmacia-Upjohn sintetizaron dos nuevos compuestos con escasa toxicidad, que resultaron ser el linezolid y el eperezolid. Otros compuestos se encuentran en estudio.

Estos antimicrobianos sintéticos, están formados por distintas moléculas sin relación química, pero con igual mecanismo de acción, el cual consiste en impedir la síntesis proteica, a nivel de la subunidad 70s, complejo de iniciación (inhibe la iniciación de la síntesis), sin resistencia cruzada con los otros antibióticos que actúan a ese nivel.

El linezolid, que ha sido el más estudiado y utilizado, tiene una excelente biodisponibilidad oral (aproximadamente del 100 %) y parenteral, con una vida media de 5 horas. Es rápidamente absorbido después de su administración oral. El pico de concentración plasmática, después de su ingestión,

se alcanza entre la primera y segunda hora. Su unión a las proteínas es del 31 %, con un volumen de distribución de 0,6 L/kg.

Presenta buena difusión en sudor, saliva, músculo, tejidos blandos y aparato respiratorio. Su difusión ósea es del 60 % y la del LCR es del 70 %.

Su metabolismo y excreción es 60 % hepático, 30 % renal y 10 % por las heces.

No se necesita ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal y hepática moderada.

Tiene efecto postantibiótico de 3-4 horas, frente a estafilococos y estreptococos.

Su espectro incluye: cocos grampositivos, incluso los resistentes, (neumococo penicilina resistente, enterococo vancomicina resistente, estafilococo meticilina resitente) y anaerobios, incluyendo *B. fragilis, C. perfringes, Flavobacterium, Peptococcus, Peptostreptoccus, Prevotella* y también, cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente.

Su efectividad frente a enterobacterias, pseudomonas, clamidias y micoplasmas es nula, siendo moderada frente a *H. influenzae, M. Catarrhalis* y *Legionella.*

Han sido reportadas cepas de *E. faecium, E. faecalis, S. epidermidis* y *Streptococcus oralis* linezolid resistentes.

Es bien tolerado. Su efecto adverso más importante es la mielosupresión (trombocitopenia y anemia), por lo que deben realizarse controles hematológicos semanales; este efecto desaparece con la suspensión del medicamento. También han sido reportadas diarreas, vómitos, cefalea, rash y menos frecuentemente: colitis pseudomembranosa, hipertensión arterial, fibrilación auricular y neuropatía.

No se aconseja su utilización durante el embarazo y la lactancia.

Dosis recomendadas:

Adultos: 600 mg/12 h (oral-IV)

Niños: 10 mg/kg/8 h (oral-IV)

Tiempo de administración intravenosa: entre 30 min y 2 h.

ESTREPTÓGRAMINAS

Synercid o sinergistina (quinupristina/dalfopristina), RPR-106972.

En 1953, a partir de una muestra de suelo, fue aislado un nuevo *Streptomyces (graminofaciens),* el cual era capaz de producir un grupo de sustancias antibióticas, que fueron nombradas estreptograminas: micamicina, pristinamicina, vernamicina y virginamicina.

En los últimos años se desarrolló una investigación sobre un derivado semisintético de esta familia, una asociación de quinupristina-dalfopristina, el cual, por su potente efecto sobre cocos grampositivos (específicamente los multirresistentes) fue aprobado por la FDA en 1999.

El mecanismo de acción de este antimicrobiano de uso parenteral, se lleva a cabo a nivel ribosomal, donde inhibe la síntesis proteica.

La aparición de resistencia frente a este compuesto es rara, no obstante, se ha descrito disminución de la afinidad de la quinupristina por el locus ribosómico, al cual se une para realizar su acción.

Recientemente se han descrito dos nuevos mecanismos de resistencia presentes en el *E. faecium;* uno, a través de una acetiltransferasa, y otro provocado por el bombeo activo bacteriano.

Algunos estudios han culpado al elevado uso de la virginiamicina en la alimentación avícola como responsable de la naciente resistencia a este compuesto.

No obstante, presenta excelente efectividad sobre cepas de neumococo penicilina resistente, eritromicina resistente y multirresistente, estafilococo meticilina resistente y enterococo vancomicina resistente (excepto *E. faecalis*).

Dosis: 7,5 mg/kg/8-12 h (IV)

EVERNINOMICINAS

Ziracin.

Son antibióticos oligosacáridos parenterales, obtenidos de la *Micromonospora carbonacea,* de estructura bien determinada, pero que se desconoce su mecanismo de acción.

Presenta excelente actividad frente a cocos grampositivos, incluyendo las cepas de neumococo penicilina resistente, estafilococo meticilina resistente y enterococo vancomicina resitente. Por su buena penetración intracelular, muestra una acción potente contra legionelas, clamidias y micoplasmas.

Dosis: 60 - 120 mg/kg/día/12 h (IV).

Por los resultados del balance eficacia/seguridad en la fase 2-3 de la investigación clínica, la Shering-Plough suspendió el desarrollo de este medicamento, por no contar con datos suficientes de eficacia y seguridad, pero algunos investigadores han continuado investigándolo.

BIBLIOGRAFÍA

Awent PW. Linezolid: Its role in the treatment of Gram positive drug resistant bacterial infections. Am Fam Physician 2002;65(4):663-70.

Bauer T. Streptococcus pneumoniae conmunity-acquired pneumonia. How important is drug resistance?. Med Clin Norty Am 2001;85(6): 1367-79.

Bearden DT. Telithromycin: an oral ketolide for respiratory infection. Pharmacotherapy 2001;21(10):1204-22.

Bailey EM. Linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal peritonotis. Am J Kidney 2001;38(4):1-3.

Birnbauer D. The new antibiotics. Emerg Med Clin Nort Am 2000;18(4): 671-708.

Bradley SS. Oral and new antibiotics for pediatric pneumonia. Semin Resp Infect 2002;17(1):57-64.

Bronson JJ. Quinolone, everninomycin, glycylcyclines, carbapenem, lipopeptide and cephem antibacterials in clinical develoment. Curr Med Chem 2001;8(14):1775-93.

Bruss JB, Fleishaker DL, Naberhuis-Stehouwer S, et al. Linezolid vs cefadroxil in the treatment of skin and skin structure infections in children . Pediatr Res 2002;51;274A.

Bryskier A. Ketolides-Telilhromycin an example of a new class of antimicrobial agents. Clin Microbiol Infect 2000;6(12):661-9.

Chadwick PR. Glycopentide resistance in Staphylococcus aureus. J Infect 2000;40(3):211-7.

Chu M, Mierzwa R, Jenkins J, Chan TM, Das P, Pramanik B, Patel M, Gullo V. Isolation and characterization of novel oligosaccharides related to Ziracin. J Nat Prod. 2002 Nov;65(11):1588-93.

Clemett D. Linezolid. Drugs 2000;59(4):815-27.

Cunha BA. Antibiotic therapy . Part II. Introduction. Med Clin Nort Am 2001;85(1):XI-XVI

Damaso D. Betalactaminas. Inhibidores de batalactamasas y sus asociaciones con diversas penicilinas. Ed. Marketing Pharm, S.A. Madrid,1990, 233-295.

Dailey CF. Efficacy of linezolid in treatment of experimental endocarditis caused by meticillin-resistant Staphylococcus aureus. Microbiol Agents Chemother 2001;45(8):2304-8.

Ednie LM, rattan A, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antianaerobe activity of RBX 7644 (Ranbezolid) a new oxazolidinone, compared with those of eight other agents. Antimicrol Agent Che 2003;47(3):1143-7.

Evrard-Todeschin N. Conformations in solution and bound to bacterial ribosome of Ketolide, HMR3647 (telithromycin) and RU72366: a new class of highly potent antibacterials . Bioorg Med Cherm 2000;8(7): 1579-97.

Garrignes B. Synercid emergeng prescription progarm. The French experence. Presse Med 2002;31(7):297-301.

Harrison CJ. Quinupristin-dalfopristin. Semin Pediatr infect Dis 2001;12(3): 200-10.

Harwell JL. The drug-resistant pneumococcus: clinical relevance, therapy and prevention. Chest 2000;117(2):530-41.

Hidai H. Antibiotics TAZ/PIPC, Synercid, Linezolid, everninomicin. Nippon Rinsho 2001;59(4):785-9.

Hoelman DB, Lin G, Ednie LM, Rattan A, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antipneumococcal and antistaphylococcal activities of Ranbezolid (RBX 7644), a new oxazolidinone, comzRev Med Gral Integ 1997;13 (2):166-169.

Nagashima S, Niwa M, Nishiki K, Hosoya T, Hishida A, Uematsu T. Effects of SCH27899 (Ziracin), an oligosaccharide everninomicin antibiotic, on urate kinetics in humans. Eur J Clin Pharmacol. 2004 Jun;60(4): 255-64.

Parry M. F. Penicilinas. Actualización sobre antibióticos. Clin Med Nort 1987;6:1158-1189.

Pavan B. Synercid aventis. Curr Opin 2001;1(2):173-80.

Physicians' Desk Reference. 58 Ed. Montvale: Thomson PDR, 2004.

Regnier B. Introduction of Synercid. Presse Med 2001;30(35PT2):IV.

Santos M. Papel de los nuevos antibióticos en neumonía. Neumonía. Una enfermedad del siglo XXI. Ed. Abbot laboratories, Madrid, 1999: 215-36.

Schulin T. Activities of the oxazolidinones: linezolid and eperezolid in experimental intra-abdominal abscess due to Enterococcus faecalis or vancomyccin-resitant Enterococcus faecium. Antimicrob Agent 199;43(12):2873-6.

Sweetman SC ed. Martindale. The complete drug reference. 33th edition. London: The Bath Press, 2002:110-270.

Terakubo S. Antimicrobial activity of everninomicin against clinical isolates

of Enterococcus sp. Staphylococcus sp. Streptococcus sp tested by Etest. J Infect Chemother 2001:7(4):263-6.
White RL. Antibiotic resistance: where do Ketolides Fit? Pharmacotherapy 2002;22(1pta) 188-298; discusssion 308-328.
Wu YS. Recent developments on Ketolides and macrolides. Curr Med Chem 2001-8(14):1727-58.
Yassin HM. Telithromycin: a new ketolide antimicrobial for treatment of respiratory infection. Experty Opin Investig Drugs 2001;10(2):353-67.
Zhanel GG. Ketolide: focus on respiratory tract infections. Drug 2001;61(4): 443-98.

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

17. ANTIMICROBIANOS FUTURISTAS

BACTERIÓFAGOS

En 1917, Felix d´Herelle, del Instituto Pasteur, en Francia, bautizó con este nombre a los microorganismos que fagocitan bacterias, considerándolos entre las formas de vida más simples que existen en el planeta. Están compuestos por una cabeza conteniendo ADN, rodeada por una envoltura proteica y una cola similar a las patas de una araña. Se reproducen solamente en células procariontes.

Los fagos (derivado de la palabra griega phagein, que significa comer), como también son conocidos los bacteriófagos, se clasifican en dos grupos: virulentos y temporados.

Estos microorganismos son virus que infectan solo bacterias, y lo hacen fijándose a la pared de la misma a través de espinas caudales; una enzima vírica abre un surco hasta el citoplasma y con ayuda de las fibras caudales y mediante una contracción de la cola, inyecta el ADN en la bacteria. Por carecer de mecanismos reproductivos aprovechan los de las bacterias para producir sus propias proteínas, las cuales necesitan para la replicación de su genoma, formación de su capside y tallo, así como finalmente, la producción de viriones maduros. En el caso de los virulentos, a los 25 minutos, cientos de nuevos bacteriófagos hacen estallar la bacteria (ciclo lítico).

Los fagos temporados pueden seguir la misma vía que los virulentos, pero pueden convivir como prófagos dentro de la bacteria, incidiendo en el genoma bacteriano e insertando su ADN a la misma, integrando en el genoma viral el genoma bacteriano, y solo replicándose si se replica el cromosoma del huésped. Así se mantiene a través de infinidad de generaciones, pues las funciones para la vía lítica están reprimidas, conservándose así de forma latente (ciclo lisogénico), hasta que algún disturbio ambiental induzca la señal para que el ADN se escinda y se reactiven las funciones líticas.

Este tipo de terapia ha sido utilizada desde hace más de 40 años en la antigua URSS, especialmente en la actual República de Georgia, pero nunca fueron estudiadas profundamente en occidente, ya que la disponibilidad de una variada y potente gama de antimicrobianos se consideraba suficiente para enfrentar las sepsis, pero hoy los crecientes niveles de resistencia bacteriana han estimulado el estudio de la fagoterapia como una de las formas de enfrentar este fenómeno.

Algunos investigadores han obtenido algunos resultados alentadores; el Dr Paul Gulig, de la Universidad de la Florida, informó en la 100 Reunión General de la Sociedad Americana de Microbiología del año 2000, sus resultados positivos en el tratamiento de infecciones por *Vibrio vulnicus* en un modelo experimental de ratones. También el equipo del Dr Vicent Fichetti, de la Universidad de Rockefeller, en Nueva York, ha utilizado las enzimas de los bacteriófagos para combatir infecciones faríngeas por estreptococos del grupo A, asegurando que cada tipo de bacteria tiene un fago correspondiente que la infecta, lo cual evita destrucción de otras cepas bacterianas que son beneficiosas para el organismo. Esta es una de las ventajas planteada sobre los antibióticos.

La Dra Elizabeth Kutter, directora de investigaciones de bacteriófagos del Evergreen State College, Olympia, Washington, señala que en Georgia, este tipo de terapia aplicada a los pacientes con pie diabético evita un número importante de amputaciones de miembro.

La propia Dra Kutter y otros investigadores consideran que la fagoterapia es la mayor esperanza contra la resistencia bacteriana a los antimicrobianos.

BACTERIOCINAS

Son sustancias proteicas con actividad antimicrobiana potente, producidas por distintas especies bacterianas (probióticos) que otorgan resistencia contra la invasión de microorganismos patógenos. Estas sustancias están presentes fundamentalmente

en especies intestinales, llamadas bacterias ácido lácticas (BAL) por producir ácido láctico y la mayoría se incluyen en los géneros: lactobacilos y bifidobacterias. Son ampliamente utilizadas en la industria alimenticia para inhibir el crecimiento de microorganismos degradadores de alimentos o de patógenos como: *Klebsiella, Salmonella, Yersinia, Staphylococcus, Clostridium* y *Lysteria.*

Las bacteriocinas (bacteriocin-like) han sido clasificadas según sus características bioquímicas en:

Clase I (lantibióticos): son péptidos pequeños activos a nivel de membran; representativo de este grupo es la nisina, que es la bacteriocina mejor estudiada y aprobada por la FDA. Se utiliza en la producción de alimentos lácteos para prevenir su descomposición provocada por bacterias grampositivas *(Clostridium, Staphylococcus, Bacillus* y *Lysteria)*

Clase II (no lantibióticos): son de peso molecular variable, encontrándose tres subclases:

Clase IIa: son activos contra *Lysteria* (pediocina PA-1 y sakacina P)

Clase IIb: son complejos de poración (lactoccina G y plantaricinas EF y JK).

Clase IIc: péptidos termoestables (divergicina A y acidocina B).

Clase III: péptidos grandes (helveticinas J y V, acidofilicina A y lactacinas A y B).

Actúan destruyendo la integridad de la membrana citoplasmática bacteriana, a través de la formación de poros, provocando la salida de compuestos (aniones, cationes, ATP, aminoacidos) o alterando la fuerza motriz de protones, necesarios para la producción de energía y síntesis proteica o de ácidos nucleicos.

Cada día son descubiertas nuevas bacteriocinas y son ampliados sus beneficios en los procesos infecciosos. Es conocida su efectividad en las diarreas infantiles nosocomiales, las cuales son en su mayoría de etiología viral (rotavirus) y en ocasiones reciben terapia antimicrobiana.

Szajewska mostró que el uso de lactobacillus GG puede hacer decrecer la adquición de diarrea.

Los probióticos, han demostrado también efectividad, tanto los lactobacillus GG como el *Saccharomyces boullardi* en la diarrea del viajero.

Estudios realizados en consumidores de yogurt han encontrado que eso pudiera prevenir tanto infecciones urinarias como vaginosis, bacterianas y micóticas (cándidas).

Otras sustancias similares a las bacteriocinas son producidas por la microbiota de la orofaringe (estreptococos) siendo capaces de inhibir el crecimiento de gérmenes productores de infecciones respiratorias y de otitis media en particular.

Hatakka y col. encontraron una disminución de estas afecciones en niños tratados con lactobacillus GG en la leche, comparados con placebos. Otro estudio realizado utilizando un spray conteniendo 5 cepas de alfa-estreptococos con actividad inhibitoria contra patógenos de otitis media, reportó disminución de dichos eventos comparados con placebo.

Por otra parte, Heikkila MP y col. encontraron bacterias comensales en la leche materna (lactobacillus, lactococcus, staphylococcus, estreptococcus, etc.) con capacidad inhibitoria sobre *Staphylococcus aureus,* lo que pudiera usarse como bacterioterapia para prevenir la infección neonatal e infección de la leche materna causada por este germen. Estos estudios dan una idea de que este tipo de terapia pudiera ser incorporada en un futuro en el arsenal de los antimicrobianos.

PÉPTIDOS CATIÓNICOS ANTIMICROBIANOS

Las superficies epiteliales de los mamíferos presentan una serie de mecanismos defensivos que las mantienen libres de infecciones, incluso en las expuestas regularmente a ataques microbianos.

Se ha podido identificar en las células epiteliales y en las células que intervienen en la defensa orgánica (leucocitos, linfocitos), una series de péptidos catiónicos de 20-40 amianoácidos, sintetizados en los ribosomas de las células

eucariotas y procariotas, que poseen potente actividad antimicrobiana, siendo capaces de combatir un amplio número de patógenos: bacterias, hongos, protozoos y virus.

Son conocidas en la actualidad 800 secuencias de estos péptidos, tanto en el reino animal como en el vegetal, que según su estructura han sido categorizados en seis grandes grupos, teniendo en cuenta su contenido de ciertos aminoácidos (prolina, cisteína), la presencia de puentes disulfuro y aquellos con región anfifílica en su molécula con estructura helicoidal. Esta variedad de estructuras se presenta incluso dentro de una misma especie.

A pesar de que no está del todo claro como es que actúan para provocar la muerte bacteriana, se considera que muchos de ellos lo hacen provocando alteración de la permeabilidad de la membrana bacteriana, que acarrrea un intercambio libre de iones intra y extracelulares. También se sabe que actúan en la opsonización favoreciendo la fagocitocis.

Los estudios actuales sobre los péptidos antimicrobianos están ampliando los conocimientos sobre la inmunidad innata, los mecanismos inflamatorios tisulares y la patogénesis de ciertas enfermedades genéticas. Déficit de estos péptidos catiónicos ponen en evidencia patologías con síntomas severos: alergia atópica y enfermedad de Kostmann.

Muchos de los cationes peptídicos han sido identificados y estudiados durante los últimos 20 años, incluso algunos han sido comercializados: polimicina B, gramicidina S y nicina. Los conocimientos actuales al respecto, evidencian que podrán ser utilizados en el futuro, sustituyendo los antibióticos en el combate de las enfermedades infecciosas.

Los dos grupos más ampliamente estudiados han sido las defensinas y las catelicidinas, los cuales además de su acción antimicrobiana, se sabe participan como mediadores de la inflamación, proliferación y migración celular, inmunomodulación, angiogénesis y liberación de citoquinas e histamina. Representan prototipos de nuevas drogas que pudieran ser usadas como antimicrobianos en un futuro no muy lejano.

Algunos problemas para su aplicación humana deben ser resueltos: alto costo de producción, toxicidad contra células eucariotas, degradación proteolítica y fenómenos alérgicos. En un plazo inmediato se prevé su uso en la preservación de alimentos, en medicina veterinaria y en estomatología.

INHIBIDORES DE LA POLIMERASA DE ARN (CBR 703)

Un grupo de investigadores de la Universidad de Wisconsin, la Universidad estatal de Ohio y el Instituto privado de Dallas, han anunciado recientemente el desarrollo de una nueva clase de antimicrobianos capaces de enfrentar el fenómeno de la resistencia bacteriana.

Los nuevos compuestos conocidos hasta el momento como CBR 703, actúan inhibiendo la polimerasa de ARN, enzima imprescindible para que los genes puedan producir en las células sus proteínas necesarias. En sus experimentos pudieron evidenciar que los compuestos actúan solamente sobre las bacterias no afectando las células humanas.

BIBLIOGRAFÍA

Artsimovitch I, Chu C, Lynch AS, Landick R. A new class of bacterial ARN polymerase inhibitor affects nucleotide addition. Science. 2003 Oct 24;302(5645):650-4. (PMID: 14576436).

Bals R, Wilson JM. Cathelicidins-a family of multifuncional antimicrobial peptides. Cell MolLife Sci 2003;60(4):711-20.

Boman HG. Antibacterial peptides: basic facts and emerging concepts. Inter Med 2003;254(3):197-21.

Bradsham J. Cationic antimicrobial peptides: issues for potencial clinical use. BioDrug 2003;17(4):233-40.

Cazzola M, Sanduzzi A, Matera MG. Novelties in the field of antimicrobial compounds for the treatment of lower respiratory tract infections. Pulm Pharmacol Thr 2003;16(3):131-45.

Darst SA. New inhibitors targeting bacterial ARN polymerase. Trends Biochem Sci. 2004 Apr;29(4):159-60.

Evans EW, Harmon BG. A review of antimicrobial peptides: defensins and related cations peptides. Vet Clin Pathol 1995;24(4):109-116.

Ganz T, Lehrer RI. Antimicrobial peptides of leukocytes. Curr Opin hematol1997;4(1):53-8.

Ganz T, Weiss J. Antimicrobial peptides of phagocytes and epithelia. Semin Hematol 1997;34(4):343-54.
Hatakka K, Savilahti E, Ponka A. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. BMJ, 2001;322:1327 (APUA Newsletter 2002;20(1):4).
Heikkila MP, Saris PE. Inhibition of Staphylococcus aureus by the commensal bacteria of human milk. J Appl Microbiol. 2003;95(3):471-8..
Huttner KM, Bevins CL. Antimicrobial peptides as mediators of epithelial host defense. Pediatr Res1999;45(6):785-94.
Joerger RD. Alte ARNtives to antibiotics: bacteriocins, antimicrobial peptides and bacteriophages. Poult Sci 2003;82(4):640-7.
McGwire BS, Olson CL, Tack BF, Engman DM. Killing of African trypanosomes by antimicrobial peptides. J Infect Dis 2003;188(1):146-52.
Merril CR, Scuholl D, Adhya SL. The prospect for bacteriphage therapy in Wester medicine. Nat Rev Drug Discov 2003;2(6):489-97.
Nagaoka I, Hirota S, yomogida S, Ohwada a, Hirata M. Synergistic actions opf antibacterial neutrophil defensins and cathelicidins. Inflamm Res 2000;49(2):73-9.
Niyonsaba F, Hirata M, Ogawa H, Nagaoka I. Epithelial cell-derived antibacterial peptides human beta-defensins and cathelicidins: multifunctional activies on mast cells. Curr Drug Targets Allergy 2003;2(3): 224-31.
Papagianni M. Ribosomally syntetized peptides with antimicrobial propertiers: biosynteis, struture, function, and applictions. Biothechnol Adv 2003;21(6);465-99.
Peschell A. How do you bacterial resist human antimicrobial peptides? Trends Microbiol 2002;10(4):179-86.
Platt R, Reynolds DL, Phillips GL. Develoment of a novel method of litic phage delivery by use of a bacteriophage P22 site-specific recombination system. FEMS Microbiol Lett 2003;27223(2):259-65.
Ponce MF, Rial MJ AlarconN, Clion Perfgor Qual Health Care 1995;3: 128-131.
Poole K. Overcoming multidrug resistance in Gram-negative bacteria. Curr Opin Investig Drugs 2003;4(2):128-39.
Saavedra JM, Bauman NA. Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. Lancet 1994;344:1046-49.
Thomas Ce, Ehrhardt A, Kay MA. Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. Nat Rev Genet 2003;4(5):346-58.
Walls T, Power D, Tagg J. Bacteriocin-like inhibitory substance (BLIS) production by the normal flora of the nasopharynx: potential to protec against otitis media?. J med microbiol 2003 Sep; 52(pt9):829-33
Yang D, Chertov O, Oppenheim JJ. Participation of mammalian defensins and cathelicidins in anti-microbial immunity: receptors and activies of human defensins and cathelicidins (LL-37). J Leukoc Biol 2001;69(5):691-7.

Abreviaturas Empleadas

ADN: Ácido desoxiribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

BAL: Bacterias ácido lácticas

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido

CBM: Concentración bactericida mínima

CDC: Centers for Desease Control

CIM: Concentración inhibitoria mínima

EDTA: Siglas en inglés de ácido etilendiaminotetracético

ELISA: Siglas en inglés de ensayo de enzima enlazado inmunoabsorbente

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EVR: Enterococo vancomicina resistente

FDA: Food and Drug Administration

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MLE: Macrólidos, lincosamidas, estreptograminas

OMP: Porinas de membrana externa

PCR : Reacción en cadena de polimerasa

PFP: Proteínas fijadoras de penicilina

RIA: Siglas en inglés de radioinmunoensayo

SAMR: Staphylococcus aureus meticilina resistente

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SNC: Sistema nervioso central

t: Tiempo

UI: Unidad internacional

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Indice alfabético

A

Abscesos 29, 56, 65, 142, 149
-cerebrales 53, 56, 162, 162
-hepáticos 30, 56, 164
-pulmonares 57, 170
-renales 162, 164
-supradiafragmaticos 56
Acné 127, 142, 149
Acetilespiramicina 136, 143
Acetilasas 101
Acetil-transferasa 131, 171
Ácido 6-aminopenicilánico 46
-clavulánico 50, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 75
-heptenoico 62
-nalidíxico 109, 110, 113, 118
-penicilánico 43, 46, 51, 62, 65
-oliványico 61
-oxolónico 109, 110
-pipemídico 109, 110
-piromídico 109, 110
Acidocina B 177
Acidofilicina A 177
Acúfeno 156
Adenilasas 101
Alatrofloxacino 119
Alexander Fleming 12, 42, 49
Alucinaciones 78
Amebiasis 106, 164
Aminopeptidasa de alanina 104
Amidinocilina 46, 56
Aminoglucósidos 33, 36, 38, 39, 49, 93, 95, 98 100, 101, 103, 104, 105, 106, 164
Amoxicilina 45, 54, 56, 62, 64, 65, 141
Amoxicilina / ácido clavulánico 50, 62, 64, 65, 67
Amoxicilina / sulbactam 50, 62, 63, 65, 66
Ampicilina 44, 45, 54, 56, 65, 141
Ampicilina / sulbactam 50, 62, 67
Amikacina 79, 98, 99,101,103, 106
Ancilina 45
Anemia 87, 95, 170
Anemia hemolítica 55, 132, 133
Anfenicoles 130
Anfotericin B 104
Angina de Vincent 160, 164
Antianaeróbicos 93, 95, 106
Antimicrobianos futuristas 175
Antipseudomónicos 50, 74, 88, 106

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Ántrax 118
Abraham EP 51, 61, 69, 167
Apalcilina 46, 56, 65
Aplasia medular 39, 132, 133
Arbekacina 98, 99,101, 107
Arritmias peligrosas 117
Asparenomicinas 62
Aztreonam 92, 93, 95
Azidocilina 44
Azlocilina 38, 46, 53, 56, 65
Azitromicina 38, 136, 137, 139, 140, 141, 143

B

Bacampicilina 45, 56
Bacmecilina 46
Bacterias ácido lácticas 177
Bacteriocinas 176, 178
Bacteriófagos 175
Bacterioterapia 188
Bacteroides fragilis 49, 50, 51, 56, 67, 74, 86, 131, 149, 168, 170
Benznidazol 161, 164
Betacillina 45
Betalactámicos 47, 52, 61, 63, 66, 72, 83, 87, 94, 106, 149, 153, 163
Betalactamasas 49, 51, 61, 62, 63, 66, 74, 85, 92
Betamepram 85
Biapenem 85, 86, 88
B_2-microglobulinas 103
BLEE 75
Bloqueo neuromuscular 104
Brobactam 162

C

Cambios climáticos 15
Carbapenémicos 13, 16, 39, 62, 72, 83, 84, 106
Carboxipeptidasas 48,73
Carpetimicinas 62
Carbenicilina 46, 56, 65
Carindacilina 46, 56
Carfecilina 46, 56
Carumonam 91, 92, 96
Carbomicina 136, 137
Catelicidinas 179
CBR **703** 180
Cefacetrilo 70, 79
Cefaclidina 72
Cefaclor 71, 76
Cefadroxilo 70, 76
Cefalotina 70, 76, 79
Cefalexina 72, 78, 81

ecMED
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Cefalea 78, 95, 126, 163, 170
Cefaloglicina 70
Cefaloridina 70, 79
Cefalosporinas 13, 22, 31, 35, 39, 50, 69
Cefalosporinas de primera generación 70
-de segunda generación 71
-de tercera generación 71
-de cuarta generación 72
Cefalosporinasa 51, 74, 93
Cefamandol 71, 76, 78, 79
Cefamicinas 69, 71, 73, 74, 79
Cefanona 70
Cefapirina 70,80
Cefatricina 70
Cefazolina 70, 76, 79, 80
Cefazedona 70
Cefazaflur 70
Cefbuperazona 71
Cefedeclor 70
Cefepima 70,72, 77, 80
Cefedilina 72
Cefetamet 71,80
Cefempidoma 72
Cefdinir 71, 80
Cefditoren 71, 81
Cefixima 38, 70, 76, 77, 80
Cefmetazol 69, 71, 74, 76, 77, 80
Cefmenoxina 71
Cefminox 71
Cefonicida 71, 77, 78, 80
Cefonarida 71
Cefonidir 80
Cefoperazona 70, 71, 74, 76, 78, 80
Cefoselis 72
Cefotaxima 75, 76, 79, 80, 93
Cefotetan 71, 74, 77, 80, 106
Cefoxitina 69, 71, 74, 77, 80, 106
Cefradina 70, 77, 80
Cefroxadina 70
Ceftezol 70
Ceftetan 71
Ceftibuteno 71, 77, 80
Cefpodoxima 71, 80
Ceftizoxima 71, 80
Cefpiroma 72, 77, 80
Cefproxil 71, 80
Cefsulodina 50, 71, 74, 80, 106
Cefsumida 72
Ceftazidima 50, 71, 74, 75, 77, 78, 80, 93, 106
Ceftiofur 72

ECIMED
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Ceftriaxona 71, 75, 76, 78, 79
Cefuroxima 71, 75, 77, 81
Cefuzonam 71, 81
Cervicitis gonocócica 117, 126, 142
Cephalosporium acremonium 69
Chagas 164
Chomobacterim violaceum 91
Ciclacilina 45, 57
Ciclosporinas 104
Ciclo lisogénico 175
Ciclo lítico 175
Cilastatina 62, 65, 83, 84, 87
Cilindros tubulares 104
Cinoxacino 109, 110, 115
Ciprofloxacino 109, 111, 114, 115, 118
Citocromooxidasa 133
Claritromicina 136, 137, 139, 142, 143
Clavamas 61, 62
Clinafloxacino 109, 111, 118
Clindamicina 33, 95, 106, 146, 148, 150
Clometocilina 44
Cloranfenicol 33, 37, 39, 130, 132, 141
Clortetraciclina 121, 125, 127
Clostridium difficile 49, 74, 86, 148, 154, 157, 168
Cloxacilina 45, 54, 57
Colestasis intrahepatica 140
Cólera 18, 118, 126
Colitis pseudomembranosa 55, 78. 87, 148, 154, 157, 164, 170
Consideraciones previas a la antibioticoterapia 29
-procedencia del paciente 30
-localización de la sepsis 30
-tipo de sepsis 30
-factores del huésped 31
-germen posible 33
-determinación del germen 34
-selección del antibiótico 35
-vía de administración 36
-dosis e intervalos de administración 37
-duración del tratamiento 38
-efectos adversos 38
-costo del medicamento 39
Convulsiones 78, 87, 163
Coronavirus 18
Crysptosporidiasis 18

D

Dalbavancina 152, 153, 157
Dactimicina 98

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Defensinas 179
Deforestación 19
Dengue 19, 20, 25
Daño renal 83
Depresión medular 132, 133
Depresión respiratoria 104
Diarrea del viajero 127, 141, 178
Dibekacina 104. 98, 99, 101, 107
Dicloxacilina 45, 54, 57
Difteria 19, 20
Diritromicina 136, 140, 143
Dipeptidasa 83
Disenteria 79, 118
Disfunción vestíbulo-coclear 106, 126
Distensión abdominal 134
Divergicina A 177
Deshidropeptidasa 83, 84, 85
Dolor torácico súbito 156, 163
Doxiciclina 38, 122, 123, 127
Doripenem 84

E

Ébola 17, 18
Efecto postantibiótico 85, 104, 105, 147, 170
Ehrlichiosis 18
Embarazo 29, 31, 33, 53, 66, 78, 105, 124, 125, 126, 149, 163, 170
Empiemas 53, 162, 164
Encefalopatías 134, 163
Encefalopatía hepatoamoniacal 106
Endocarditis 34, 38, 88, 105, 106, 142, 157
Enfermedad de Chagas 164
Enfermedades emergentes 16, 18, 19
Enfermedades reemergentes 19, 20
Enfermedad de Lyme 18, 126
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 118, 141
Enoxacino 111, 119
Enrojecimiento facial 78
Enterococo penicillina resistente 152, 154, 157
Enterococo vancomicina resistente106, 124, 154, 168, 170, 171, 172
Enzimas autolíticas 52, 73
Eosinofilia 51, 55
Epicilina 45, 57
Epitienamicinas 62
Eperezolid 169
Eritema 85, 126
Eritema infeccioso 18
Eritromicina 136, 139, 140, 143, 171
Erosión del cartílago articular 116

Ertapenem 84, 87, 88
Ernest Chain 2, 42, 43, 61, 67
Espiramicina 136, 137, 143
Esparfloxacino 109, 111, 114,119
Espectinomicina 98, 99, 106, 107
Estafilococos meticilina resistente 50, 52, 74, 86, 106, 113, 124
Estearasas 138
Estreptograminas 13, 22, 182
Estreptomicina 98, 99, 100, 102, 103, 105 ,107
Everninomicinas 13, 22, 171
Expulsión activa 114, 138, 139

F

Fagos 51, 175, 176
Fagoterapia 176
Faropenem 84, 85, 86
Fascitis necrotizante 20
Felix d´Herelle 175
Fenbenicilina 44
Feneticilina 44, 57
Fenoxibutil penicilina 44
Fenoxiisobutil peniclina 44
Fenoxiisopropil penicilina 44
Fenoximetil penicilina 44, 54
Ferroquelatasa 133
Fibracilina 45, 57
Fibrilación auricular 170
Fibrosis quística 65, 95, 106, 116, 118
Fiebre amarilla 19, 20
  -de Lassa 17, 18
  -de Ébola 18
  -hemorrágica 17
  -hemorrágica Argentina 18
  -hemorrágica Boliviana 18
  -hemorrágica Venezolana 18
  -reumática 142
  -tifoidea 118, 134
Fleroxacino 109, 111, 115
Flomoxef 71,81
Fluritromicina 136, 137, 143
Fluorquinolonas 16, 109, 112, 116
Flucloxacilina 45, 54, 57
Fortimicina 98
Forúnculos 11, 142
Foscarnet 104
Fosforilasas 101
Fotosensibilidad 116, 126

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

G

Gangrena gaseosa 149, 164
Gastritis crónica 17
Gatifloxacino109, 11, 115, 119
Gemifloxacino 109, 110, 111, 119
Gentamicina 98, 99, 101, 107, 152
Gérmenes oportunistas 22, 33
Gerhard Domagk 12
Giardiasis 164
Gingivitis 142, 160, 164
Girasas 112
Giuseppe Brotzu 13, 69
Glicopeptidos 99, 106, 152, 155, 157
Gloximonam 91, 93, 96
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 133
Granulopenia 149
Gramicidina S 179
Guameciclina 122, 127

H

Habekacina 99
Hantavirus 17, 18, 25
Helicobacter pylori 17, 118, 127, 138, 141, 161, 164
Helveticinas J y V 177
Hepatitis crónica 17
Hepatitis virus B 17
-virus C 18
-virus D 18
-virus E 18
-virus G 18
Hetacilina 45, 57
Hipersensibilidad cruzada 78, 87
Hipertrofia del píloro 140
Howard W. Florey12, 42, 43, 49

I

Ingestion de acohol 134, 163
Intolerancia aguda al alcohol etílico 78
Imipenem 84, 87, 106
Imidazoles 160, 162, 164
Infecciones biliares 67, 95, 102, 118, 164
-bucales 142
-de piel y tejidos blandos 79, 88, 118, 140, 142, 149
-de transmisión sexual 126, 141, 142
-ginecológicas 56, 94, 106, 118
-gonocóccicas 78, 95
-intraabdominales 95, 88, 118,

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

-pericoronal 149
-polimicrobianas 88, 163
-respiratorias 15, 18, 95, 102, 118, 178
-quirúrgicas 34, 95
-urinarias 79, 95, 117, 178
Inhibidores de betalactamasas asociados a penicilina 50, 61, 62, 66
Insuficiencia hepática aguda 117
Insuficiencia renal aguda 87, 105, 126
Isepamicina 98, 99, 106, 107

J

Josamicina 136, 143

K

Kanamicina 98, 99, 102, 107
Kasugamicina 98, 99, 101
Kitamicina 136

L

Lactancia 29, 31, 33, 53, 78, 116, 149, 170
Lactobacillus GG 178
Lamoxactama 78, 81
Lantibióticos 177
Legionelosis 23, 142
Leishmaniasis cutánea 141
Lenampicilina 45, 57
Lenapenem 84
Leptospirosis 20, 34, 56, 126
Leucopenia 87, 156, 163
Levofloxacino 109, 111, 116, 119
Lincosamidas 139, 146, 148, 150
Limeciclina 122, 127
Lincomicina 146, 148, 150
Linezolid 169, 170
Listeria monocitogenes 49, 106, 138
Lomefloxacino 111, 115, 116, 119
Loracarbef 71, 81
Luis Pasteur 11

M

Macrólidos 114, 136, 139, 142, 143
Malaria 12, 15, 25
Mareos 103
Metapneumovirus 17, 18
Metaciclina 122, 125, 127
Metilasas 138, 147

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Metoxiquinolonas 110
Mezlocilina 46, 54, 57, 65
Metampicilina 45, 57
Metronidazol 33, 37, 95, 106, 127, 149, 160, 164
Meropenem 84, 87, 88
Micamicina 171
Micobacteriosis atípicas 142, 143
Microbiota 33, 35, 178
Micromonosporas 171
Microorganismo multirresistentes 22, 113, 123, 124, 167
Midecamicina 136, 143
Migraciones 23
Minociclina 122, 125, 127
Miocamicina 136, 143
Mioclonía 87
Mideplanina 152, 153
Monobactámicos 72, 91, 94, 96
Monodosis 104, 105, 141, 157, 164, 165, 169
Monosulfactam 92
Moxifloxacino 109, 111, 119

N

N-acetil-B- glucosaminidasa 104
Nafcilina 45, 54, 57
Necrosis tubular aguda 83
Nefrotoxicidad 39
Neomicina 98, 99, 103, 106, 107
Netilmicina 98, 99, 101, 107
Neumococo penicilina resistente 113, 155, 157, 168, 169, 170
Neumonía 18, 55, 56, 67, 79, 106, 127, 140, 169
Neuritis óptica retrobulbar 134
Neuritis periférica 134
Neutropenia 105, 133
Neutropenia febril 65, 79, 88
Nimorazol 160
Norfloxacino 111, 115, 119
Nuevos antimicrobianos 167

O

Ofloxacino 111, 115, 119
Oleandomicina 136, 137, 143
Ornidazol 160, 165
Oritavancina 152
Orquiepididimitis 126, 142
Osteitis alveolar 149
Osteomielitis 34, 38, 117, 149, 157
Otitis media 55, 67, 118, 140, 142, 164, 178
Otitis externa maligna del diabético 106, 118

MEDICIMED
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Ototoxicidad 103, 104
Oxacilina 45, 54, 57
Oxiiminocefaslosporinas 66, 75
Oximonam 92
Oxizolidinonas 13,169
Oxitetraciclina 121, 125, 128

P

Paldimicina 152, 153
Panbronquiolitis 141
Panipenem 84, 85, 89
Panorama infeccioso actual 15
Paramomicina 99, 106, 107
Paul Erlich 12
Pazufloxacino 110, 111
Pefloxacino 111, 119
Penicilinas 42
Penicilina G sódica 44
Penicilina procaínica 44
Penicilina benzatínica 44
Penicilina V 44
Penicillium notatum 42
Penicillium ghrysogenum 43
Péptidos catiónicos 178
Periodontitis 149
Peritonitis 56, 65, 67, 157, 163
Peste bubónica 15, 16, 19, 20, 105, 126
Pie diabético 56, 65, 149, 164, 176
Piperacilina 46, 54, 58, 65
Piperacilina tazobactam 62, 65, 67
Pirazolina 45
Pirazonam 92, 93
Pivampicilina 45, 58
Pivalexina 70
Pivmecilina 46, 58
Plantaricinas EF 177
Polimicina B 179
Premios Nobel 12, 13, 43, 98
Pristinamicina 171
Probióticos 176, 178
Profilaxis quirúrgica 79, 88, 106, 164
Prolongación del intervalo QT 117
Propicilina 44
Prostatitis 95, 117, 142
Proteínas fijadoras de penicilinas 47, 51, 64, 73, 167
Prueba de Coombs 78, 87
Prurito 55, 87, 95, 116

CIMED
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Q

Quinacilina 45
Quinina 12
Quinolonas 13, 16, 22, 37, 101, 109, 110, 111
Quinolonas de primera generación 110
- de segunda generación 111
- de tercera generación 111
- de cuarta generación 111
Quinupristina/dalfopristina 171

R

Rabia 20
Ranbezolid 169
Ramoplanina152, 153
Reacción anafiláctica 55
Reacción de tipo Antabuse 134, 163
Resistencia tipo MLE 39
Richmond y Sykes 65, 66
Ritipenem 84
Rokitamicina 136, 143
Rolitetraciclina 122, 128
Rosaramicina 136, 137
Rosoxacino 110
Roxitromicina 136, 137, 143
Ruptura del tendón de Aquiles 117

S

Sabor metálico 163
Saccharomyces boullardi 178
Sagamicina 98,99
Salfetrinem 84
Salvarsan 12
Secnidazol 160, 165
Selman Abraham Wakstman 98
Septicemias 157
Sepsis nosocomial 56, 65, 88
Sepsis puerperal 163
SIDA 15, 17, 18, 23, 141, 143
Sífilis 56, 142
Síndrome del bebé gris 134
-del cuello rojo 156
-de shock tóxico 18
-de inmunodeficiencia adquirida 15, 17, 23, 141, 143
-pulmonar por Hantavirus 17, 18, 25
-respiratorio aguda severo 18
Sinergistina 171
Sisomicina 98, 99

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Sordera 156
Streptomyces alboniger 121
-aureofaciens 121
-cattleya 83
-clavuligerus 61
-erythreus 136
-graminofaciens 171
-griseus 98
-kanamycecus 98
-lincolnensis 146
-olivaceus 61
-orientalis 152
-rimosus 121
-venezuelae 130
Sulbactam 62, 63, 65, 67, 75
Sulfocillina 46
Sulopenem 84
Suncilina 46

T

Talampicilina 45, 58
Tazobactam 62, 63, 65
Teicoplanina 152, 153, 156
Telavancina 152
Telitromicina 168, 169
Temafloxacino 109
Temocilina 47, 58
Teniasis 106
Teratogénicos 140, 149, 163
Terramicina 121
Tetraciclinas 121
-de primera generación 121
-de segunda generación 122
-de tercera generación 122
Tianfenicol 130, 132, 134
Ticarcilina 46, 54, 58, 64
Ticarcilina/ácido clavulánico 50, 62, 65, 67
Tiempo de protrombina 78, 95
Tigemonam 91, 92, 93, 96
Tienamicinas 62, 65, 83
Tigeciclina 121, 122, 128
Tinidazol 160, 165
Tinnitus 156
Tobramicina 99, 102, 107
Topoisomerasas 112, 113, 114
Torsade de pointe 117
Tosufloxacino 111
Toxoplasmosis cerebral 150

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Transaminasas 78, 87, 95, 149
Transpeptidasas 47, 48, 73
Trombocitocis 95
Trombocitopenia 95, 149, 170
Trospectomicina 98, 99
Trovafloxacino 111, 116, 118, 119
Tuberculosis 12, 15, 19, 20, 38, 105

U

Ulcera péptica 18, 142
Ureaplasma 138, 141
Uretritis 67, 117, 126, 142
Urticaria 55, 87, 95

V

Vaginosis 164, 178
Vancomicina 152, 153, 157
Vértigos 78, 126
Vibrio vulnicus 176
Virginamicina 171
Vernamicina 171
Virus guanarito 17
  -virus junin 17
  -virus machupo 17

Z

Zincmetalopeptidasas 83
Zumbidos de oído 103

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN