



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

"FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA."

"MANEJO TERAPEUTICO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA."

TRABAJO DE SEMINARIO QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO PRESENTA: NOE RAUL SOTO FERRUSCA

ASESOR: M. EN F.C. MARIA EUGENIA R. POSADA GALARZA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

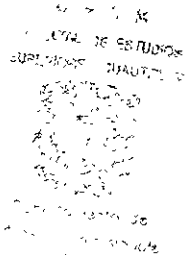
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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



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

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES-C.

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

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria:

"Manejo Terapéutico de las Infecciones Bacterianas en  
Pacientes con Leucemia Aguda".

que presenta el pasante: Noé Raúl Soto Ferrusca,

con número de cuenta: 7826744-4 para obtener el Título de:

Químico Farmacéutico Biólogo.

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

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 8 de Marzo del 2001

MODULO:

PROFESOR:

FIRMA:

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

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

III M.en F.C. Ricardo Oropeza Cornejo

## AGRADECIMIENTOS.

A **Dios** por darme la vida y guiar en cada momento mis pasos.

A mi **padre** que con su ejemplo siempre me ha guiado para ser una persona digna, honrada y trabajadora.

A mi **madre** que con su amor y ternura siempre me ha cubierto de atenciones, cariños y cuidados

A mis **hermanos Luis, Leopoldo, Lourdes, Juan y Antonio**, quienes son un ejemplo a seguir y que siempre me han brindado ayuda, comprensión y amor a hacia mi persona.

A mi esposa **Rosy** quien en todo momento me a alentado, apoyado, inspirado y comprendido para seguir adelante.

A mi **hija Natalia** quien es una hija muy querida y muy deseado, que me ha servido de inspiración y lucha por mi superación personal y profesional.

A la **Facultad de Estudios Superiores de Cuautitlan** por haberme brindado la oportunidad de ingresar a esta Facultad, para desarrollarme profesionalmente

A mi asesora **María Eugenia Posada** un agradecimiento muy especial por brindarme su apoyo, comprensión, cariño y por esa gran sensibilidad que posee; por transmitirme gran parte de sus conocimientos y experiencias, y haberme permitido robarle un poco de su tan valioso tiempo, gracias.

A mis **profesores Beatriz Maya y Ricardo Oropeza** por darme la oportunidad de conocerlos, aprender de su conocimiento y experiencias, y haberme permitido robarles un poco de su tan valioso tiempo, gracias

A **mis profesores de la Facultad de Estudios Superiores de Cuautitlan**, por brindarme gran parte de sus conocimientos experiencias y ser de una gran importancia para mi formación profesional, gracias.

# ÍNDICE.

|  | PÁGINA. |
|--|---------|
| I. TITULO.....   | 1       |
| II. OBJETIVO.....  | 2       |
| III. INTRODUCCIÓN.....   | 3       |
| IV. GENERALIDADES.....   | 5       |
| 4.1 Concepto de manejo terapéutico.....  | 5       |
| 4.2 Participación del Q.F.B. en el manejo terapéutico.....                             | 6       |
| 4.3 Definición de leucemia.....  | 8       |
| 4.4 Clasificación de leucemia.....   | 9       |
| 4.5 Definición de leucemia aguda, síntomas y signos.....                               | 15      |
| 4.6 Diagnóstico presuntivo.....  | 16      |
| 4.7 Diagnóstico diferencial.....   | 17      |
| 4.8 Tratamiento.....   | 17      |
| 4.9 Etiología, factores que predisponen.....   | 19      |
| V. INFECCIONES EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA.....                                    | 21      |
| 5.1 Infecciones más frecuentes.....  | 21      |
| 5.2 Fiebre relacionada con infección.....  | 21      |
| 5.3 Terapia antibiótica empírica.....  | 23      |
| 5.4 Selección de los antimicrobianos.....  | 24      |
| VI. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS INFECCIONES EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA ..... | 24      |
| 6.1 Trimetoprim-Sulfametoxazol.....  | 24      |
| 6.2 Aminoglucósidos .....  | 29      |
| Estreptomicina.....  | 37      |
| Gentamicina.....   | 38      |
| Tobramicina.....   | 42      |
| Amikacina.....   | 43      |
| Netilmicina.....   | 44      |

# ÍNDICE.

|                                    | PÁGINA. |
|------------------------------------|---------|
| Kanamicina.....                    | 44      |
| Neomicina.....                     | 45      |
| 6.3 Penicilinas.....               | 47      |
| Imipenem.....                      | 54      |
| Aztreonam.....                     | 55      |
| Vancomicina.....                   | 55      |
| Bacitracina.....                   | 56      |
| 6.4 Cefalosporinas.....            | 57      |
| Cefalosporinas primera generación: |         |
| Cefalotina.....                    | 59      |
| Cefazolina.....                    | 59      |
| Cefalexina.....                    | 60      |
| Cefradina .....                    | 60      |
| Cefadroxil.....                    | 60      |
| Cefalosporinas segunda generación: |         |
| Cefamandol.....                    | 61      |
| Cefuroxima.....                    | 62      |
| Cefaclor.....                      | 62      |
| Cefalosporinas tercera generación: |         |
| Cefotaxima.....                    | 63      |
| Moxalactam (Latamoxef).....        | 64      |
| Ceftizoxima.....                   | 65      |
| Ceftriaxona.....                   | 66      |
| Ceftazidima.....                   | 67      |
| Otros agentes antibacterianos:     |         |
| Ciprofloxacina.....                | 68      |
| Eritromicina.....                  | 69      |
| Clindamicina.....                  | 70      |
| Nitrofurantoína.....               | 72      |
| Rifampicina.....                   | 73      |
| Tetraciclinas(doxiciclina).....    | 74      |

# ÍNDICE.

## PÁGINA.

|  |    |
|--|----|
| VII. RECOMENDACIONES NO FARMACOLÓGICAS.... | 76 |
| VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....          | 77 |
| IX. CONCLUSIONES.....                      | 84 |
| XI. GLOSARIO.....                          | 85 |
| XII. BIBLIOGRAFIA.....                     | 90 |

## X. ÍNDICE DE TABLAS.

| <b>Tabla</b> | <b>Nombre</b>  | <b>Página.</b> |
|--------------|--|----------------|
| 1            | Tipos de leucemia aguda que reconoce el grupo FAB                            | 10             |
| 2            | Características de LLA L1.   | 10             |
| 3            | Características de LLA L2.   | 11             |
| 4            | Características de LLA L3.   | 12             |
| 5            | Clasificación de la LLA de acuerdo a inmunofenotipos                         | 13             |
| 6            | Características de los principales subtipos inmunológicos de la LLA          | 14             |
| 7            | Protocolo de inducción ATOP-OP   | 17A            |
| 8            | Protocolo de consolidación ciclo 1   | 17A            |
| 9            | Protocolo de consolidación ciclo 2.  | 17A            |
| 10           | Protocolo de profilaxis de la leucemia en el sistema nervioso central.       | 17A            |
| 11           | Principales factores que pueden desencadenar las Leucemias                   | 20             |
| 12           | Terapia antibiótica empírica.  | 23             |
| 13           | Uso actual de los fármacos antimicrobianos en la terapéutica de infecciones. | 24A            |



## **I. TITULO.**

**MANEJO TERAPEUTICO DE LAS  
INFECCIONES BACTERIANAS EN  
PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA.**

## **II. OBJETIVO.**

LLEVAR A CABO UNA REVISION BIBLIOGRAFICA Y HEMEROGRAFICA PARA SELECCIONAR EL MEJOR ESQUEMA TERAPEUTICO QUE ASEGURE UNA FARMACOTERAPIA APROPIADA Y EFICAZ PARA COMBATIR LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA.

### III. INTRODUCCION.

En la sangre del hombre sano pueden distinguirse los siguientes tipos de leucocitos en orden de frecuencia: neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos. La producción de linfocitos es en sitios diseminados, pero la producción de neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos está limitada a la médula ósea en el humano normal. También en la médula se observa otro tipo de leucocitos, la célula plasmática.

Todo el sistema de leucocitos está diseñada para defender contra cuerpos extraños. Sin embargo, cada uno de estos tipos de células, es decir neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y células plasmáticas, tienen diferentes funciones y pruebas actuales sugieren que cada una se comporta como un sistema relacionado pero separado.

Los sistemas leucocitarios difieren de los sistemas eritroide y de las plaquetas en muchos aspectos. Los dos últimos efectúan su función en la sangre, mientras que la función de los leucocitos se lleva a cabo extravascularmente. Por lo tanto la sangre solamente sirve como la vía que un leucocito utiliza para trasladarse de un lugar a otro. (1).

La leucemia linfocítica aguda (LLA), es una enfermedad oncohematológica sanguínea donde hay una rápida proliferación desordenada de células hematopoyéticas inmaduras (linfoblastos), por fallas en el mecanismo de control del crecimiento clonal, lo que conduce a la sobreproducción sin sentido de células incapaces de madurar y funcionar normalmente, ocasionando graves problemas a los niños que en la mayoría de los casos son fatales.

En México, la leucemia linfocita aguda es la neoplasia más frecuente en la niñez y el principal motivo de atención en niños con cáncer. Se han comunicado en la literatura diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de la misma.

En el mundo la primera causa de cáncer en niños es la leucemia; en los Estados Unidos de Norteamérica, ocupa el 30% de todos los cánceres y la leucemia linfoblástica aguda ocupa el 85% de todas ellas y aunque en México no se conoce bien

la frecuencia de esta neoplasia, se sabe por reportes de algunos hospitales que la leucemia es la principal causa de atención en niños con cáncer (2).

Las enfermedades neoplásicas se han ido incrementando en nuestra población. Se ha reportado que la tasa en la población general en el año de 1950 fue de 28.8 y en el año 1982 de 40.4 (tasa por cada 10 000 habitantes) lo cual representa un aumento en un 11.6 así mismo se ha señalado que actualmente las tasas muestran elevaciones del 200% al 300% en comparación con las que se tenían hace 60 años. (2). De estas neoplasias la que más incidencia tiene en la población infantil es la LLA. Hay que aclarar que la principal causa de mortalidad en este tipo de pacientes es la infección, debido a que las defensas del cuerpo son muy bajas y es fácil que las bacterias que normalmente forman parte de nuestra flora sobrepasen estas barreras y ocasionen infecciones en otros lugares del organismo donde no es normal su presencia. Por lo cual resulta importante y prioritario tomar medidas para diagnosticar la causa de estas infecciones y ofrecer un tratamiento farmacológico de acuerdo al perfil terapéutico que le sea ofrecido por los profesionales de la salud, donde el farmacéutico juega un papel prioritario, con el fin de ofrecer un mejor beneficio al paciente, lo cual se traducirá en un control y eliminación de la infección ofreciendo mayores posibilidades de supervivencia para este tipo de pacientes.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto vemos lo importante que resulta dar un manejo terapéutico adecuado a este tipo de pacientes, para lo cual dicho tema se abordara a continuación.

## **IV. GENERALIDADES.**

### **4.1 CONCEPTO DE MANEJO TERAPÉUTICO.**

Las actuales necesidades asistenciales han hecho que los farmacéuticos busquen soluciones más dinámicas para dar una mejor atención tanto en el hospital como en la comunidad, esto es de vital importancia ya que es mayor la responsabilidad e intervención del farmacéutico en la farmacoterapia y en las decisiones con respecto a la posología, así como en otros aspectos terapéuticos.

Actualmente el farmacéutico no puede conformarse con la practica rutinaria, por las necesidades inaplazables de orden asistencial lo ha obligado asumir una actitud mas activa, trabajo que a hecho que crezca su horizonte y por lo tanto elevar su nivel de eficiencia.

De ahí que el paciente deberá comprender los aspectos positivos y negativos de la farmacoterapia, siendo un factor decisivo en el mejor cumplimiento de su esta, la cual conlleva a una recuperación más rápida. En casi todos los cuadros clínicos, la elección de los fármacos depende fundamentalmente de la confianza que él medico tenga en la exactitud de su diagnostico, del resultado del laboratorio y del grado o severidad de la enfermedad.

El médico en colaboración con el farmacéutico deberá elegir el fármaco o fármacos iniciales entre un grupo de alternativas racionales, con una amplia información posible.

Todos los procedimientos de diagnostico y terapéuticos deben de realizar cuidadosamente con el paciente, incluyendo posibles riesgos, beneficios y alternativas existentes.

De ahí la importancia del Q.F.B. dentro de este grupo de especialistas en la salud quienes son los encargados de proporcionar al paciente una terapia adecuada, segura y efectiva y sobre todo personalizada, buscando siempre el beneficio del paciente con un mínimo de molestias hacia este último y su familia.

## **4.2 PARTICIPACION DEL Q.F.B. EN EL MANEJO TERAPÉUTICO.**

Día a día se incrementa el número de medicamentos disponibles y con ello se multiplican las posibilidades de reacciones adversas debidas a la falta de información e investigación de dichos medicamentos. El médico aun cuando se lo propusiera no podría vigilar permanentemente a sus pacientes para evaluar todas las reacciones benéficas y adversas que surgen con su prescripción. Por tal motivo, necesita delegar esa responsabilidad en otro profesionalista del área de la salud, quien no solo identificara dichas reacciones con exactitud, sino de emprender medidas tendientes a corregirlas o evitarlas, siendo este el farmacéutico ( Químico Farmacéutico Biólogo)

Actualmente el Q.F.B. tiene un papel importante ya que cuenta con el conocimiento minucioso de la farmacocinetica de cada fármaco y la necesidad de brindar un beneficio al paciente, así como interactuar con el equipo de salud para asegurar la seguridad del paciente, es decir, disminuir la posibilidad de presentar reacciones adversas e interacciones farmacológicas para asegurar el manejo terapéutico.

El Q.F.B debe considerar algunos factores importantes para el manejo terapéutico adecuado los cuales se mencionan a continuación:

1 - La edad del individuo puede influir en la acción y efectos de los medicamentos. Los niños casi siempre necesitan dosis menores que los adultos y así mismo los ancianos, aunque ello pudiera depender del tipo de fármaco administrado.

2. - La talla y el peso corporal influye en la acción y efecto de algunos fármacos, por ejemplo un sujeto con un gran peso y talla puede necesitar una dosis mayor, y el de menor peso y talla pudiera necesitar una dosis menor, para lograr el mismo efecto.

3. - El sexo en el sujeto es importante, las mujeres necesitan a veces una dosis menor de algunos fármacos que los varones, así como la distribución y agua corporal son menores en el sexo femenino que en el masculino.

4 - La presencia de enfermedades puede influir en la actividad de algunos fármacos y, en algunos casos pudiera ser factor importante para no administrar el fármaco.

5. - Las reacciones adversas son importantes, ya que la posibilidad de que se presente en el paciente, suele ser impredecible y a veces inexplicable la reacción

señalada puede aparecer como alergia a un medicamento que aparece después de administrarse varias veces al individuo. El paciente queda sensibilizado al fármaco, este último se ha convertido en un antígeno que desencadena la producción de anticuerpos, estas reacciones pueden ser insignificantes o extraordinariamente graves y manifestarse por muy diversos síntomas y signos.

6 - Interacciones farmacológicas, fenómeno que ocurre cuando al administrarse dos fármacos o más simultáneamente se altera el efecto que normalmente producen cada uno por separado.

7. - Guía de administración, camino a través del cual el fármaco llega a su sitio de acción.

Con lo anterior se puede demostrar que en los países donde la medicina tiene un grado de avance similar o mayor al nuestro, el Q.F.B. es el experto que conoce acerca de los medicamentos y medicaciones, sus usos y efectos en diferentes enfermedades y condiciones, de manera que asegura que la medicación que tome el paciente sea efectiva y segura

## 4.3 DEFINICION DE LEUCEMIA.

Las leucemias son un grupo heterogéneo de neoplasias líquidas, hematológicas, de origen medular y linfóide que se caracterizan por la proliferación anormal de las células de la sangre (linfocitos, granulocitos, monocitos, megacariocitos y eritrocitos) en su etapa primitiva de blastos, por fallas en los mecanismos de control clonal celular, por lo que las células no llegan a madurar ni a diferenciarse. (3)

La producción descontrolada de estos blastos en médula ósea, el desplazamiento de los precursores medulares normales y la invasión del resto de los órganos de la economía son los mecanismos principalmente responsables de los efectos desbastadores de la enfermedad. (3)

Las células malignas individuales maduran con lentitud y de manera incompleta, el tiempo de su ciclo celular a menudo es prolongado y la mayoría de esas células incompetentes sobrevive más que las normales sin cumplir con su misión ordinaria. (3)

Estas enfermedades son neoplasias (neoformaciones), y en la mayoría de los pacientes se desconoce el estímulo que produce la proliferación. Los trastornos generalmente son progresivos hasta la muerte del paciente, aunque pueden ocurrir remisiones temporales. La evolución de la enfermedad en ocasiones es muy rápida (aguda y maligna), o puede ser muy lenta (crónica y benigna). (4)

El porcentaje mínimo de infiltración blástica medular necesario para utilizar el término leucemia aguda es el 30%. (5)

El Dr. Rudolph Virchow fue el primero en dar el nombre de "leucemia" a este mal, debido al aspecto blanquecino de la sangre que obedece a la cantidad aumentada de leucocitos en la circulación sanguínea. Leucocitemia sería un mejor término, pero el nombre de leucemia está firmemente establecido y se utiliza no sólo para incluir los casos donde hay concentración elevada de leucocitos, sino también aquéllos en los que no se encuentran aumentadas las cantidades de éstos. (4)



## 4.4 CLASIFICACION DE LEUCEMIAS.

Para su correcto tratamiento de las leucemias, bien sea que se siga protocolos preestablecido ó se adecuen combinaciones de medicamentos para cada caso, es indispensable para cada uno su clasificación. Con este fin en la actualidad se requiere la concurrencia de:

- 1 - La citomorfología clásica en todos los casos.
- 2 - La citoquímica modernizada en sus diversas modalidades.
3. - Los marcadores biológicos.
4. - La citogenética

Por otra parte, el estudio de los marcadores inmunes resulta muy completo y complejo, constituyéndose en una verdadera subespecialización. El advenimiento de los anticuerpos monoclonales para demostrar la homogeneidad de un proceso, determinado así el tipo de terapéutica y su seguimiento constituye algo similar.

A su vez la tecnología moderna se ha enriquecido con la citometría de flujo que aprovechando un hecho ya antiguo, la citoquímica fluorescente, ha permitido vanar la magnitud de células examinadas. (6)

A pesar de todo subsiste un pequeño porcentaje de (5 al 10%) de leucemias "mudas" a la investigación. Son las leucemias indiferenciadas. (6)

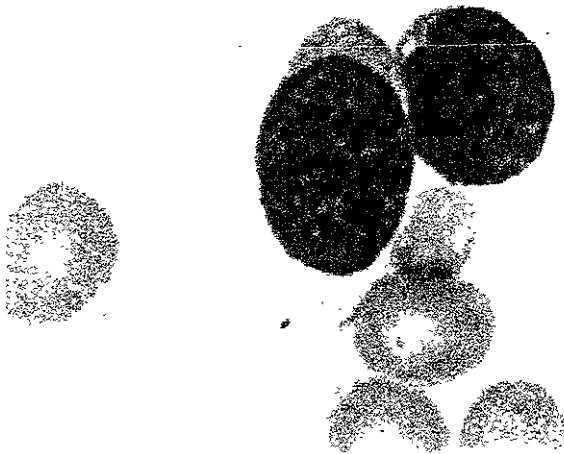
La clasificación de las leucemias está muy relacionada con la célula de origen linfoide o mieloide así como rapidez del curso clínico agudo o crónico, pero las modernas clasificaciones en categorías han identificado leucemias específicas basándose en las características biológicas, antigénicas, citoquímicas y moleculares de estas enfermedades. (2)

El grupo cooperativo Franco Americano Británico (F A B ), ha publicado alguna propuesta para la clasificación de las leucemias agudas (tabla 1). La clasificación se basa en la morfología de las células sobre extensiones medulares y hemáticas coloreadas por métodos de Romanowsky ciertas reacciones inmúlogicas, citogenéticas y microscopía electrónica. (7)

| TABLA 1. TIPOS DE LEUCEMIA AGUDA QUE RECONO EL GRUPO FAB. (7,12) |                                 |
|--|---------------------------------|
| LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICA AGUDA                                    | LEUCEMIAS MIELOBLÁSTICAS AGUDAS |
| L1 Linfoblástica típica  | M0 Mieloblástica indiferenciada |
| L2 Linfoblástica atípica   | M1 Mieloblástica inmadura       |
| L3 Parecida al Linfoma Burkitt                                   | M3 Promielocítica               |
|  | M4 Mielomonoblástica            |
|  | M5 Monoblástica pura            |
|  | M6 Eritroleucemia               |
|  | M7 Megacarioblástica            |

De acuerdo a la clasificación mencionada anteriormente la Leucemia Linfoblástica aguda presenta algunas características importantes que son de ayuda para el diagnóstico, las cuales se presentan en las siguientes tablas 2,3 y 4.

| TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LLA L1 (9) |  |
|--|--|
| Frecuencia Relativa                    | 55-60%   |
| Tipo Celular (TC)                      | Microlinfoblastos  |
| Características de TC ver (Fig. No. 1) | Pequeños blastos redondos con citoplasma escaso, muchas veces no hay nucleólos o son pequeños. |
| Negro de Sudan                         | Negativo   |
| Esterasa Inespecífica                  | Negativo   |
| Acido Peryodico de Schiff              | +++  |
| Marcadores Proteicos Atípicos          | CD10, CD11, CD19, TdT  |
| Distribución por edades                | Más frecuentes en niño   |
| Marcadores de Membrana                 | Null 75%<br>B <1%<br>T 25%   |
| Pronostico                             | Favorable  |



**Figura 1** - Características morfológicas Leucemia Linfoblástica (L1) Presenta blastos con un tamaño aproximadamente del doble de un linfocito pequeño. Núcleo de contorno regular, nucléolos poco visibles y de escaso tamaño, basofilia citoplasmático pronunciado. (6)

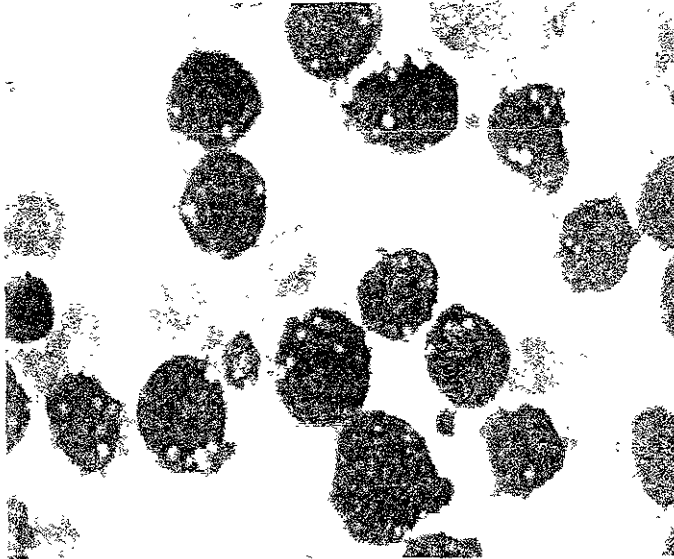
| <b>TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LLA L2 (9)</b> |   |
|---|---|
| Frecuencia Relativa                           | 40-45%  |
| Tipo Celular (TC)                             | Grandes linfoblastos indiferenciado   |
| Características de TC ver (Fig. No. 2)        | Blastos mayores pleomorficos con más citoplasma y nucléolos   |
| Negro de Sudan                                | Negativo  |
| Esterasa Inespecifica                         | Negativo  |
| Acido Peryodico de Shiff                      | +++   |
| Marcadores Proteicos Atípicos G               | CD10, CD19, CD34, desoxinucleotidil terminal Transferasa (determina el origen de la célula Linfoide). |
| Distribución por edades                       | Más frecuente en adultos  |
| Marcadores de Membrana                        | Null 70%<br>B 2-3%<br>T 30%   |
| Pronostico                                    | Moderadamente favorable   |



**Figura 2.** - Características morfológicas de la leucemia linfoblástica L2. Se caracteriza por anisocitosis linfoblástica, tamaño grande predominante, núcleo de contorno circinado o con escotaduras y saliencias, nucléolos prominentes, escasa basofilia citoplasmática. Aspecto general sarcomatoso.

**TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LLA L3 (9)**

|  |   |
|--|---|
| Frecuencia Relativa                    | <2%   |
| Tipo Celular (TC)                      | Tipo Burkitt  |
| Características de TC ver (Fig. No. 3) | Blastos grandes con citoplasma basofilo vacuolado y núcleos vesiculares |
| Negro de Sudan                         | Negativo  |
| Esterasa Inespecifica                  | Negativo  |
| Acido Peryodico de Shiff               | +++   |
| Marcadores Proteicos Atípicos G        | CD10, CD19, Inmunoglobulinas de superficie                              |
| Marcadores de Membrana                 | B 100%  |
| Pronostico                             | Desfavorable  |



**Figura 3.** - Características morfológicas de la Leucemia Linfoblástica L3. Células de tamaño mediano a grande, núcleo por lo general de contorno regular con nucléolos visibles o no, citoplasma hiperbasófilo con vacuolas que semejan el elemento del Linfoma de Burkitt. (6)

La clasificación de LLA por inmunofenotipos se presenta en la tabla 5, las LLA de linaje B (las tres variedades de pre B y B) constituyen por lo menos el 75% de todas las LLA en la población pediátrica y la LLA pre B temprana, representa el 60% de todas las LLA en pediatría.

| TABLA 5. CLASIFICACION DE LA LLA DE ACUERDO A INMUNOFENOTIPOS.<br>(10,11,12) |   |
|--|---|
| CELULAS  | INMUNOFENOTIPOS   |
| Células T  | CD3+, CD7+, CD5+, CD2+  |
| Células B  | CD19, CD22+inmunoglobulina citoplásmatica y de superficie                             |
| Pre B Temprana   | Inmunoglobulina citoplasmática de superficie y CD10+.                                 |
| Pre B  | Inmunoglobulina citoplasmática+, CD10+.   |
| Pre B  | Inmunoglobulina citoplasmática +, Inmunoglobulina de superficie + Kappa y lambda +/-. |

diferentes subtipos se asocian a características biológicas, clínicas y pronósticas diferentes. Las características de los principales subtipos inmunológicos de la LLA se presentan en la tabla 6.

**TABLA 6. CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES SUBTIPOS INMUNOLÓGICOS DE LA LLA. (7, 8, 12)**

| CELULAS                               | NULL                             | T                 | B          |
|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------|------------|
| Frecuencia Relativa                   | 70-75%                           | 20-25%            | 2-5%       |
| Relación hombre-mujer                 | 1                                | 5-10%             | 5-10%      |
| Valor medio de leucocitos circulantes | <20 000/mm                       | >20 000/mm        | >50 000/mm |
| Remisión Completa %                   | 90-100                           | 60-80             | >30        |
| Supervivencia Media (meses)           | >60                              | <24               | >12        |
| Localización Recidiva                 | Médula Osea<br>Extramedular >90% | Extramedular <50% | -          |

## 4.5 DEFINICION LEUCEMIA AGUDA, SÍNTOMAS Y SIGNOS.

### Bases para el diagnóstico.

- Citopenias o pancitopenia.
- Insuficiencia de médula ósea que causa infecciones, hemorragias o fatiga.
- Más de 30% de blastos en médula ósea.
- Blastos en sangre periférica en 90 por ciento.

### Definición.

La leucemia aguda es una afección maligna de la célula progenitora hematopoyética. La célula maligna pierde su facultad para madurar y diferenciarse, proliferan de manera incontrolable y por último sustituyen a los elementos normales de la médula ósea. Casi todos los casos surgen sin una causa clara. (13)

### Cuadro clínico

#### A. Síntomas y signos.

Casi todos los pacientes con leucemia aguda se presentan con una enfermedad aguda, y han estado enfermos sólo unos días o semanas. Las hemorragias (por lo general debidas a trombocitopenia) suelen ser en piel y mucosas, y manifestarse por hemorragias gingivales, epistaxis o menorragia. Con menor frecuencia hay una hemorragia grave generalizada en pacientes con coagulación intravascular diseminada (que observa en la leucemia promielocítica aguda y en la monocítica). Las infecciones se deben a neutropenia, y el riesgo de que se presenten es grande si la cifra de neutrófilos disminuye a menos de  $500/\mu\text{l}$ . Los pacientes con cifras de neutrófilos menores de  $100/\mu\text{l}$  casi de manera invariable se infectan en el transcurso de varios días. Los patógenos más comunes son bacterias gramnegativas (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*) u hongos (*Candida*, *Aspergillus*) las presentaciones comunes incluyen: celulitis, neumonía e infecciones perirrectales. La septicemia en pacientes con neutropenia grave puede causar la muerte en el transcurso de unas horas si se retrasa el tratamiento con los antibióticos adecuados.

Los pacientes también pueden buscar atención médica por hipertrofia de las encías, dolor óseo y articular. La presentación más espectacular es la hiperleucocitosis, en la que una cifra notable aumentada de blastos circulantes (por lo general, mayor de  $200\ 000/\mu\text{l}$ ) origina deterioro de la circulación y se presenta por cefalea, confusión y disnea. Estos pacientes requieren leucoféresis y quimioterapia de urgencias.

En el examen los enfermos por lo general están pálidos y tienen púrpura, petequias y diversos signos de infección. En enfermos con leucemia monocítica es posible observar estomatitis e hipertrofia de las encías. Hay crecimiento variable de hígado, bazo y ganglios linfáticos. Puede haber hipersensibilidad ósea, en particular en el esternón y la tibia. (13)

## 4.6 DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO.

La marca característica de la leucemia aguda es la combinación de pancitopenia con blastos circulantes. Sin embargo, es posible que no haya blastos en el frotis de sangre periférica hasta en 10% de los casos ("leucemia aleucémica").

La médula ósea suele ser hipercelular y estar dominada por blastos. Se requiere más de 30% de estos últimos para establecer un diagnóstico de leucemia aguda.

Puede haber diversas anormalidades de laboratorio. Es posible observar hiperuricemia. Si hay coagulación intravascular diseminada, se reduce la concentración de fibrinógeno, se prolonga el tiempo de protrombina y hay productos de degradación de la fibrina o dímero de la fibrina. Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (en especial de células T) pueden tener una masa mediastínica visible en la radiografía de tórax. Los enfermos con leucemia meníngea tienen blastos en el líquido cefalorraquídeo. Se observan en casi 5% de los casos en el momento del diagnóstico y es más común en los tipos monocíticos de la leucemia mieloide aguda.

La leucemia aguda se debe clasificar como linfoblástica aguda o mieloide aguda, también llamada no linfocítica aguda. Los pacientes con la variedad mieloide aguda pueden tener gránulos visibles en los blastos. El bastoncillo de Auer es una inclusión eosinofílica en aguja en el citoplasma y es patognomónico de leucemia mieloide aguda. Para confirmar la naturaleza mieloide de la célula, pueden ser útiles las funciones histoquímicas que demuestran enzimas mieloides como peroxidasa o cloracetato esterasa. Es posible demostrar el linaje monocítico con el hallazgo de butirato esterasa. Hay que pensar en una leucemia linfoblástica aguda cuando no existe evidencia morfológica o histoquímica del linaje mieloide o monocítico. El diagnóstico se confirma al demostrar la presencia de marcadores superficiales características de las células linfoides primitivas. La desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT) está presente en 95% de los casos de leucemia linfoblástica aguda. Se han utilizado diversos anticuerpos monoclonales para definir otros fenotipos de leucemia linfoblástica aguda. Los antígenos primitivos de linfocito incluyen CD10 y CD19. La leucemia linfoblástica aguda de células T se diagnostica por el hallazgo de CD2, Cd5 y Cd7.



La leucemia mieloide aguda suele categorizarse según la base morfológica e histoquímica de la siguiente manera: indiferencia aguda (M0), mieloblástica aguda (M1), mieoblástica aguda con diferenciación (M2), promielocítica aguda (M3), mielomonocítica aguda (M4), monoblástica aguda (M5). Eritroleucemia (M6) y megacarioblástica (M7)

La leucemia linfoblástica aguda se clasifica de manera más útil mediante fenotipos inmunológicos como sigue: común, linaje B temprano y células T.

Los estudios citogenéticos han surgido como el factor pronóstico más potente en las leucemias agudas. La citogenética favorable en la leucemia mieloide aguda incluye (8·21).t(15:17)e inv (7)(p13;q22). Estos pacientes tienen la oportunidad mayor de lograr un control de la enfermedad a corto y largo plazo. Las citogenéticas favorables en la leucemia linfoblástica aguda son los estados hiperdiploides. Las favorables son monosomías 5 y 7, cromosoma Filadelfia y anormalidades de 11q23. (13)

## **4.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.**

La leucemia mieloide aguda se debe diferenciar de los otros trastornos mieloproliferativos: La leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos. Es importante separar entre la leucemia aguda y una médula ósea desviada a la izquierda que se recupera de una agresión tóxica previa. Si hay duda se repite el estudio de médula ósea varios días después para ver si se ha llevado a cabo diferenciar de otras enfermedades linfoproliferativas como la leucemia de células pilosas; también se puede confundir con la linfocitosis o mononucleosis atípicas. Un observador experimentado puede distinguir estas entidades usándose en la morfología. (13)

### **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE ACUERDO AL PROTOCOLO LAL-86.**

La mayoría de los enfermos jóvenes con leucemia aguda se tratan con el fin de curarlos. La primera etapa en el tratamiento es obtener la remisión completa, que se define como sangre periférica normal sin exceso de blastos y estado clínico normal. Sin embargo. La remisión completa no es sinónimo de curación, y la leucemia reincide de manera invariable si no se proporciona tratamiento adicional. (13)

Este protocolo es muy completo ya que maneja el tratamiento farmacológico junto con la radioterapia y el trasplante de médula ósea. Por lo que el paciente obtiene una mayor calidad de vida. En las tablas número 7, 8, 9 y 10 se expone las fármacos empleados, la dosis y los días de administración por cada etapa.

**TABLA No. 7. PROTOCOLO DE INDUCCIÓN DATOP-OP.**

| FARMACO                                   | DOSIS                  | DIAS |
|---|------------------------|------|
| Arabinosido de citosina (vía intravenosa) | 100 mg/m <sup>2</sup>  | 1-5  |
| Vincristina (vía intravenosa)             | 1.5 mg/ m <sup>2</sup> | 1.8  |
| Daunorubicina (vía intravenosa)           | 45 mg/ m <sup>2</sup>  | 1    |
| Prednisona (vía intravenosa)              | 2 mg/ kg               | 1-5  |

**TABLA No. 8. PROTOCOLO DE CONSOLIDACIÓN CICLO 1.**

| FARMACO                                   | DOSIS                     | DIAS |
|---|---------------------------|------|
| Ciclofosfamida (vía intravenosa)          | 750 mg/m <sup>2</sup>     | 1-4  |
| Arabinosido de citosina (vía intravenosa) | 300 mg/ m <sup>2</sup>    | 1-4  |
| L-asparaginasa (vía intravenosa)          | 10,000 UI/ m <sup>2</sup> | 1-4  |

**TABLA No. 9. PROTOCOLO DE CONSOLIDACIÓN CICLO 2.**

| FARMACO                                   | DOSIS                  | DIAS |
|---|------------------------|------|
| Arabinosido de citosina (vía intravenosa) | 100 mg/m <sup>2</sup>  | 1-5  |
| Vincristina (vía intravenosa)             | 1.5 mg/ m <sup>2</sup> | 1.8  |
| Daunorubicina (vía intravenosa)           | 45 mg/ m <sup>2</sup>  | 1    |
| Prednisona (vía intravenosa)              | 2 mg/ kg               | 1-5  |
| Metotrexato (vía intratecal)              | 12 mg/ kg              | 1    |

**TABLA No. 10. PROTOCOLO DE PROFILAXIS DE LA LEUCEMIA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.**

| FARMACO                      | DOSIS                  | DIAS                     |
|------------------------------|------------------------|--------------------------|
| Metotrexato (vía intratecal) | 12 mg/m <sup>2</sup>   | 1, 4, 8, 12, 16, 20 y 24 |
| 6-Mercaptopurina             | 700 mg/ m <sup>2</sup> | 1-24                     |

## **PROTOCOLO DE CONTINUACIÓN Y MANTENIMIENTO.**

Consiste en la administración de ciclos 1 y 2 de forma alternante, separados 6 semanas entre sí, durante los cuales se administra metotrexato (15 mg/ m<sup>2</sup>, intramuscular, cada semana) y 6-mercaptopurina (70 mg/ m<sup>2</sup>/día), hasta completar 1 año desde la obtención de la remisión completa. A partir de entonces se efectúa el mismo tipo de tratamiento pero se aumenta tres veces el intervalo entre los ciclos de reinducción. Se administra una dosis de metotrexato intratecal de acuerdo a cada tanda de reinducción.

La duración total de la quimioterapia es de tres años desde la obtención de la remisión completa los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea alogénico o trasplante de médula ósea autólogo no reciben tratamiento posterior

## **PROTOCOLO DE TRANPLANTE DE MÉDULA ÓSEA.**

Esta modalidad de tratamiento se efectúa una vez finalizada la profilaxis del sistema nervioso central (radioterapia). Seguida de ciclofosfamida 60 mg/kg durante 2 días.

Resulta de suma importancia el conocer las posibles causas que nos pueden originar la leucemia linfocita aguda para evitar en lo posible el contacto con factores que predisponen.

## 4.9 ETIOLOGÍA, FACTORES QUE PREDISPONEN. (8,14,15,16,17,18)

**Edad, sexo, raza y distribución geográfica.** Las leucemias predominan en el *sexo masculino* (60%) . En cuanto a la *edad*, cabe afirmar que la leucemia congénita es rara, el primer pico de frecuencia se observa entre los 2 y 5 años de edad (habitualmente leucemias agudas linfoblásticas). Luego decrece la incidencia hasta los 30 años, en que comienza a aumentar nuevamente de modo progresivo (principalmente las formas agudas y mieloides crónicas) y aún más a partir de los 50 años (sobre todo la leucosis linfóide crónica). *La distribución geográfica* está relacionada con los *factores raciales*. Entre éstos, lo más llamativo es la rareza de la leucemia linfática crónica en el Oriente, sobre todo entre los japoneses y chinos.

**Etiología.** No esta esclarecida, aunque se conocen algunos factores que intervienen en la etiopatogenia del proceso.

Los *factores genéticos* tienen una importancia indiscutible. Los gemelos univitelinos ofrece un alto grado de concordancia con respecto a la incidencia de leucosis. Así, si uno de ellos sufre el proceso, hay una posibilidad mínima del 25% de que lo desarrolle el otro, y aun en un plazo muy breve, con escasas semanas o meses de diferencia. La aparición de varios casos en la misma familia es bien conocida para la leucosis linfóide crónica. Diversas cromosomopatías (síndrome de Down por trisomía 21, síndromes de Fanconi y Bloom con fragilidad cromosómica) se asocian con una frecuencia muy aumentada de leucemia. Es de destacar también, en este sentido, el registro prácticamente constante del cromosoma Philadelphia en la leucemia mielóide crónica

Las *radiaciones ionizantes* constituyen un agente leucemógeno bien conocido. Así se ha comprobado un aumento de frecuencia de esta afección entre los radiólogos norteamericanos, en los supervivientes de los bombardeos atómicos de Hiroshima y Nagasaki, en los pacientes afectados de espondilitis anquilopoyética que recibieron irradiaciones vertebrales y en los enfermos irradiados por tumor maligno. Las leucemias que aparecen en tales casos son las agudas y las mieloides crónicas, pero no la linfática crónica.

De los *agentes químicos*, el único que se ha podido incriminar como leucemógeno mediante datos estadísticos fidedignos es el *benceno*. Se ha observado también tras empleo de otros fármacos mielotóxicos, tales como *fenilbutazona* y *cloramfenicol*, pero sin pruebas definitivas.

Los *virus* desempeñan un papel indudable en la etiología de las leucemias murinas y aun de otros animales (pollo, rata, gato, cerdo y ganado vacuno). Sin embargo, no se ha podido aportar ninguna prueba definitiva acerca de su intervención en la etiología de la leucemia humana. Las partículas aparentemente víricas demostradas en los leucémicos y aun los virus aislados en ellos se ha visto eran contaminantes o artefactos o incluso Mycoplasmas. En otros casos se pudo aislar un virus DNA parecido al herpético, el llamado virus EB (Epstein-Barr); este agente infeccioso está relacionado con la etiología del linfoma de Burkitt y de la mononucleosis infecciosa, pero se halla con frecuencia en cultivos de células hematopoyéticas normales. A pesar de la falta de una demostración definitiva, hay una impresión cada vez más firme de que la leucemia humana pueda ser de etiología vírica.

Los virus RNA y especialmente los oncornavirus tipos C, han recibido especial atención. Es posible que el RNA vírico, con su información, sea transmitido e incorporado al DNA celular gracias a una enzima DNA polimerasa-RNA dependiente (transcriptasa reversa), donde permanecería latente hasta que la confluencia de una serie de factores exógenos (inmunodepresión, irradiación, tóxicos, etc.) facilitaran su desrepresión y se pusiera en marcha la proliferación celular anómala.

A pesar de lo expuesto anteriormente enseguida se presenta una tabla resumida de los principales factores que podrían desencadenar las leucemias.

**TABLA 11. PRINCIPALES FACTORES QUE PUEDEN DESENCADENAR LAS LEUCEMIAS. ( 8,14,15,16,17,18)**

|                     |  |
|---------------------|--|
| Factores físicos:   | Radiaciones, ionizaciones y agentes causales.  |
| Factores químicos.  | Sustancias mielosupresoras (tolueno, benceno, cloramfenicol, fenilbutazona, melfalan, clorambucil, ciclofosfamida, entre otros). |
| Factores biológicos | Enfermedades congénitas, alteraciones cromosómicas, inmunosupresión, cambios hormonales y metabólicos, virus RNA                 |

## **V. INFECCIONES EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA.**

### **5.1 INFECCIONES MÁS FRECUENTES.**

Las infecciones son de gran importancia en las LA. Un 70% de pacientes con leucemia fallecen a causa de infecciones, propiciadas por la neutropenia y alteraciones de la inmunidad propias de la enfermedad y del tratamiento citostático que los enfermos reciben. Los gérmenes más a menudo implicados pueden variar de un lugar a otro, pero los más frecuentes son la E. coli, Pseudomonas, Klebsiellas, Enterobacter-Serratia, Proteus y Estafilococos. También es posible la infección por hongos, entre los cuales el más frecuente es la Candida. No es raro que produzcan infecciones por dos o más gérmenes. El Pneumocystis carinii, que a menudo se asocia al citomegalovirus, produce insuficiencias respiratorias sumamente graves y casi siempre mortales. Es dudoso que existan, como se había creído hace tiempo, casos de fiebre << tumoral >> en los leucémicos. En todo caso, aún cuando los análisis bacteriológicos sean desesperadamente negativos, procede a administrar antibióticos de amplio espectro (18)

La neutropenia es frecuentemente un factor asociado con la fiebre o que predispone a la fiebre a los pacientes con cáncer. Casi dos tercios de los casos de fiebre en los pacientes con neutropenia prolongada pueden ser atribuidos a infección.

La fiebre puede ser molesta para los pacientes y puede estar seguida de escalofríos y sudoraciones a medida que el cuerpo intenta regular la temperatura interna. La fiebre en un paciente neutropénico con cáncer puede significar una infección que pone la vida en peligro. (19)

### **5.2 FIEBRE RELACIONADA CON INFECCIÓN.**

La fiebre en un paciente con cáncer deberá considerarse indicativa de infección hasta que no se pruebe lo contrario, deberán instituirse evaluaciones apropiadas inmediatamente

La fiebre en pacientes neutropénicos representa una emergencia absoluta, Por lo tanto, a los pacientes se les deberá instruir que busquen asistencia medica si se desarrolla una fiebre cuando el conteo de neutrófilos es baja o esta declinando

La evaluación clínica de una fiebre relacionada con infección incluye una historia clínica y examen físico completos dándole atención especial a la inspección de la piel, todos los orificios del cuerpo (p. ej., boca, oídos, nariz, garganta, vagina, recto), sitios de punción de dedos y de venipuntura, sitios de biopsia y pliegues de la piel (p. ej., senos, axilas, ingle).

El área perirectal también deberá ser evaluada puesto que un historial de hemorroides pone al paciente neutropénico, especialmente a los que tienen leucemia, en un riesgo especial de infección. La evaluación deberá incluir los sistemas respiratorio, gastrointestinal, urinario y neurológicos. La evaluación oral incluye inspección de los dientes, las encías, la lengua, el piso de la boca, la nasofaringe y los senos. Los pacientes deberán ser examinados por distensión y sensibilidad abdominales. Deberán obtenerse cultivos de cada puerto y lumen, así como también de una vena periférica.

Con frecuencia se indican exámenes físicos, puesto que los signos y síntomas de infección pueden ser mínimos en el paciente neutropénico. Los rayos X del tórax por lo general aparecen normales en pacientes que no tienen síntomas respiratorios; aunque estos pueden ser útiles cuando se sospecha de aspergilosis.

Ignorar la fiebre en un paciente neutropénico con leucemia, o tratarla en forma sintomática sin primero descartar una infección, puede ser peligroso y potencialmente mortal.

La terapia antibiótica (p. ej., terapia antibacteriana, antiviral y antifúngica) deberá ser iniciada inmediatamente después de que se hayan obtenido los cultivos apropiados pero antes de que los resultados de los cultivos estén disponibles (20,21,22,23). Como lo hemos señalado se ha documentado una tasa de mortalidad de 70% en pacientes febriles neutropénicos que no recibieron terapia antibiótica en un periodo de 48 h. (24) La causa de fiebre no es identificable en el 60-70% de los pacientes. (25) Aunque el consenso general es que la terapia empírica es apropiada, no existe consenso acerca de que antibióticos o combinación de antibióticos deberán ser usados. Cuando esta es usada, la terapia antibiótica se rota a través de cada lumen de los catéteres de lúmenes múltiples. Los antibióticos bacteriostáticos (tetraciclinas, eritromicina, cloranfenicol, etc.) no son beneficiosos en ausencia de granulocitos que, cuando se dan concomitantemente, reducen la eficacia de los antibióticos bactericidas (26)

### 5.3. TERAPIA ANTIBIÓTICA EMPÍRICA.

La terapia antibiótica empírica por lo general cae en uno de cuatro protocolos:

| TABLA 12. TERAPIA ANTIBIÓTICA EMPÍRICA. (20)                       |
|--|
| 1 Aminoglucosido más antipseudomonas beta lactamasas.              |
| 2 Combinación de dos beta lactamasas                               |
| 3 Vancomicina más aminoglucosido y antipseudomonas beta lactamasas |
| 4. Monoterapia   |

Después de que un patógeno específico es aislado, la terapia antibiótica puede ser cambiada para proveer una respuesta terapéutica óptima con toxicidad mínima. Se deberá mantener una cobertura de amplio espectro para prevenir infecciones secundarias por hongos y bacterias. La terapia antibiótica se discontinúa generalmente después de 5 a 7 días con tal que el recuento granulocítico del paciente exceda de 500 y el paciente permanezca libre de fiebre e infección. No hay consenso sobre el manejo apropiado en casos de granulocitopenia persistente cuando el paciente está libre de fiebre. Algunos abogan por la continuación de la terapia (20,22) mientras que otros favorecen detener la administración de antibióticos una vez estabilizado el paciente (23). Se deberá establecer una terapia pronta con antibióticos de amplio espectro cuando un paciente con neutropenia (recuento de granulocitos menos de 500) se pone febril con una sola elevación de temperatura oral de más de 38°C, o tres elevaciones de más de 38° durante un periodo de 24 h (20). La terapia antifúngica empírica podría ser agregada si un paciente neutropénico permanece febril después de una semana de antibióticos de amplio espectro o presenta fiebre recurrente, puesto que la granulocitopenia continuada se asocia generalmente con el desarrollo de infecciones oportunistas no bacterianas, particularmente *Candida* y *Aspergillus*. (20). La terapia prolongada (que exceda de 10 a 14 días) se le indica al paciente con un foco residual de infección o micosis. (20)

Aciclovir es el fármaco de elección en el tratamiento de infección viral de Herpes simple o de varicela zoster. Ganciclovir tiene actividad contra citomegalovirus. Ambos agentes se usan con frecuencia profilácticamente en el manejo de pacientes con alto riesgo de estas infecciones. Foscarnet es útil en el tratamiento de citomegalovirus y el virus de Herpes simple resistente a Aciclovir.



## 5.4 SELECCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS.

Por lo tanto es de suma importancia para la selección de los antimicrobianos debe basarse en el juicio clínico del médico que refleja sus conocimientos de los signos y los síntomas de diversas enfermedades infecciosas; la microbiología de ellas y el espectro antibiótico de los fármacos disponibles. En el siguiente anexo (24A, 24B y 24C) se presenta la tabla No. 9 donde se establece el uso actual de los fármacos antimicrobianos en la terapéutica de infecciones más frecuentes en los pacientes con leucemia aguda

# VI. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS INFECCIONES EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA.

## 6.1 TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL (31).

**Propiedades químicas.** Es una diaminopirimidina la fórmula estructural se presenta en posterior a la tabla de uso actual de los fármacos antimicrobianos (24D).

**Espectro antibacteriano.** El espectro antibacteriano del trimetoprim es semejante al del sulfametoxazol, aunque el primero tiene una potencia de 20 a 100 veces mayor que el segundo. Casi todos los microorganismos gramnegativos y grampositivos son sensibles al trimetoprim, pero puede surgir resistencia si se utiliza cada uno en forma independiente. *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* y enterococos por lo común son resistentes. Se advierte una variación notable en la sensibilidad de Enterobacteriaceae al trimetoprim en diversos sitios geográficos por la aparición amplia de resistencia mediada por plásmidos y transposones. Los datos que se exponen más adelante corresponden a la actividad antimicrobiana de la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol.

*Chlamydia diphtheriae* y *N. meningitidis* son sensibles al trimetoprim-sulfametoxazol. Aunque casi todas las cepas de *Streptococcus pneumoniae* son sensibles, ha habido un incremento inquietante en el número de casos de resistencia (véase adelante). Se sabe que de 50 a 95% de las cepas de *S. aureus*, *S. epidermidis*,

## 5.4 SELECCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS.

Por lo tanto es de suma importancia para la selección de los antimicrobianos debe basarse en el juicio clínico del médico que refleja sus conocimientos de los signos y los síntomas de diversas enfermedades infecciosas; la microbiología de ellas y el espectro antibiótico de los fármacos disponibles. En el siguiente anexo (24A, 24B y 24C) se presenta la tabla No. 9 donde se establece el uso actual de los fármacos antimicrobianos en la terapéutica de infecciones más frecuentes en los pacientes con leucemia aguda.

# VI. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS INFECCIONES EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA.

## 6.1 TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL (31).

**Propiedades químicas.** Es una diaminopirimidina la fórmula estructural se presenta en posterior a la tabla de uso actual de los fármacos antimicrobianos (24D).

**Espectro antibacteriano.** El espectro antibacteriano del trimetoprim es semejante al del sulfametoxazol, aunque el primero tiene una potencia de 20 a 100 veces mayor que el segundo. Casi todos los microorganismos gramnegativos y grampositivos son sensibles al trimetoprim, pero puede surgir resistencia si se utiliza cada uno en forma independiente. *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* y enterococos por lo común son resistentes. Se advierte una variación notable en la sensibilidad de Enterobacteriaceae al trimetoprim en diversos sitios geográficos por la aparición amplia de resistencia mediada por plásmidos y transposones. Los datos que se exponen más adelante corresponden a la actividad antimicrobiana de la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol

*Chlamydia diphtheriae* y *N. meningitidis* son sensibles al trimetoprim-sulfametoxazol. Aunque casi todas las cepas de *Streptococcus pneumoniae* son sensibles, ha habido un incremento inquietante en el número de casos de resistencia (véase adelante). Se sabe que de 50 a 95% de las cepas de *S. aureus*, *S. epidermidis*,

TABLA 13. USO ACTUAL DE LOS FARMACOS ANTIMICROBIANOS EN LA TERAPÉUTICA DE INFECCIONES.

| I. COCOS<br>GRAMPOSITIVOS            | ENFERMEDADES   |                            | SELECCION DE ANTIMICROBIANOS  |  |   |
|--------------------------------------|--|----------------------------|---|--|---|
|                                      |  |                            | 1ª. ELECCION  | 2ª. ELECCION <sup>1</sup>  | 3ª. ELECCION <sup>1</sup>   |
| <i>Staphylococcus aureus</i> *       | Abscesos<br>Bacteria<br>Endocarditis<br>Neumonía<br>Osteomielitis  | Sensibles a<br>Meticilina  | Nafcilina<br>oxacilina  | Cefalosporina (G1)<br>Vancomicina  | Clindamicina <sup>2</sup><br>Eritromicina <sup>2</sup><br>Trimetoprim-sulfametoxazol+rifampicina<br>Ciprofloxacina+Rifampicina <sup>3</sup> |
|                                      | Celulitis<br>otras   | Resistente a<br>Meticilina | Vancomicina <sup>4</sup>  | Ciprofloxacina+rifampicina <sup>3</sup>  | Trimetoprim-sulfametoxazol+rifampicina <sup>3</sup>   |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>        | Faringitis<br>Escarlatina<br>Otitis media<br>Celulitis<br>Erisipelas<br>Neumonía<br>bacteriemia<br>Síndrome choque tóxico<br>Otras infecciones |                            | Penicilina<br>Amoxicilina   | Cefalosporina (G1) <sup>5</sup><br>Vancomicina   | Eritromicina <sup>2,6</sup><br>Clindamicina <sup>2</sup>  |
| <b>II. BACILOS<br/>GRAMNEGATIVOS</b> |  |                            |   |  |   |
| <i>Escherichia coli</i> *            | Infecciones de vías urinarias <sup>8</sup>   |                            | Trimetoprim-<br>sulfametoxazol <sup>7</sup><br>Ciprofloxacina u<br>Ofloxacina<br>Cefalosporina<br>(G1)<br>Ampicilina+<br>aminoglucósido | Penicilina+ un inhibidor<br>de penicilinas <sup>9</sup><br>Aminoglucósido              | Aztreonam<br>Nitrofurantoina<br>Doxiciclina   |
|                                      | Otras infecciones<br>Bacteriemia   |                            | Ampicilina+aminoglu<br>cósido<br>Cefalosporina (G1)   | Aminoglucósido<br>Penicilina+ un inhibidor<br>de penicilinas <sup>9</sup><br>Aztreonam | Trimetoprim-sulfametoxazol<br>Ciprofloxacina u ofloxacina   |

TABLA 13. USO ACTUAL DE LOS FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS EN LA TERAPÉUTICA DE INFECCIONES.

| I. BACILOS<br>GRAMNEGATIVOS         | ENFERMEDADES  | SELECCIÓN DE ANTIMICROBIANOS  |   |   |
|-------------------------------------|---|---|---|---|
|                                     |   | 1ª. ELECCIÓN  | 2ª. ELECCION <sup>1</sup>   | 3ª. ELECCION <sup>1</sup>                                 |
| <b>Especies<br/>enterobacter</b> de | Infecciones de vías urinarias <sup>10</sup><br>Y de otros órganos | Imipenem<br>Aminoglucósido  | Penicilina de amplio<br>espectro <sup>11</sup>  | Trimetoprim-sulfametoxazol<br>Ciprofloxacina u ofloxacina |
| <b>Pseudomona<br/>aeruginosa*</b>   | Infecciones de vías urinarias <sup>10</sup>                       | Penicilina de amplio<br>espectro <sup>11</sup><br>Ceftazidima<br>Ciprofloxacina u<br>ofloxacina | Aminoglucósido<br>Aztreonam   | Imipenem o meropenem                                      |
|                                     | Neumonía <sup>12</sup><br>Bacteriemia <sup>12</sup>               | Penicilina de amplio<br>Espectro+aminoglu-<br>cósido  | Ceftazidima <sup>13</sup> +Aminoglucó-<br>sido<br>Ciprofloxacina+Penicilina<br>de amplio espectro <sup>11</sup> o<br>aminoglucósido | Aztreonam+aminoglucósido<br>Imipenem+aminoglucósido       |
| <b>Klebsiella<br/>pneumoniae*</b>   | Infecciones de vías urinarias <sup>10</sup>                       | Cefalosporina <sup>2</sup>  | Aminoglucósido<br>Mezlocilina o piperacilina  | Trimetoprim-sulfametoxazol<br>Ciprofloxacina u ofloxacina |

\* Es necesario estudiar *in vitro* la sensibilidad de todas las cepas a diversos antimicrobianos (antibiogramas)

1 Los fármacos de segunda y tercera elección están. a) indicados en sujetos hipersensibles a compuestos de igual o mayor eficacia, b) potencialmente más peligrosos que fármacos igualmente activos, c) menor propensión a producir una reacción terapéutica deseada, y d) necesidad en algunos casos de nuevos estudios para permitir una evaluación válida de su eficacia.

2 No está indicado en Endocarditis, meningitis u otras infecciones del SNC

3 La rifampicina es muy activa contra casi todas las cepas de *S. Aureus*, incluidas algunas de las que son resistentes a meticilina. La resistencia surge con rapidez (mutación de una etapa) durante la terapéutica, razón por la cual hay que utilizar de manera conjunta un segundo fármaco activo como trimetoprim-sulfametoxazol o ciprofloxacina

4 La vancomicina es el único antimicrobiano con eficacia probada para tratar infecciones graves por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

5 Especialmente en endocarditis o bacteriemia

6 Las cepas pueden ser resistentes a eritromicina y se necesita corroborar su sensibilidad a ella antes de utilizarla para combatir infecciones graves

7 Si la resistencia está en aumento.

8 Trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y antisépticos de vías urinarias son útiles en infecciones agudas de vías urinarias y, en particular cistitis, en la persona sin uropatía obstructiva o en quien la enfermedad no se ha vuelto crónica. Los compuestos mencionados pueden ser eficaces en el tratamiento supresor crónico de sujetos con infecciones recurrentes de vías urinarias. En algunas áreas, 20 a 40% de las infecciones por *E. Coli* de origen comunitario son resistentes a ampicilina

9 Amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato o piperacilina-tazobactam

10 Las infecciones de vías urinarias causadas por microorganismos distintos de *E. Coli* son menos frecuentes y a menudo se observan de uropatía obstructiva, o cuando hay una sonda a permanencia, o después de infecciones recurrentes y el uso de antibióticos. La terapéutica debe individualizarse, pero a menudo es ineficaz salvo que se elimine el problema de base

11 Ticarcilina, piperacilina, mezlocilina o azlocilina.

12 En algunas infecciones por *Pseudomona aeruginosa* basta un solo fármaco, como sería un antibiótico  $\beta$ -lactámico antipseudomonas o un aminoglucósido, pero la combinación de dos tipos de fármacos se recomienda para combatir infecciones graves, sobre todo en el individuo neutropénico o en el sujeto con neumonía

13 Entre las cefalosporinas más activas contra *Pseudomona aeruginosa* están ceftazidima y cefoperozona, pero durante el tratamiento puede surgir resistencia a ellas.

*Streptococcus pyogenes*, el grupo *viridans* de estreptococos, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, especies de *Enterobacter* *Salmonella*, *Shigella*, *P. pseudomallei*, *Serratia* y especies de *Alcaligenes* son inhibidas por el fármaco. También muestran sensibilidad especies de *Klebsiella*, *Brucella abortus*, *Pasteurella haemolytica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica* y *N. asteroides*. Las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina a pesar de que también lo son al trimetoprim o al sulfametoxazol por separado, pueden ser sensibles a ambos en combinación. La interacción sinérgica entre los componentes del preparado se advierte incluso en caso de microorganismos resistentes a una sulfonamida o con resistencia a ella y resistencia moderada al trimetoprim. Sin embargo, se produce un grado máximo de sinergia cuando los microorganismos son sensibles a ambos componentes. La actividad de trimetoprim-sulfametoxazol in vitro depende del medio en el cual se valora; Por ejemplo, concentraciones bajas de timidina anulan casi por completo la actividad antibacteriana. (31)

**Mecanismo de acción.** La actividad antimicrobiana de la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol es consecuencia de su acción en dos fases de la vía enzimática en la síntesis del ácido tetrahidrofólico. La sulfonamida inhibe la incorporación de PABA en el ácido fólico y el trimetoprim evita la reducción del dihidrofolato en tetrahidrofolato. Esta última es la forma de folato esencial para las reacciones de transferencia de un solo carbono, por ejemplo, la síntesis de timidilato a partir de desoxiuridilato. La toxicidad selectiva contra los microorganismos se logra de dos maneras. Las células de mamífero utilizan folatos preformados obtenidos de alimentos y no los sintetizan. Aún más, el trimetoprim es un bloqueador altamente selectivo de la dihidrofolato reductasa de microorganismos inferiores, y se necesita 100 000 veces más fármaco para inhibir la reductasa humana que dicha enzima en bacterias. La situación mencionada tiene vital importancia porque la función enzimática es crucial para todas las especies.

La interacción sinérgica entre la sulfonamida y el trimetoprim es predecible con base en sus mecanismos de acción respectivos. Se advierte una proporción óptima de las concentraciones de uno y otro, en cuanto a sinergia, y es igual a la proporción de las concentraciones inhibitorias mínimas de cada fármaco que actúe de manera independiente. Si bien la razón anterior varía en el caso de bacterias diferentes, la más eficaz para el máximo número de microorganismos es 20 partes de sulfametoxazol por una parte de trimetoprim. De este modo, la combinación se prepara para que alcance una concentración in vivo de sulfametoxazol 20 veces mayor que la de trimetoprim. Por tal razón, son importantes las propiedades farmacocinéticas de la sulfonamida escogida para combinar con trimetoprim porque se busca una constancia relativa de las cifras de ambos compuestos en el cuerpo.

El estudio de los patrones de sensibilidad de una cepa característica de *E. coli* ilustra la magnitud de la sinergia. La MIC de sulfametoxazol solo es de 3 µg/ml, en

tanto que la que corresponde a trimetoprim es de 0.3 µg/ml. Cuando se somete a prueba la combinación en proporción de 20:1, las concentraciones inhibitorias son de 1.0 µg/ml y 0.05 µg/ml, respectivamente. La combinación en realidad es bactericida en el caso de algunos microorganismos (31)

**Absorción, distribución y eliminación.** Los perfiles farmacocinéticos del sulfametoxazol y del trimetoprim están íntimamente "concertados" (aunque no de manera perfecta) para alcanzar una proporción constante de 20:1 en sus concentraciones en sangre y tejido. La proporción en sangre suele exceder de 20:1 y la que se halla en tejidos suele ser menor. Después de ingerir una sola dosis del preparado en combinación, el trimetoprim se absorbe con mayor rapidez que el sulfametoxazol. La administración concomitante de ambos al parecer toma lenta la absorción del sulfametoxazol. Por lo común, en término de dos horas se alcanzan cifras máximas de trimetoprim en sangre en casi todos los enfermos, en tanto que las de sulfametoxazol se producen unas cuatro horas después de una sola dosis oral. Las vidas medias de trimetoprim y de sulfametoxazol son de 11 y 10 h, respectivamente, de manera aproximada.

Cuando se administran 800 mg de sulfametoxazol con 160 mg de trimetoprim (la proporción habitual de 5:1) dos veces al día, las concentraciones máximas de ambos en plasma son de 40 y 2 µg/ml, que son las óptimas. Las cifras máximas son semejantes (46 y 3.4 µg/ml) después de goteo intravenoso de 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprim en un lapso de una hora.

El trimetoprim se distribuye y concentra rápidamente en tejidos y, en promedio, 40% de él queda ligado a proteínas plasmáticas en presencia de sulfametoxazol. El volumen de distribución del primero es casi nueve veces mayor que el de sulfametoxazol. El fármaco penetra fácilmente en líquido cefalorraquídeo y esputo, y también en bilis se identifican concentraciones grandes de cada uno de los componentes de la combinación. En promedio, 65% del sulfametoxazol está ligado a proteínas plasmáticas.

Aproximadamente 60% del trimetoprim administrado y 25% al 50% del sulfametoxazol se excretan en la orina en término de 24 h. Se ha observado que 66% de la sulfonamida no está conjugada. También se excretan metabolitos del trimetoprim. Las velocidades de excreción y las concentraciones de ambos compuestos en orina disminuyen de manera significativa en personas con uremia. (31)

**Efectos adversos.** No hay datos de que la administración de trimetoprim-sulfametoxazol a las dosis recomendadas induzca deficiencia de folato en personas sanas. No obstante, es relativamente pequeño el margen entre la toxicidad para las bacterias y la correspondiente a seres humanos cuando las células del paciente

muestran deficiencia de folato. En tales casos, la combinación mencionada puede causar o desencadenar megaloblastosis, leucopenia o trombocitopenia. En el uso diario, la combinación al parecer causa poca toxicidad. En promedio, 75% de los efectos adversos se manifiesta en piel; éstos son los datos característicos generados por sulfonamidas, como se ha descrito. Sin embargo, se ha señalado que trimetoprim-sulfametoxazol causa incluso tres veces más reacciones dermatológicas que el sulfisoxazol solo (5.9% en comparación con 1.7). La dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) son infrecuentes y afectan más bien a personas de edad avanzada. La náusea y el vómito son las reacciones gastrointestinales más habituales y la diarrea es infrecuente. La glositis y estomatitis son relativamente comunes. A veces surge ictericia leve y transitoria y al parecer posee las características histológicas de la hepatitis colestásica alérgica. Las reacciones del sistema nervioso central consisten en cefalea, depresión y alucinaciones que se sabe son producidas por sulfonamidas. Las reacciones hematológicas además de las mencionadas incluyen varios tipos de anemia (apiásica, hemolítica y macrocítica), trastornos de la coagulación, granulocitopenia, agranulocitosis, púrpura, púrpura de Henoch-Schönlein y sulfahemoglobinemia. Puede haber perturbación permanente de la función renal con el uso de trimetoprim-sulfametoxazol en personas con nefropatía y en individuos con función renal normal se ha observado una disminución reversible en la depuración de creatinina. (31)

**Aplicaciones terapéuticas.** Infecciones de vías urinarias. El tratamiento de infecciones no complicadas de las vías urinarias inferiores basándose en trimetoprim-sulfametoxazol suele ser muy eficaz, incluso si el microorganismo infectante es resistente a las sulfonamidas solas. En adultos, en la mayor parte de los casos se logra curación con una dosis de 800 mg de sulfametoxazol a la que se agregan 160 mg de trimetoprim, cada 12 h, y en niños, la dosis de trimetoprim es de 8 mg/kg. de peso y la de sulfametoxazol, de 40 mg/kg. de peso en dos fracciones cada 12 h, durante 10 días. El preparado produce un mejor efecto terapéutico que uno u otro de sus componentes por separado cuando los microorganismos infectantes pertenecen a la familia Enterobacteriaceae. Una sola dosis (320 mg de trimetoprim y 1 600 mg de sulfametoxazol en adultos) ha sido también eficaz en algunos casos de infecciones agudas no complicadas de vías urinarias, pero muy probablemente se necesita un mínimo de tres días de administración para lograr eficacia.

La combinación al parecer muestra eficacia especial en infecciones crónicas y recurrentes de vías urinarias. Quizá son eficaces dosis pequeñas (200 mg de sulfametoxazol y 40 mg de trimetoprim diariamente, o dos a cuatro veces dichas dosis, una o dos veces por semana) para disminuir el número de infecciones recurrentes en vías urinarias en adultos. El efecto anterior tal vez dependa de concentraciones terapéuticas de trimetoprim en secreciones vaginales. Es posible eliminar a Enterobacteriaceae que rodean al orificio uretral o disminuir su número en grado extraordinario, y con ello aminorar las posibilidades de una reinfección ascendente.



También se ha observado cifras de trimetoprim terapéuticas en las secreciones prostáticas, y la combinación con sulfametoxazol es eficaz para combatir la prostatitis bacteriana (31)

**Infecciones bacterianas de vías respiratorias.** El trimetoprim-sulfametoxazol es eficaz en exacerbaciones agudas de bronquitis crónica. La administración de 800 a 1 200 mg de sulfametoxazol en combinación con 160 a 240 mg de trimetoprim, dos veces al día, al parecer es eficaz para disminuir fiebre, purulencia y volumen de esputo y flemas, así como la cuantificación bacteriana en estos materiales. Los microorganismos patógenos fueron *H. influenzae* y *Streptococcus Pneumoniae*. El trimetoprim-sulfametoxazol no debe utilizarse para tratar la Laringitis por estreptococos porque no los erradica, pero es eficaz en otitis media aguda en niños y sinusitis maxilar superior aguda en adultos causadas por cepas sensibles de *H influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. Sin embargo, se han señalado casos de bacteriemia por neumococos resistentes

**Infecciones de tubo digestivo.** La combinación que se señaló puede administrarse en lugar de la fluoroquinolona para combatir la shigelosis, dado que muchas cepas del agente causal son resistentes a la ampicilina; sin embargo, se ha vuelto cada vez más frecuente la resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol. También es un fármaco de segunda elección (los medicamentos preferidos son ceftriaxona o una fluoroquinolona) contra la tifoidea, pero la resistencia se ha vuelto un problema cada vez mayor. En adultos, el trimetoprim-sulfametoxazol al parecer es eficaz a dosis de 800 mg del segundo, y de 160 mg del primero cada 12 h, durante 15 días.

La combinación mencionada al parecer es eficaz en el tratamiento de portadores de cepas sensibles de *S. typhi* y otras especies de *Salmonella*. Un plan posológico propuesto es administrar 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprim dos veces al día, durante tres días; sin embargo, se ha sabido de ineficacia de tal terapéutica. La vesiculopatía crónica puede acompañarse de una elevada incidencia de imposibilidad de eliminar el estado de portador. La diarrea aguda por cepas sensibles de *E. coli* enteropatógena puede evitarse o tratarse con la combinación de los dos fármacos o el solo trimetoprim. (31)

**Profilaxis en enfermos neutropénicos.** Varios estudios han mostrado la eficacia de la terapéutica a bajas dosis a base de 150 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal de trimetoprim y 750 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal de sulfametoxazol en la profilaxis de la infección por *P. carinii*. Además se observó protección notable contra la sepsis causada por bacterias gramnegativas al usar la combinación antes mencionada (800 mg de sulfametoxazol más 160 mg de trimetoprim) dos veces al día, en individuos fuertemente neutropénicos. La aparición de hongos y bacterias resistentes puede limitar el uso de la mezcla de los fármacos en la proporción mencionada, como profilácticos. (31)

## 6.2 AMINOGLUCÓSIDOS (31).

**Propiedades químicas.** Los aminoglucósidos consisten en dos a más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un núcleo de hexosa que, por lo común, ésta en una posición central. La hexosa o aminociclitol es una estreptidina (como en la estreptomina) o una 2-desoxiestreptamina (característica de todos los demás aminoglucósidos disponibles). Por esa razón, dichos compuestos son aminociclitoles aminoglucósidos aunque el término aminoglucósido es más sencillo y así se les describe. La espectinomina, un fármaco adicional, es un aminociclitol que no contiene aminoazúcares.

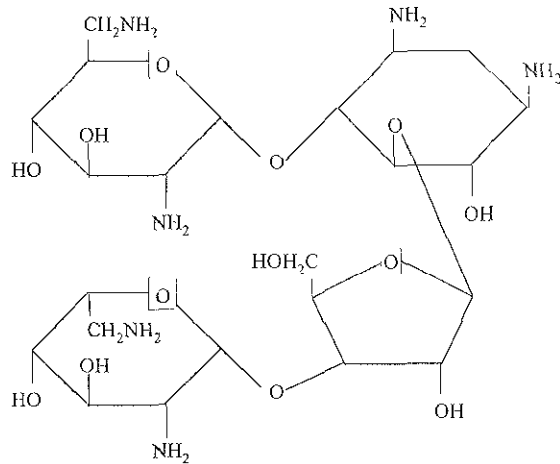
La familia de los aminoglucósidos se diferencia por los aminoazúcares unidos al aminociclitol. En la subfamilia de la neomicina, se incluye la neomicina B y paromomicina, un aminoglucósido oral que se utiliza para tratar amibiasis y criptosporidiosis en sujetos con SIDA; Éstos son tres aminoazúcares unidos a la 2-desoxiestreptamina central, lo cual es diferente en las subfamilias de la kanamicina y gentamicina que poseen solamente dos aminoazúcares de esa índole. La neomicina B posee una fórmula estructural la cual se puede observar en el siguiente anexo (29A).

En la subfamilia de la kanamicina, que incluye las kanamicinas A y B, la amikacina y la tobramicina, dos aminoazúcares están unidos a una fracción central de 2-desoxiestreptamina, uno de ellos es una 3-aminohexosa. La fórmula estructural de la kanamicina A, la cual se puede observar en el siguiente anexo (29A)

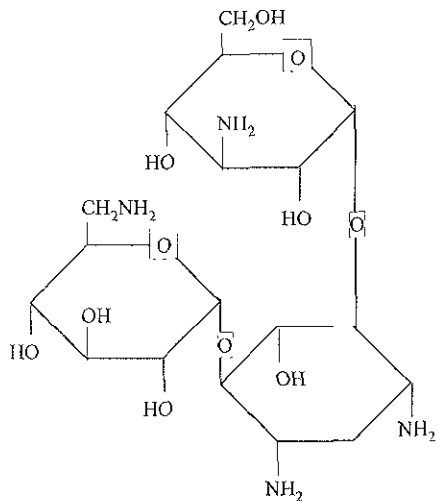
La amikacina es un derivado semisintético preparado a partir de la kanamicina A por acilación del grupo 1-amino de la fracción 2-desoxiestreptamina con ácido 2-hidroxi-4-aminobutírico

La subfamilia de la gentamicina, que incluye las gentamicinas C<sub>1</sub>, C<sub>1a</sub> y C<sub>2</sub>, sisomicina y netilmicina (derivado I-N-etil de sisomicina), contiene un 3-aminoazúcar diferente (garosamina). Las variaciones en la metilación del otro aminoazúcar genera componentes diferentes de la gentamicina, dichas modificaciones al parecer tienen poco efecto en la actividad biológica (ver anexo 29B).

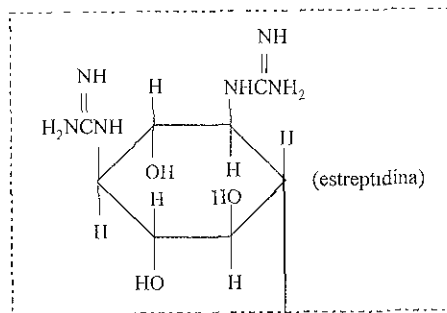
La estreptomina y dihidroestreptomina (la segunda no se usa más, por su ototoxicidad excesiva) difieren de los otros antibióticos aminoglucósidos en que contienen estreptidina y no 2-desoxiestreptamina, y su aminociclitol no está en posición central. En el siguiente anexo (29A) se presenta la fórmula estructural de la estreptomina. (31)



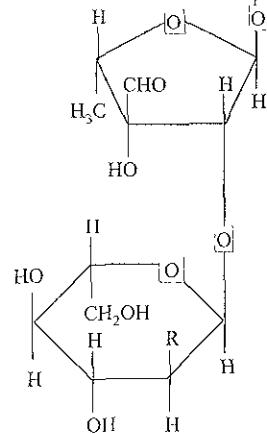
**NEOMICINA B**



**KANAMICINA A**

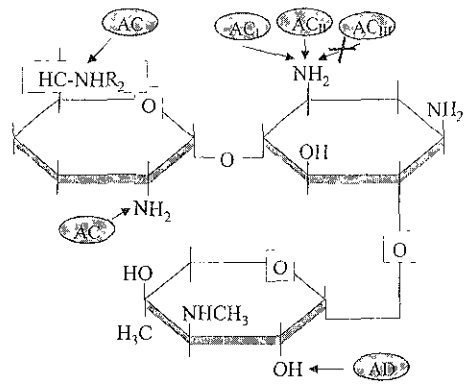


(estreptidina)

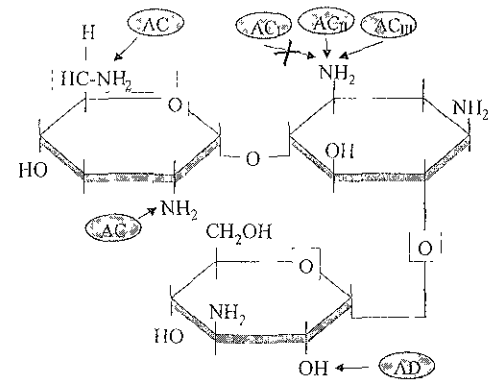


R = CH<sub>3</sub>NH

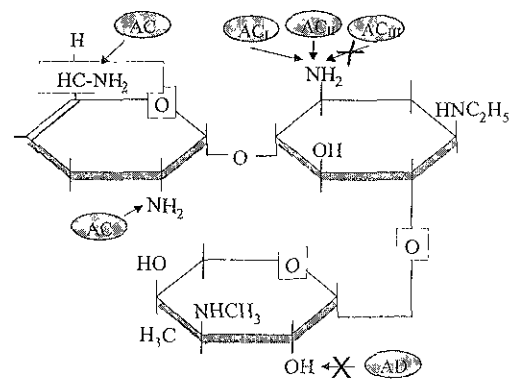
**ESTREPTOMICINA**



**Gentamicina C**

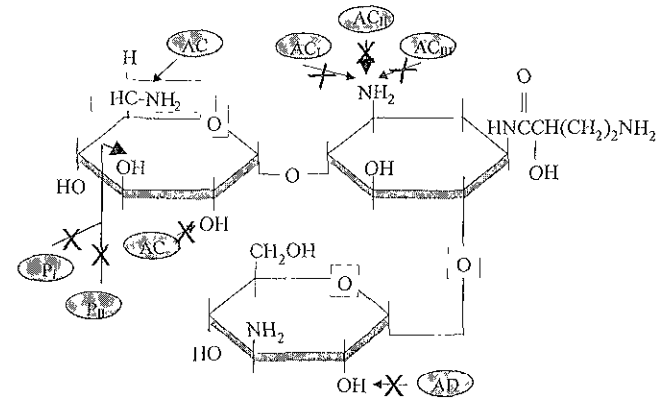


**Tobramicina**



**Netilmicina**

29B



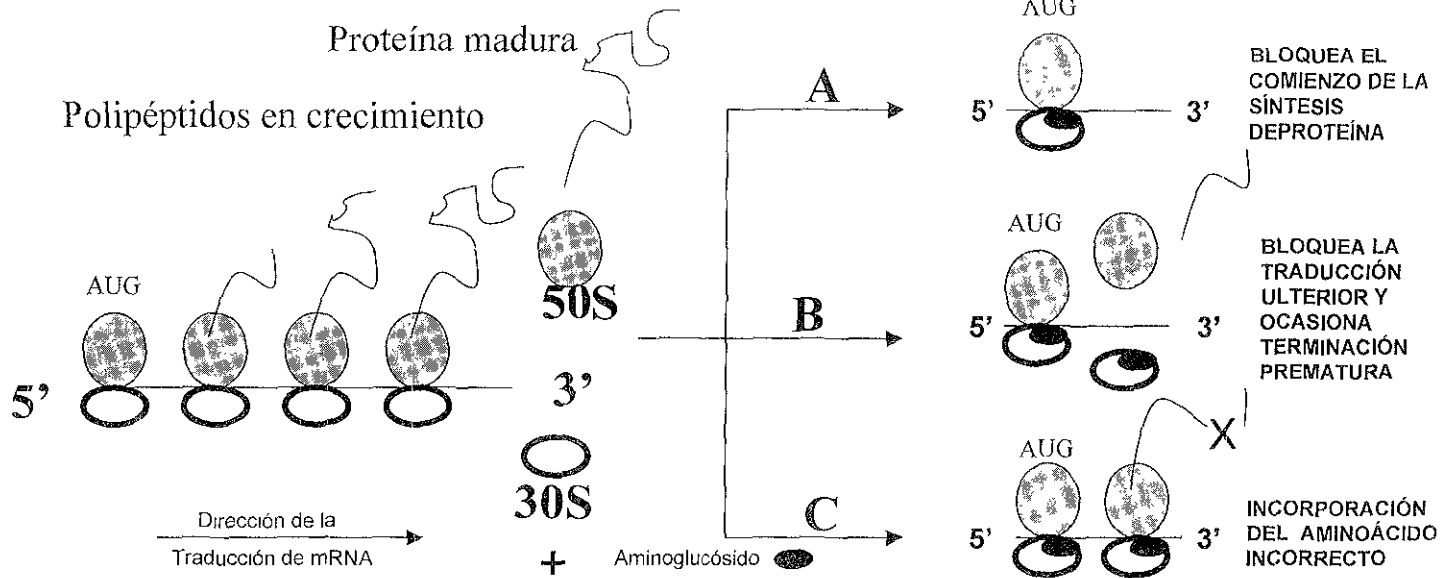
**Amikacina**

Acetilasa    
 Adenilasa    
 Fosforilasa    
 X Protegido de la acción enzimática

**Mecanismo de acción.** Los antibióticos aminoglucósidos son bactericidas rápidos. La destrucción de la bacteria depende de la concentración, y cuanto más alta es ésta, mayor es la rapidez con que destruye a los microorganismos. Un efecto posantibiótico, es decir, una actividad bactericida residual que persiste después de que disminuye la concentración sérica a menos de la concentración inhibidora mínima también es característico de los antibióticos aminoglucósidos, y la duración de dicho efecto depende de la concentración. Las propiedades en cuestión quizás expliquen la eficacia de regímenes de una sola dosis al día de estos productos, a pesar de periodos largos durante los cuales no está presente el antibiótico. Se han acumulado amplios conocimientos de su capacidad de bloquear la síntesis de proteínas y disminuir la fidelidad de la traducción de mRNA en el ribosoma, pero dichos efectos no aportan una explicación neta de la acción letal a muy corto plazo de los aminoglucósidos en las bacterias.

Los aminoglucósidos difunden por medio de canales acuosos formados por porinas, proteínas que se encuentran en la membrana externa de bacterias gramnegativas y de este modo penetran en el espacio periplásmico. El transporte ulterior de aminoglucósidos por la membrana citoplásmica (interna) depende del transporte de electrones, en parte por la necesidad de que haya un potencial de membrana (negativo interior) para impulsar el paso de dichos antibióticos al interior de la bacteria; Esta fase de transporte ha sido llamada *fase I que depende de energía*. Es cinéticolimitante y puede ser bloqueada por cationes divalentes como los de calcio y magnesio, hiperosmolaridad, disminución en pH y anaerobiosis.

Los dos últimos factores reducen la capacidad de la bacteria para conservar la fuerza impulsora necesaria para el transporte (potencial de membrana). De este modo, por ejemplo, disminuye extraordinariamente la actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos en el entorno anaerobio de un absceso; en orina ácida hiperosmolar y en otros medios. Los aminoglucósidos después de penetrar por la membrana citoplásmica se ligan a polisomas e interfieren en la síntesis proteínica al causar una "lectura errónea" y terminación prematura de la traducción de mRNA. Las proteínas aberrantes producidas pueden ser insertadas en la membrana bacteriana, con lo cual se altera su permeabilidad y se estimula el paso de más aminoglucósido. Esta fase del transporte de aminoglucósidos, *llamada fase II que depende de energía* (EDP<sub>2</sub>), no se conoce a fondo pero se ha sugerido que en alguna forma está vinculada con la perturbación de la estructura de la membrana citoplásmica quizá por proteínas aberrantes. El concepto anterior es congruente con la progresión observada del "derrame" o fuga de iones pequeños seguida por moléculas de mayor tamaño y, al final, por proteínas desde la bacteria, antes de su muerte, inducida por el aminoglucósido. Esta alteración progresiva de la "cubierta" celular, así como otros procesos vitales pueden explicar la acción letal de los aminoglucósidos.



## EFFECTOS DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS EN LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

**A.** El aminoglucósido (representado por círculos cerrados) se liga a la subunidad ribosómica 30S e interfiere en el comienzo de la síntesis proteínica al fijar el complejo ribosómico 30S-50S al codón de comienzo (AUG) de mRNA. Al completar los complejos 30S-50S "corriente abajo" la traducción del mRNA y su desprendimiento, se acumulan los complejos de comienzo o inicio anormales, llamados monosomas de estreptomicina, y bloquean cualquier traducción ulterior del mensaje. El aminoglucósido que se liga a la subunidad 30S también ocasiona lectura errónea de mRNA, lo cual hace que surja **(B)**, terminación prematura de la traducción, con separación del complejo ribosómico y producción de una proteína sintetizada en forma incompleta o **(C)**, incorporación de aminoácidos "incorrectos" (señalados por la "x" que culmina en la producción de proteínas anormales o no funcionales).

El sitio de acción primaria de los aminoglucósidos en el interior de las células es la subunidad ribosómica 30 S que consiste en 21 proteínas y una sola molécula de RNA de 16 S. Cuando menos tres de estas proteínas y quizá el RNA ribosómico 16 S contribuyen adecuadamente al sitio de unión con estreptomina y las alteraciones de estas moléculas afectan en grado sumo la unión y la acción ulterior de dicho antibiótico. Por ejemplo, la sustitución de la sola lisina por asparagina en posición 42 de una proteína ribosómica ( $S_{12}$ ) evita la unión del fármaco y el mutante que resulta es por completo resistente a la estreptomina. Otro mutante en que la glutamina es el aminoácido en dicha posición depende de la estreptomina. Los microorganismos mencionados en realidad necesitan del antibiótico para sobrevivir. Los demás aminoglucósidos también se ligan a la subunidad ribosómica 30 S, sin embargo, al parecer también se unen a varios sitios en la subunidad ribosómica 50 S.

Los aminoglucósidos perturban el ciclo normal de la función ribosómica al interferir (cuando menos de modo parcial) en el inicio de la síntesis proteínica, y así se acumulan complejos anormales de "inicio" o "monosomas de estreptomina" que se señalan esquemáticamente en el anexo (30A). Otro efecto de los aminoglucósidos es su capacidad de inducir "lectura errónea" de la plantilla de mRNA, y con ello se incorporan aminoácidos "incorrectos" en las cadenas de polipéptido en crecimiento. Los compuestos de esta categoría varían en su capacidad de ocasionar "lectura errónea" y esta propiedad quizá depende de diferencias en su afinidad por proteínas ribosómicas específicas. Existe una correlación importante entre la actividad bactericida y la capacidad de inducir lecturas erróneas, pero no se ha dilucidado que sea el mecanismo primario de la muerte bactericida inducida por aminoglucósidos. (31)

**Actividad antibacteriana de los aminoglucósidos.** La actividad antibacteriana de gentamicina, tobramicina, kanamicina, netilmicina y amikacina se orienta fundamentalmente contra bacilos gramnegativos aerobios. La kanamicina, a semejanza de la estreptomina, tiene un espectro más limitado en comparación con otros aminoglucósidos y no debe utilizarse en particular para tratar infecciones por *Serratia* o *Pseudomonas aeruginosa*. Los antibióticos en cuestión tienen poca utilidad contra microorganismos anaerobios o bacterias facultativas en medios anaerobios. Su acción contra casi todas las bacterias grampositivas es limitada. *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* son fuertemente resistentes y, de hecho, la gentamicina se ha agregado a las placas de agar-sangre para facilitar el aislamiento de estos microorganismos del esputo y de secreciones faríngeas. La estreptomina o la gentamicina solas no son activas, pero en combinación con un compuesto con actividad en la pared bacteriana, como la penicilina o la vancomicina, muestran acción contra cepas "sensibles" de enterococos y estreptococos en las concentraciones que se alcanzan en clínica. Las combinaciones comentadas poseen un efecto bactericida más rápido que el uso de uno u otro fármacos solos (presentan sinergismo en su

acción). La gentamicina y tobramicina son activas in vitro contra más de 90% de las cepas de *Staphylococcus aureus* y 75% de las de *Staphylococcus epidermidis*. La eficacia clínica de los aminoglucósidos solos en el tratamiento de infecciones estafilocócicas graves no se ha corroborado y es mejor no utilizarlos. Durante la exposición a los fármacos surgen rápidamente cepas de estafilococos mutantes resistentes a la gentamicina. Todavía más, va en aumento la resistencia de estafilococos mediada por plásmidos transferibles por mecanismos de conjugación que codifican enzimas modificadoras de aminoglucósidos.

Los bacilos gramnegativos aerobios varían en su sensibilidad a los aminoglucósidos. Los microorganismos "sensibles" se definen como los inhibidos por concentraciones que se logran clínicamente en el plasma sin una alta incidencia de toxicidad; cuando se administran a intervalos de 8 a 12 h, dichos valores terapéuticos máximos varían de 4 a 12  $\mu\text{g/ml}$  para gentamicina, tobramicina y netilmicina, y de 20 a 35  $\mu\text{g/ml}$  para amikacina y kanamicina. La tobramicina y gentamicina muestran actividad similar contra casi todos los bacilos gramnegativos, si bien la tobramicina suele ser más activa contra *Pseudomonas aeruginosa* y contra algunas cepas de especies de *Proteus*. Casi todos los bacilos gramnegativos (excepto *Pseudomonas aeruginosa*), que son resistentes a la gentamicina por enzimas inactivadoras mediadas por plásmidos, también inactivan a la tobramicina. Sin embargo, en promedio, 50% de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a gentamicina sigue siendo sensible a tobramicina. En algunos hospitales, la flora nosocomial ha presentado extraordinarias alteraciones en su sensibilidad a los antibióticos en los últimos 20 años, con un incremento gradual de la resistencia a gentamicina y tobramicina. La frecuencia relativa de estos cambios varía en forma impresionante incluso en diferentes unidades dentro de un mismo hospital. Por fortuna, la amikacina y, en algunos casos, la netilmicina han retenido su actividad en este medio fenómeno atribuido a la resistencia a los fármacos a muchas de las enzimas inactivadoras de aminoglucósidos. Por tal razón, los medicamentos en particular tienen un amplio aspecto de acción y son particularmente eficaces en el tratamiento de infecciones nosocomiales. (31)

## **ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS.**

**Absorción.** Los aminoglucósidos son cationes fuertemente polares y de este modo, en las vías gastrointestinales, su absorción es muy pequeña. Menos de 1% de las veces se absorbe después de la ingestión o de la aplicación rectal. Los fármacos no son inactivados en el intestino y se les elimina cuantitativamente en las heces. Sin embargo, la ingestión por tiempo duradero o la administración rectal pueden hacer que se acumulen los aminoglucósidos hasta llegar a concentraciones tóxicas en personas con insuficiencia renal. La absorción de gentamicina en tubo digestivo aumenta en casos de enfermedad de dicho órgano. La instilación de estos fármacos en cavidades corporales con superficies serosas puede estimular su absorción rápida y toxicidad



inesperada, como sería bloqueo neuromuscular. En forma semejante, la intoxicación puede aparecer si se aplican en forma local los aminoglucósidos por periodos largos, en grandes heridas, quemaduras o úlceras cutáneas, en particular si hay insuficiencia renal.

Todos los aminoglucósidos se absorben con rapidez de los sitios de inyección intramuscular. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan después de 30 a 90 min., y son semejantes a las observadas 30 min. después de haber terminado el goteo intravenoso de una dosis igual en un lapso de 30 min. En sujetos en estado crítico y, sobre todo, en quienes se encuentran en choque, puede disminuir la absorción del compuesto desde sitios de aplicación intramuscular por el riego sanguíneo deficiente (31)

**Distribución.** Los aminoglucósidos, por su naturaleza polar, son excluidos en gran medida de casi todas las células de sistema nervioso central y ojo. Excepto la estreptomycin, estos fármacos apenas si se unen a la albúmina plasmática. El volumen aparente de distribución de ellos es de 25% del peso corporal magro, cifra cercana a la del volumen de líquido extracelular.

Como se esperaba, las concentraciones de aminoglucósidos en secreciones y tejidos son pequeñas. Se detectan cifras altas únicamente en la corteza renal, y en la endolinfa y perilinfa del oído interno; Ello puede contribuir a su nefrotoxicidad y ototoxicidad. Las concentraciones en bilis se acercan a 30% de las detectadas en plasma, como consecuencia de secreción hepática activa pero ésta constituye una vía pequeña de eliminación de tales fármacos. Es poca la penetración en las secreciones respiratorias. La difusión en los líquidos pleural y sinovial es relativamente lenta, pero después de administración repetida se pueden alcanzar concentraciones próximas a las del plasma. La inflamación incrementa la penetración de los aminoglucósidos en cavidades peritoneal y pericárdica.

Las cifras de aminoglucósidos en líquido cefalorraquídeo (LCR) que se obtienen con su administración parenteral por lo regular son subterapéuticas. En animales de experimentación y seres humanos, las concentraciones en LCR son menores de 10% de las correspondientes al plasma en ausencia de inflamación; dicha cifra puede llegar a 25% en casos de meningitis. Por tal motivo, las cifras alcanzadas son inadecuadas en el tratamiento de meningitis por bacilos gramnegativos en adultos. Se ha recurrido a la administración intrarraquídea o intraventricular de aminoglucósidos para lograr valores terapéuticos, pero tal medida es innecesaria en casi todos los pacientes por el advenimiento de las cefalosporinas de tercera generación. Los resultados terapéuticos de la administración sistémica de aminoglucósidos en neonatos con meningitis no indican beneficio adicional con el uso de las vías intrarraquídea o intraarticular, tal vez por la inmadurez de la barrera hematoencefálica. La penetración de aminoglucósidos

en líquidos del ojo es tan insignificante que la terapéutica eficaz de la endoftalmitis bacteriana obliga a la inyección periocular e intraocular de los fármacos.

La administración de aminoglucósidos a mujeres a finales del embarazo puede hacer que se acumulen los compuestos en plasma fetal y líquido amniótico. La estreptomicina causa pérdida auditiva en hijos de mujeres que la recibieron durante el embarazo. No se cuenta con datos suficientes respecto a los demás aminoglucósidos y por ello se recomienda utilizarlos con cautela en el embarazo y sólo por indicaciones clínicas de gran importancia, al no contar con otras alternativas idóneas. (31)

**Eliminación.** Los aminoglucósidos se excretan casi por completo mediante filtración glomerular y se alcanzan concentraciones de 50 a 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  en la orina. Una fracción grande de la dosis parenteral se excreta intacta en las primeras 24 h, y la mayor parte de ella aparece en las primeras 12 h. Las vidas medias de los aminoglucósidos del plasma son semejantes y varían de dos a tres horas en individuos con función renal normal. La excreción de estos fármacos por el riñón es de 66% de la cifra de depuración de creatinina, simultánea aproximadamente; dicha observación sugiere moderada resorción tubular de los fármacos.

Después de administrar una sola dosis de un aminoglucósido, la desaparición desde el plasma excede en 10 a 20% de la excreción renal; sin embargo, después de uno o dos días de tratamiento, prácticamente el total de las dosis ulteriores termina por recuperarse de la orina. Este "retraso" quizá manifieste saturación de los sitios de unión en los tejidos. La eliminación del compuesto a partir de dichos sitios dura mucho más que la que se produce desde el plasma; la vida media del aminoglucósido ligado a tejidos según algunos cálculos varía de 30 a 700 h. Por tal razón, en la orina se detectan cantidades pequeñas de los aminoglucósidos 10 a 20 días después de terminar su administración. Los fármacos unidos al tejido renal muestran actividad antibacteriana y protegen a animales de experimentación de infecciones bacterianas del riñón incluso cuando no se les detecta en plasma.

La concentración de aminoglucósido en plasma producida por la dosis inicial depende únicamente del volumen de distribución del medicamento. La eliminación de estos fármacos depende casi por completo del riñón y, por ello, existe una relación lineal entre la cifra de creatinina en plasma y la vida media de todos los aminoglucósidos en personas con moderada deficiencia de la función renal. En individuos anéfricos, la vida media varía y es 20 a 40 veces mayor de la correspondiente a sujetos normales. Dado que la incidencia de nefrotoxicidad y ototoxicidad depende de la concentración en la que se acumulen aminoglucósidos, es de máxima importancia disminuir la dosis de sostén de éste en individuos con deficiente función renal. La magnitud de la dosis individual, el intervalo entre una y otra dosis, o ambos factores pueden alterarse. No hay datos concluyentes del mejor

procedimiento e incluso se han cuestionado los márgenes terapéuticos aceptados en la actualidad. En las publicaciones se han señalado muy diversas recomendaciones y nomogramas específicos. Las concentraciones plasmáticas más constantes se alcanzan cuando la dosis inicial se calcula en miligramos por kilogramo de peso corporal, y dado que los aminoglucósidos se distribuyen mínimamente en tejido graso, habrá que utilizar el peso corporal magro o esperado.

A pesar de lo comentado, surgen dificultades netas para utilizar cualesquiera de estos métodos en individuos graves con fluctuaciones rápidas en su función renal. Además, incluso si se toman en consideración factores conocidos, las concentraciones de aminoglucósidos que se acumulan en el plasma después de una dosis particular varían enormemente entre uno y otro pacientes. Si se expande el volumen extracelular, disminuirán las concentraciones. Por razones desconocidas, aumenta la depuración y aminora la vida media de los aminoglucósidos en sujetos con fibrosis quística; **En personas con leucemia, aumenta el volumen de distribución. Los anémicos con un hematócrito menor de 25% muestran una concentración plasmática mayor de la prevista, tal vez por la disminución en el número de sitios de unión en los eritrocitos.**

La medición de la concentración de fármacos en plasma es una pauta esencial para administrar de manera apropiada los aminoglucósidos. En circunstancias ideales, hay que medir la cifra plasmática mínima en la curva fluctuante de material obtenido poco antes de administrar una dosis, y cuantificar una contracción máxima en el plasma obtenido 30 min. después de la administración intravenosa lenta de dicha dosis para conocer la adecuación de la actividad antibacteriana (máxima) y detectar la acumulación del medicamento (valor mínimo). **En individuos con infecciones sistémicas que pueden ser letales (por ejemplo este tipo de pacientes leucémicos), hay que medir varias veces por semanas las concentraciones del aminoglucósido (con mayor frecuencia si la función renal es fluctuante) y debe cuantificarse siempre 24 h después de cambiar las dosis.**

Los aminoglucósidos son eliminados del organismo por hemodiálisis o diálisis peritoneal. En promedio, la mitad de la dosis administrada se excreta en 12 h en la hemodiálisis, técnica que se ha utilizado para corregir el exceso de dosis. Por regla general, con una dosis que equivalga a la mitad de la inicial, administrada después de cada hemodiálisis, debe conservarse la concentración plasmática dentro de los límites previstos; sin embargo, diversas variables hacen que con el cálculo anterior sólo se logre una aproximación del valor de la dosis, en el mejor de los casos. Tiene enorme importancia en estas situaciones la medición frecuente de las cifras plasmáticas de esta familia de fármacos.

La diálisis peritoneal es menos eficaz que la hemodiálisis para eliminar los aminoglucósidos. Las velocidades de excreción son de 5 a 10 ml/min. con respecto a los medicamentos de esta categoría, pero son muy variables. Si la persona que necesita diálisis sufre peritonitis bacteriana, quizá no se alcance en el líquido peritoneal una concentración terapéutica del aminoglucósido porque la razón entre la cifra plasmática y la que se observa en líquido peritoneal puede ser de 10:1. Por tal causa, se recomienda agregar el antibiótico a la solución de diálisis para alcanzar concentraciones iguales a las deseadas en plasma (p. ej., 4 a 10 µg/ml de gentamicina, tobramicina y netilmicina; 15 a 30 µg/ml de amikacina y kanamicina), todo lo anterior debe ser precedido por la administración parenteral de una dosis de saturación.

La excreción de aminoglucósidos es semejante en adultos y niños mayores de seis meses de edad, pero en el neonato la vida media de los fármacos puede prolongarse significativamente. Los recién nacidos que pesan menos de 2 Kg tienen vida media de aminoglucósidos de 8 a 11 h en la primera semana de vida, en tanto que los que pesan más, los eliminan en unas cinco horas como término medio. De este modo, es de importancia crítica medir en forma seriada las concentraciones de aminoglucósidos en el tratamiento de neonatos.

Los aminoglucósidos son inactivados por varias penicilinas *in vitro* y en personas con insuficiencia renal en fase terminal, de manera que se dificultan aún más las recomendaciones posológicas. Se tendrá enorme cuidado cuando se obtenga suero para medir las concentraciones de estos fármacos porque la inactivación de ellos puede continuar *in vitro*, salvo que se haya inactivado la penicilina con β-lactamasas o se haya congelado la muestra. Al parecer la amikacina es la menos afectada por la interacción comentada. (31)

**EFFECTOS ADVERSOS DE LOS AMINOGLUCOSIDOS.** Todos los aminoglucósidos tienen la capacidad de producir toxicidad reversible e irreversible de tipo vestibular, coclear y renal; estos efectos adversos complican el empleo de tales compuestos y dificultan en grado sumo su administración precisa.

Todos los aminoglucósidos son capaces de afectar las funciones coclear y vestibular, pero es evidente que hay alguna toxicidad "preferente". **La estreptomomicina y gentamicina originan más bien efectos vestibulares, en tanto que la amikacina, kanamicina y neomicina afectan más bien la función del nervio auditivo; la tobramicina genera efectos por igual a ambas funciones.** La incidencia de ototoxicidad es muy difícil de valorar. Los datos de audiometría sugieren que puede llegar a 25%. La incidencia relativa al parecer es igual con tobramicina, gentamicina y amikacina. Los estudios iniciales en animales de laboratorio y seres humanos sugirieron que la netilmicina es menos tóxica que otros aminoglucósidos; Sin embargo, la incidencia de tal complicación por dicho antibiótico no es insignificante pues se sabe

que en un estudio clínico, las complicaciones mencionadas surgieron en 10% de los enfermos. Se necesitan más estudios clínicos para hacer una afirmación definitiva en cuanto a la ototoxicidad relativa de dicho fármaco.

Se recomienda la vigilancia seriada y cuidadosa en busca de ototoxicidad en individuos que reciben altas dosis de aminoglucósidos, ciclos prolongados o que están expuestos a ambas situaciones porque los síntomas iniciales son reversibles; sin embargo, la sordera puede surgir varias semanas después de interrumpir el tratamiento. (31)

Entre los factores de riesgo de que surja nefrotoxicidad por aminoglucósido se han sugerido senectud, hepatopatía y choque séptico pero los datos no son convincentes. No obstante, cabe destacar que se ha "sobrestimado" la función renal en ancianos a partir de mediciones de la concentración de creatinina plasmática, y se producirá "sobredosificación" si se utiliza dicha cifra como única guía en esta población de pacientes.

**Otros efectos adversos.** En términos generales, los aminoglucósidos poseen escaso potencial alergénico y son infrecuentes la anafilaxia y las erupciones. Se han señalado reacciones ocasionales de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas, eosinofilia, fiebre, discrasias sanguíneas, angioedema, dermatitis exfoliativa, estomatitis y choque anafiláctico. Los aminoglucósidos por administración parenteral no ocasionan colitis pseudomembranosa tal vez porque no alteran la flora anaerobia normal. Otras reacciones que se han atribuido a fármacos individuales se exponen en los párrafos siguientes. (31)

## ESTREPTOMICINA

La estreptomina se utiliza hoy para tratar algunas infecciones poco comunes, por lo regular en combinación con otros antimicrobianos. En términos generales, es menos activa que otros miembros de esta clase de fármacos contra bacilos gramnegativos aerobios. Por tal razón, se le usa poco y durante un tiempo no se le distribuyó comercialmente en Estados Unidos. También a veces se utiliza contra la tuberculosis. Se administra en inyección intramuscular profunda e intermitente. Las inyecciones suelen ser dolorosas y, a veces, se forman masas calientes y molestas en el sitio de aplicación. (31)

**Aplicaciones terapéuticas. *Endocarditis bacteriana.*** La estreptomina y la penicilina producen un efecto bactericida sinérgico in vitro y en modelos animales de infección contra cepas de enterococos, estreptococos del grupo D y los estreptococos orales del grupo *viridans*. Muchas autoridades recomiendan una combinación de ambos antibióticos (aunque la gentamicina ha sustituido casi por completo a la estreptomina) para tratar la endocarditis originada por los microorganismos mencionados. La sola

penicilina G es ineficaz en la terapéutica de la endocarditis por enterococos, también hay que administrar estreptomina (500 mg dos veces al día) o gentamicina (1 mg/kg de peso corporal, tres veces al día) para asegurar la curación. Se prefiere la gentamicina cuando la cepa es resistente a estreptomina (concentración inhibidora mínima [MIC] mayor de 2000 µg/ml). La penicilina G y el aminoglucósido se proporcionan durante cuatro a seis semanas. El tratamiento de cuatro semanas ha generado resultados satisfactorios en personas que mostraron síntomas en los tres meses anteriores a la terapéutica. Algunas autoridades recomiendan la gentamicina en todos los casos de endocarditis por enterococos porque su toxicidad es más bien renal y reversible, en tanto que la de la estreptomina es vestibular e irreversible. Por desgracia, han surgido cepas de enterococos resistentes a gentamicina. Las enzimas que inactivan a gentamicina y estreptomina son diferentes y por ello una proporción pequeña de cepas resistentes a la primera será sensible a la segunda

La endocarditis causada por estreptococos sensibles a penicilina (MIC menor de 0.1 µg/ml) ha sido combatida de manera satisfactoria con la sola penicilina G durante cuatro semanas (cifras de recidivas de 1 a 2%), La penicilina G con estreptomina (0.5 g dos veces al día) durante dos semanas (índice de recidivas de 1 a 2%) o penicilina G durante cuatro semanas en combinación con estreptomina las primeras dos semanas de la terapéutica (índice de recidivas, 0% Por todo lo expuesto, el clínico posee varias opciones y puede escoger alguna de ellas con base en las necesidades del paciente individual. Por ejemplo, el anciano con endocarditis estreptocócica por una cepa sensible a la penicilina quizá deba recibir penicilina sola durante cuatro semanas, debido a la mayor toxicidad causada por estreptomina en dicho sujeto. Un ciclo breve de dos semanas de tratamiento está indicado en casos no complicados. Sin embargo, si la infección afecta a una válvula protética del corazón y es causada por una cepa relativamente resistente (MIC de la penicilina mayor de 0.2, µg/ml), o es producida por estreptococos con deficiencias nutricias (que necesitan piridoxal) es prudente prolongar la terapéutica. (31)

## GENTAMICINA.

**La gentamicina es un compuesto importante para tratar muchas infecciones graves por bacilos gramnegativos. Es el aminoglucósido de primera elección por su bajo costo y su actividad fiable contra casi todos los aerobios gramnegativos, excepto los más resistentes.** Sin embargo, la aparición de microorganismos resistentes en algunos hospitales ha constituido un problema grave y puede limitar el uso futuro de este medicamento. (31)

**Aplicaciones terapéuticas de la gentamicina y otros aminoglucósidos.** Es posible utilizar indistintamente gentamicina, tobramicina, amikacina y netilmicina en el tratamiento de casi todas las infecciones siguientes y por ello será analizadas en un solo apartado. En lo que toca a todas las indicaciones, la gentamicina es el compuesto preferido por la larga experiencia en su empleo y su costo relativamente bajo. (31)

La dosis intramuscular o intravenosa recomendada de sulfato de gentamicina en adultos es de 2 mg/kg de peso para la primera aplicación (o de saturación), y luego se sigue con 3 a 5 mg/kg por día, y una tercera parte se administra cada ocho horas. En lactantes, se han sugerido diversos planes posológicos: según algunos autores, 2 a 2.5 mg/kg de peso cada ocho horas es un esquema inocuo en niños incluso de dos años de edad; 5 mg/kg por día en dos inyecciones a intervalos iguales ha sido el esquema recomendado para neonatos con infecciones graves. También cabe utilizar un régimen de una sola dosis diaria, en que la cantidad diaria total se aplique en una sola sesión de venoclisis durante 30 a 60 min. A pesar de que la concentración máxima en plasma es de 2 a 3  $\mu\text{g/ml}$  después de la administración intramuscular de 1 mg/kg de peso, datos de estudios cuidadosos hechos por diversos investigadores han destacado que las dosis recomendadas de gentamicina no siempre alcanzan las concentraciones deseadas en plasma. Se recomienda decididamente medir de manera periódica las cifras de aminoglucósidos en plasma, sobre todo en individuos en estado muy grave, para confirmar que se encuentran en los límites terapéuticos. No se ha definido con exactitud qué concentración plasmática es tóxica, pero se han relacionado con toxicidad concentraciones "mínimas" (predosis) que rebasan 2  $\mu\text{g/ml}$  por más de 10 días

Muy diversas infecciones han sido tratadas con buenos resultados por medio de aminoglucósidos; sin embargo, por la toxicidad de estos fármacos el empleo duradero debe limitarse a la terapéutica de infecciones que pueden ser letales, y aquéllas en que son menos eficaces los antimicrobianos menos tóxicos. **Los antibióticos mencionados a menudo se utilizan (en combinación con una penicilina o una cefalosporina) en la terapéutica de infecciones microbianas graves, probadas o quien se sospecha son generadas por gramnegativos y, en particular, las causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia* y otras especies resistentes a antibióticos menos tóxicos; infecciones de vías urinarias, bacteremia, quemaduras infectadas, osteomielitis, neumonía, peritonitis y otitis.**

A pesar de lo expuesto, es mejor no mezclar nunca penicilinas y aminoglucósidos en el mismo recipiente porque las primeras inactivan a los segundos en grado importante. Existen in vitro incompatibilidades similares de diverso grado entre gentamicina y heparina, anfotericina B y diversas cefalosporinas. (31)

**Infecciones de vías urinarias.** Los aminoglucósidos casi nunca están indicados en el tratamiento de infecciones no complicadas de las vías urinarias, aunque ha sido

eficaz una sola dosis intramuscular de gentamicina (5 mg/kg de peso) o kanamicina (500 mg) para curar más de 90% de las infecciones no complicadas de vías urinarias inferiores. En individuos en muy grave estado con pielonefritis, el uso de un aminoglucósido solo o en combinación con un antibiótico filactámico permite un ataque o protección inicial amplio y eficaz. Una vez aislado el microorganismo e identificada su sensibilidad a los antibióticos, habrá que interrumpir el uso del aminoglucósido si el germen patógeno infectante es sensible a otros productos menos tóxicos. La actividad antibacteriana de aminoglucósidos disminuye extraordinariamente a pH bajo y en estado de hiperosmolaridad; Sin embargo, las concentraciones muy altas que se alcanzan en orina en sujetos con función renal normal por lo regular bastan para erradicar microorganismos sensibles. La liberación duradera de la gentamicina de la corteza renal, después de interrumpir su administración, produce un efecto terapéutico durante varios meses en la pielonefritis experimental en ratas. (31)

**Neumonía. Va en aumento la frecuencia de neumonía causada por bacilos gramnegativos, especialmente en personas hospitalizadas, individuos unidos a respiradores y en quienes tienen disminución de las defensas (granulocitopenia, en particular).** La selección de un antibiótico depende de la sensibilidad del microorganismo. La mayor parte de los microorganismos que causan neumonía de origen comunitario son sensibles a antibióticos  $\beta$ -lactámicos de amplio espectro, y casi nunca es necesario agregar un aminoglucósido. La administración de un aminoglucósido solo no es muy eficaz porque es difícil lograr concentraciones terapéuticas a causa de la penetración relativamente escasa del fármaco en los tejidos inflamados y a situaciones coexistentes, como baja presión de oxígeno y pH bajo (ácido), factores que interfieren en la actividad antibacteriana del aminoglucósido. **Un fármaco de esta indole en combinación con un antibiótico  $\beta$ -lactámico están indicados como tratamiento empírico de neumonía de origen nosocomial, en que los agentes causales tal vez sean aerobios gramnegativos con resistencia a múltiples medicamentos. También se recomienda la terapéutica por combinación para tratar neumonía causada por *Pseudomonas aeruginosa*.**

En muchos hospitales, han surgido cepas de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* y *Pseudomonas* resistentes a gentamicina y tobramicina. Los "reservorios" principales de dichos microorganismos son las unidades de quemados y de vigilancia intensiva, sitios en los que se utilizan ampliamente ambos fármacos. A menudo son colonizados e infectados por bacterias resistentes sujetos en estado crítico con traqueostomía o con disminución de sus defensas inmunitarias, así como aquellos que portan catéteres intravenosos y sondas vesicales a permanencia.

Los aminoglucósidos son ineficaces para tratar la neumonía por anaerobios o por *Streptococcus pneumoniae*, que son causas comunes de neumonía de origen comunitario; conviene no considerar su empleo como fármacos únicos y eficaces contra



cualesquiera de los cocos grampositivos aerobios (que incluyen *Staphylococcus aureus* o estreptococos), que son los microorganismos que a menudo causan la neumonía supurada o los abscesos pulmonares. Sobre tal base nunca se administrará gentamicina (u otros aminoglucósidos) como medicamento único para combatir la neumonía adquirida en la comunidad o como tratamiento inicial de la neumonía de origen nosocomial. **Meningitis.** La meningitis generada por microorganismos gramnegativos constituye un grave problema terapéutico. **La disponibilidad de las cefalosporinas de tercera generación y, en particular, cefotaxima y ceftriaxona, ha disminuido la necesidad de utilizar aminoglucósidos en casi todos los casos, excepto en cepas infrecuentes y resistentes a antibióticos  $\beta$ -lactámicos (p. ej., especies de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*).** Si se necesita usar un aminoglucósido, se ha sugerido la aplicación directa de gentamicina u otros fármacos de esta familia en los ventrículos cerebrales, y para ello se utilizan 0.03 mg de gentamicina o tobramicina por mililitro de líquido cefalorraquídeo, o 0.1 mg de amikacina por mililitro de dicho líquido cada 24 h. Sin embargo, en una investigación no se advirtió efecto beneficioso de la administración directa de gentamicina en los ventrículos cerebrales de niños con meningitis bacilar por gérmenes gramnegativos. (31)

**Peritonitis.** Las personas que muestran peritonitis como consecuencia de diálisis peritoneal pueden beneficiarse de la administración de un aminoglucósido. (31)

**Infecciones por microorganismos grampositivos.** Existen poquísimas indicaciones para utilizar aminoglucósidos en infecciones por bacterias grampositivas, pero a veces su uso es necesario y decisivo, es decir, puede salvar la vida. En sujetos con endocarditis por enterococos, incluso la mitad de las cepas de estos microorganismos no es destruida por la combinación de penicilina y estreptomina; sin embargo, dichas cepas casi siempre son sensibles a la penicilina administrada con gentamicina; Tal dato no lo revelan los antibiogramas o pruebas de sensibilidad a una dosis estándar de gentamicina, y se ha definido el punto final en 1 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . La gentamicina o la tobramicina también pueden utilizarse en regímenes de dos semanas en combinación con nafcilina para tratar casos escogidos de endocarditis de válvula tricúspide debida a estafilococos, en quienes abusan de sustancias intravenosas. (31)

**Sepsis.** Cuando una persona sufre granulocitopenia e infección (sepsis) y se sospecha de *Pseudomonas aeruginosa*, se recomienda administrar una penicilina contra *Pseudomonas* en combinación con gentamicina, tobramicina, amikacina o netilmicina. Ha mejorado el tratamiento de la sepsis causada por bacilos gramnegativos, sobre todo en sujetos neutropénicos con la utilización de las combinaciones de fármacos sinérgicos. (31)

**Aplicaciones locales.** La absorción de la gentamicina es muy lenta si se aplica en pomada, pero puede acelerarse si se emplea una crema local. Cuando se administra

un antibiótico en grandes zonas de superficie corporal cruenta, como en los quemados, las concentraciones plasmáticas pueden llegar a 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , y quizás aparezca en la orina 2 a 5% del fármaco usado. (31)

**Efectos adversos.** Los efectos indeseables de la gentamicina son semejantes a los de otros aminoglucósidos. Las acciones colaterales más graves e importantes generadas por la gentamicina incluyen nefrotoxicidad y ototoxicidad irreversible. La administración intrarraquídea o intraventricular (cerebral) puede causar inflamación local y culminar en radiculitis y otras complicaciones, razón por la cual rara vez se le utiliza (31)

### TOBRAMICINA.

La actividad antimicrobiana y las propiedades farmacocinéticas de la *tobramicina* son muy semejantes a las de la gentamicina. La tobramicina puede aplicarse por vía intramuscular o intravenosa, y sus dosis son idénticas a las de la gentamicina. Si se aplican por vía intravenosa o intramuscular dosis de 1.5 mg/kg de peso cada ocho horas, las concentraciones máximas características en plasma son de 5 a 8 mg/ml, y las mínimas, de 1 a 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . La toxicidad es más frecuente con cifras mínimas que rebasen 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  por un lapso duradero. Esta última observación suele sugerir deficiencia de la función renal y obliga a disminuir la dosis

La tobramicina también se distribuye en forma de pomadas y soluciones oftálmicas. (31)

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

A diferencia de la gentamicina, la tobramicina posee escasa actividad en combinación con la penicilina contra enterococos; Un gran porcentaje de cepas de *E. faecium* son altamente resistentes. La tobramicina es ineficaz contra micobacterias aunque casi todos los demás aminoglucósidos son activos contra dichos microorganismos (31)

**Efectos adversos.** La tobramicina, a semejanza de otros aminoglucósidos, causa nefrotoxicidad y ototoxicidad como se expuso en párrafos anteriores. Los estudios en animales de experimentación sugieren que dicho fármaco puede ser menos tóxico para las neuronas ciliadas de los órganos terminales coclear y vestibular y que

**causa menor daño tubular renal que la gentamicina**, pero los datos clínicos no son tan convincentes. (31)

### AMIKACINA.

El espectro de actividad antimicrobiana de la *amikacina* es el más amplio de todo el grupo y, por su resistencia peculiar a las enzimas que inactivan aminoglucósidos, es especialmente útil en hospitales en que prevalecen microorganismos resistentes a gentamicina y tobramicina. La amikacina es semejante a la kanamicina en relación con sus dosis y propiedades farmacocinéticas.

La dosis recomendada de amikacina es de 15 mg/kg/día en una sola dosis o en dos o tres fracciones iguales. En sujetos con insuficiencia renal, es importante modificar la dosis individual o el intervalo que media entre una y otra. El fármaco se absorbe con rapidez después de aplicación intramuscular, y luego de inyectar 7.5 mg/kg de peso, las concentraciones máximas en plasma se acercan a 20 µg/ ml. El goteo intravenoso de la misma dosis en un lapso de 30 min produce una concentración máxima en plasma cercana a 40 µg/ ml al finalizar la venoclisis; tal cifra disminuye a 20 µg/ ml aproximadamente 30 min más tarde. (31)

**Aplicaciones terapéuticas.** La amikacina se ha vuelto el compuesto preferido en el tratamiento inicial de infecciones nosocomiales, graves por bacilos gramnegativos, en hospitales en que la resistencia a gentamicina y tobramicina se ha vuelto un problema importante. Algunas instituciones de este tipo han limitado su empleo para evitar la aparición de cepas resistentes, aunque algunos sugieren que no es un fenómeno probable

La amikacina, por su resistencia particular a enzimas inactivadoras de aminoglucósidos, es activa contra muchos de los bacilos gramnegativos aerobios de origen comunitario y nosocomial las cuales incluyen casi todas las cepas de *Serratia*, *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa*. **El fármaco es activo contra casi todas las cepas de *Klebsiella*, *Enterobacter* y *E. coli*. que son resistentes a gentamicina y tobramicina.** En cepas de *Acinetobacter*, *Providencia* y *Flavobacter* y otras de *Pseudomonas* diferentes de *Pseudomonas aeruginosa*, se advierte la máxima resistencia a dicho antibiótico. Todos los anteriores son gérmenes patógenos poco comunes. A semejanza de la tobramicina, la amikacina es menos activa que la gentamicina contra enterococos y no debe utilizarse. No genera efectos contra la mayor parte de las bacterias anaerobias grampositivas. Es eficaz contra *M. tuberculosis* (99% de las cepas fue inhibida por 4 µg/ ml) y algunas micobacterias atípicas y se ha utilizado en el tratamiento de infecciones sistémicas por micobacterias atípicas en sujetos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. (31)

**Efectos adversos.** La amikacina, a semejanza de otros aminoglucósidos, causa ototoxicidad y nefrotoxicidad. Los déficit auditivos son los que con mayor frecuencia surgen.

### **NETILMICINA.**

*La netilmicina* es el último aminoglucósido que se ha distribuido en el mercado. Es semejante a la gentamicina y a la tobramicina en sus propiedades farmacocinéticas y posología. Su actividad es amplia contra bacilos gramnegativos aerobios. A semejanza de la amikacina, no es metabolizada por la mayor parte de las enzimas inactivadoras de aminoglucósidos y puede tener acción contra bacterias que son resistentes a la gentamicina

La dosis recomendada de dicho antibiótico en infecciones complicadas en vías urinarias en adultos es de 1.5 a 2 mg/ kg de peso cada 12 h. En otras infecciones sistémicas graves, se utiliza una dosis diaria total de 4 a 6.5 mg/kg de peso en una sola dosis o en dos o tres fracciones. Los niños deben recibir 3.0 a 7.5 mg/kg/día en dos o tres fracciones; los neonatos recibirán 4 a 6.5 mg/kg/día en dos porciones. La distribución y eliminación de netilmicina, gentamicina y tobramicina son muy semejantes. El goteo intravenoso de netilmicina de 2 mg/ kg de peso en un lapso de 60 min produce una concentración plasmática máxima de 11 µg/ ml, aproximadamente, la vida media es de 2.0 a 2.5 h en adultos y se prolonga en la insuficiencia renal. (31)

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

**Efectos adversos.** A semejanza de otros aminoglucósidos, la netilmicina también puede producir ototoxicidad y nefrotoxicidad. Investigaciones en animales han sugiendo que este fármaco puede ser menos tóxico, pero tal situación no ha sido corroborada en seres humanos. (31)

### **KANAMICINA.**

El empleo de este antibiótico ha disminuido extraordinariamente porque su espectro de actividad es escaso o limitado en comparación con otros aminoglucósidos.

*El sulfato de kanamicina* se distribuye en presentaciones inyectable y oral. La dosis parenteral para adultos es de 15 mg/kg/día (dos a cuatro fracciones iguales y

dosis espaciadas) con un máximo de 1.5 g/día. Los niños pueden recibir incluso 15 mg/kg/día.

**Aplicaciones terapéuticas.** Son pocas las indicaciones para el uso parenteral de la kanamicina; se la ha utilizado para tratar la tuberculosis en combinación con otros fármacos eficaces. La terapéutica antifímica dura largo tiempo y entraña la administración de grandes dosis totales del fármaco, y con ello surge el peligro de ototoxicidad y nefrotoxicidad; Por tal razón, la kanamicina debe administrarse sólo en la terapéutica de pacientes con microorganismos resistentes a los medicamentos de uso más común.

**Aplicaciones profilácticas.** La kanamicinas se ingiere como tratamiento coadyuvante en casos de coma hepático. La base de tal medida se describe en el apartado de la neomicina. La dosis que a menudo se utiliza para tales fines es de 4 a 6 g/ día durante 36 a 72 h; se han administrado incluso 12 g/día. El efecto en las bacterias intestinales quizá no sea sostenido a pesar de que se proporcionen dosis de kanamicina de esa magnitud.

**Efectos adversos.** Los efectos de esta índole después de la ingestión de aminoglucósidos se consideran en el apartado de neomicina. (31)

## NEOMICINA.

La neomicina es un antibiótico de amplio espectro. Los microorganismos sensibles suelen ser inhibidos por concentraciones de 5 a 10 µg/ ml o menores. **Entre las especies de gramnegativos muy sensibles a neomicina están *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus vulgaris*.** Los microorganismos grampositivos inhibidos por ella incluyen *Staphylococcus aureus* y *E. faecalis*. *M. tuberculosis* es también sensible a neomicina. Cepas de *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes a ella.

El sulfato de neomicina se distribuye en el comercio en sus presentaciones local y oral. La neomicina y la polimixina B se han utilizado para lavado vesical en soluciones que contienen 40 mg de la primera y 200 000 U/ ml de la segunda. Se agrega 1 ml de este preparado a 1 000 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9% y se utiliza para lavado continuo de la vejiga a través de sistemas de sondas adecuadas. Con el procedimiento anterior se busca evitar la bacteriuria y la bacteremia propias del empleo de sondas a permanencia. La vejiga suele ser irrigada a razón de 1 000 ml cada 24 h.

**Aplicaciones terapéuticas.** La neomicina se ha utilizado ampliamente en aplicación local en diversas infecciones de piel y mucosas causadas por

microorganismos sensibles a ella; éstas comprenden infecciones en quemaduras, heridas, úlceras y dermatosis. Sin embargo, dicho tratamiento no erradica a las bacterias de las lesiones.

La neomicina oral (por lo común, en combinación con eritromicina base) se ha utilizado más bien en la "preparación" o desinfección del intestino para intervención quirúrgica. Como complemento del tratamiento del coma hepático, puede administrarse sin problemas una dosis diaria de 4 a 12 g por vía oral, a los pacientes, a condición de que la función renal sea normal. Puede surgir insuficiencia renal grave en etapas finales de la insuficiencia hepática y, por tal razón, el tratamiento con neomicina debe ser vigilado con el máximo cuidado y se le interrumpirá en caso de surgir signos de ototoxicidad o mayor daño a los riñones. La lactulosa es un compuesto mucho menos tóxico para tratar el coma hepático y, en este último, rara vez se utiliza la neomicina.

**Absorción y excreción.** La neomicina apenas y se absorbe de las vías gastrointestinales y es excretada por los riñones, como ocurre con los otros aminoglucósidos. Tres gramos orales producen una concentración plasmática máxima sólo de 1 a 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; 10 g por vía oral diariamente como dosis total durante tres días generan una concentración sanguínea menor de la que ocasiona toxicidad sistémica si la función renal es normal. Las personas con insuficiencia renal pueden acumular el fármaco, pero es mejor no utilizarla en ellos por más de tres semanas debido a su absorción parcial en el intestino, en particular, si es el sitio de la enfermedad. (31)

**Efectos adversos.** Surgen en 6 a 8% de los enfermos, después de aplicar neomicina localmente, reacciones de hipersensibilidad y en particular erupciones cutáneas. Las personas sensibles a dicho medicamento pueden mostrar reacciones cruzadas cuando entran en contacto con otros aminoglucósidos. Los efectos tóxicos más importantes de la neomicina son daño renal y sordera por ataque del VIII par; los dos cuadros son más frecuentes cuando se utilizan cantidades relativamente grandes del antibiótico por vía parenteral, y ésta es la explicación de que se le haya dejado de utilizar por estas vías. La toxicidad también ha ocurrido en sujetos con función renal normal después de aplicación local o lavado de heridas con una solución de neomicina al 0.5%. Se ha sabido de casos de bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria después de lavado de heridas o cavidades serosas. (31)

Los efectos adversos más importantes después de ingerir neomicina son mala absorción intestinal e infecciones sobreañadidas. Las personas que ingieren 4 a 6 g del fármaco al día a veces presentan un síndrome similar al del esprue que incluye diarrea, esteatorrea y azotorrea. Se observa a veces proliferación excesiva de levaduras en el intestino; en muchos casos, no se acompaña de diarrea o de otros síntomas. La ingestión de dosis todavía mayores de neomicina casi nunca tiene efecto alguno en los valores sanguíneos de protrombina (31)

## 6.3 PENICILINAS, VANCOMICINA Y BACITRACINA (32).

### 6.3.1 LAS PENICILINAS (32).

La penicilina G fue descubierta en 1929 por Alexander Fleming. La penicilina descubierta por Fleming fue la penicilina G. Poco después se descubrió un análogo, la penicilina V, también producida por un moho, pero con la propiedad de ser resistente a la degradación por ácidos, lo cual permitía su administración por vía oral. Desde entonces se han descubierto muchos otros análogos con una variedad de propiedades especiales.

La importancia de la penicilina en esa época consistía en que era el primer antibiótico con una actividad sumamente adecuada contra los microorganismos entonces más serios, los estafilococos, los estreptococos, los neumococos y las neisérias, y tenía muy pocos efectos adversos. (32)

**QUIMICA.** Las penicilinas son compuestos que comparten un sistema de doble anillo común y se diferencian únicamente por una sola cadena lateral que es única para cada penicilina. Los anillos, son un anillo  $\beta$ -lactámico y un anillo de tiazolidina. El anillo  $\beta$ -lactámico es el más importante porque desempeña un papel en todas las acciones de las penicilinas. El anillo de tiazolidina desempeña un papel en la especificación del potencial para las reacciones alérgicas al fármaco. Las cefalosporinas también poseen un anillo de tiazolidina. Muchas personas que son alérgicas a las penicilinas no lo son a las cefalosporinas.

**El anillo  $\beta$ -lactámico interviene en: 1) la actividad antibacteriana, 2) la inestabilidad frente a los ácidos 3) la resistencia bacteriana y 4) las reacciones alérgicas.**

Un aspecto adicional de las penicilinas es un grupo carboxilo unido al anillo de tiazolidina. Las penicilinas nunca se administran como el ácido libre; se administran como la sal de sodio o la sal de potasio. Dado que las penicilinas tienen relativamente pocos efectos adversos relacionados con la dosis y puesto que algunas veces se emplean en situaciones en las cuales se requiere un efecto notable, pueden administrarse en dosis enormes. Esto plantea un problema en los pacientes con afecciones cardíacas, en quienes la administración de potasio como parte de una dosis alta de penicilina puede ser suficiente como para afectar de forma adversa el músculo cardíaco.

El anillo  $\beta$ -lactámico es un anillo con cuatro miembros y, por lo tanto, es inherentemente inestable. Tiende a hidrolizarse, pero puede reaccionar con otros ligandos y esta propiedad proporciona su actividad antibacteriana a las penicilinas. Cuando la penicilina es hidrolizada, la unión entre el nitrógeno y el carbonilo en el anillo  $\beta$ -lactámico se abre y el carbonilo se convierte en un carboxilo. El producto resultante se denomina ácido peniciloico. Cuando la penicilina reacciona con alguna otra cosa que no sea agua, como la transpeptidasa bacteriana, acila la molécula blanco formando una unión covalente (ver los productos de su hidrólisis en la siguiente anexo 48A).

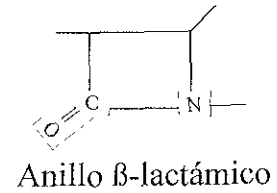
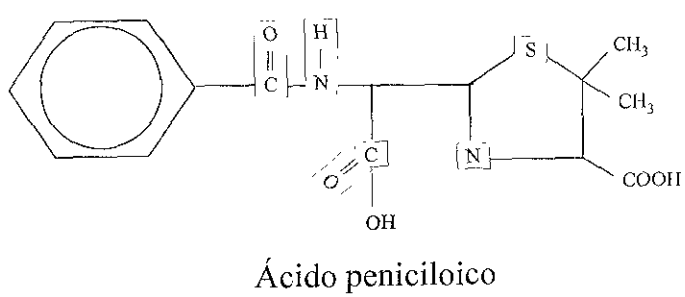
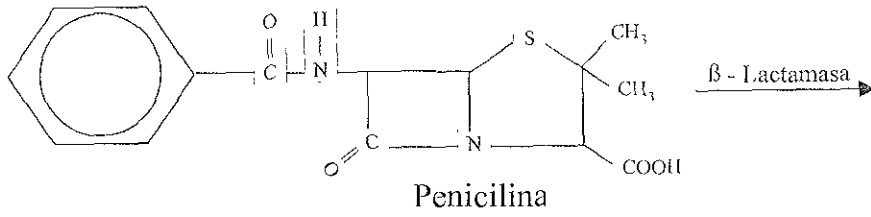
La cadena lateral de las penicilinas puede ser removida por hidrólisis con catálisis enzimática o sin ella y el producto es el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA). El 6-APA se usa como el material de base para producir la mayoría de los análogos de la penicilina. Debido a esto, las penicilinas G y V, las únicas producidas sólo por fermentación, se denominan penicilinas naturales y las otras, como la ampicilina, que son producidas por el agregado químico de una cadena lateral al 6-APA se denominan penicilinas semisintéticas.

Cuando la penicilina G se usó clínicamente por primera vez era tan impura que el peso no era un buen determinante de la dosis. En cambio, cada lote de penicilina G se calibraba de acuerdo con una cepa estándar de *Staphylococcus aureus* y la Penicilina se administraba por medio de la especificación de las unidades. Ahora se sabe que 1 unidad de penicilina G contiene 0,6  $\mu\text{g}$  de penicilina G sódica pura (1mg=1667 unidades) Todas las otras penicilinas se administran por peso. (32)

**CLASIFICACIÓN DE LAS PENICILINAS.** Según su espectro de actividad antimicrobiana:

1. La penicilina G y su congénere cercano, penicilina V es fuertemente activas contra cepas sensibles de cocos grampositivos, pero sufren hidrólisis fácilmente por la penicilinasas. Por tal razón, estos compuestos son ineficaces contra casi todas las cepas de *Staphylococcus aureus*.
2. Las penicilinas resistentes a penicilinasas (meticilina, nafcilina, oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina) generan efectos antimicrobianos menos potentes contra microorganismos sensibles a penicilina G, pero son eficaces contra *Staphylococcus aureus* productor de penicilinasas.
3. Ampicilina, amoxicilina, bacampicilina y otras más comprenden un grupo de penicilinas cuya actividad antimicrobiana se ha extendido para abarcar microorganismos gramnegativos como *Haemophylus influenzae*, *E. Coli* y *Proteus mirabilis*. Los fármacos de esta categoría son hidrolizados fácilmente por  $\beta$ -lactamasas de "amplio espectro" que ha surgido con frecuencia cada vez mayor en cepas clínicas de estas bacterias gramnegativas.





- 4 La actividad antimicrobiana de carbenicilina, su éster indanil (carbenicilina indanil) y ticarcilina se ha extendido para *abarc*ar *Pseudomonas*, *Enterobacter* y especies de *Proteus*.
5. Otras penicilinas de espectro amplio incluyen mezlocilina y piperacilina que poseen actividad antimicrobiana útil contra *Pseudomonas*, *Klebsiella* y algunos otros microorganismos gramnegativos.

## MECANISMO DE ACCION.

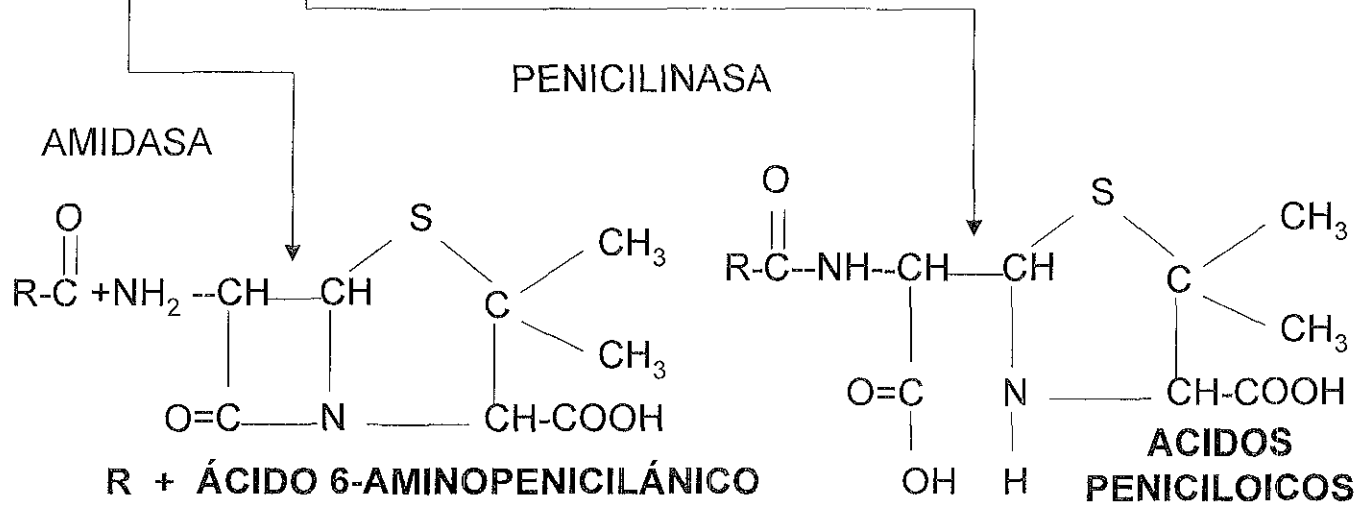
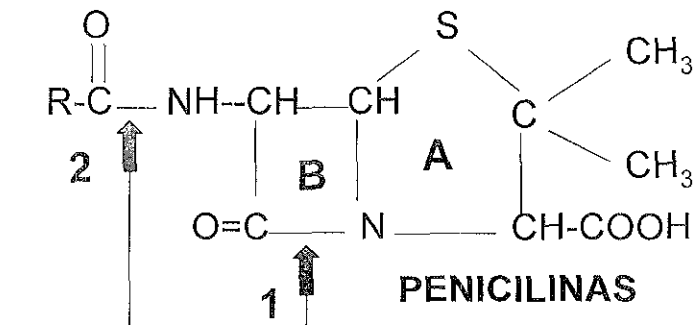
**Las penicilinas inhiben a la transpeptidasa.** Las penicilinas inhiben la acción de la transpeptidasa en dos estadios. En primer lugar, una molécula de penicilina se une a la transpeptidasa y actúa como un inhibidor competitivo de la enzima. En segundo término, el anillo  $\beta$ -lactámico de la penicilina acila la transpeptidasa y forma una unión, convirtiéndose en un inhibidor irreversible.

Debe recordarse que el sustrato natural de la enzima es el dipéptido ala-ala que es la terminación de la cadena lateral peptídica del peptidoglucano. La parte 6-APA de las penicilinas, si bien compuesta por un sistema de doble anillo, se asemeja a dos aminoácidos. Se cree que el doble anillo rígido del 6-APA es una configuración apropiada para el encaje del sitio activo de la enzima. Como tal, la molécula rígida de penicilina tiene una ventaja termodinámica para unirse con el sitio activo respecto del sustrato natural, el cual queda libre para rotar en solución. Esto explica por qué las penicilinas son inhibidoras tan efectivos de la transpeptidasa.

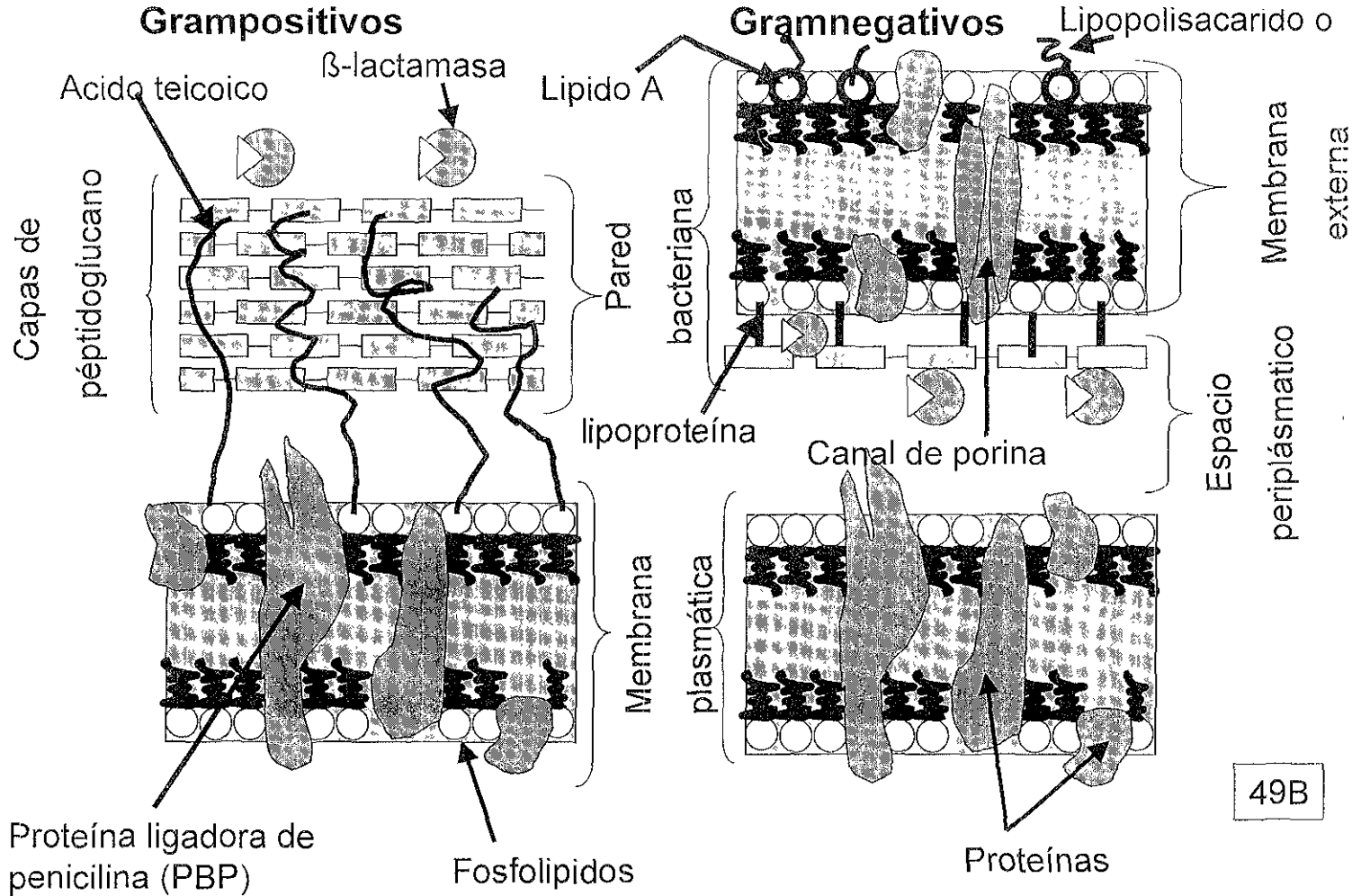
Las células contienen enzimas denominadas autolisinas que catalizan la hidrólisis del material de la pared celular. Cuando la penicilina detiene el crecimiento de la pared celular bacteriana y cuando las autolisinas están activas, las células se lisan. La lisis de las células luego del tratamiento con penicilina las conduce a la muerte. Por este motivo las penicilinas se clasifican como agente bactericidas. Las penicilinas también inhiben el crecimiento de las células deficientes en autolisinas, pero estas células no se lisan y por lo tanto sobreviven.

La transpeptidasa es sólo una de las diversas proteínas ligadas de penicilina (PBP) involucradas en el mecanismo de acción de las penicilinas. Estas otras PBP son responsables de la formación del tabique en la división de las bacterias, de su forma y de otros efectos. Las PBP se unen con la penicilina y otros compuestos similares a la penicilina, como los monobactams. La potencia de la unión varía con el tipo de antibiótico, pero la unión puede dar como resultado efectos como la formación de filamentos o la forma oval, así como la muerte celular. También hay una enzima carboxipeptidasa que es una exopeptidasa. Actúa en las bacterias catalizando la remoción de la molécula de alanina terminal de las cadenas laterales peptídicas de los

1. SITIO DE ACCIÓN DE LA PENICILINASA  
 2. SITIO DE ACCIÓN DE LA AMIDASA  
 A. ANILLO DE TIAZOLIDINA  
 B. ANILLO β-LACTÁMICO



**ESTRUCTURAS DE LAS PENICILINAS Y LOS PRODUCTOS DE SU HIDRÓLISIS ENZIMÁTICA**



49B

**COMPARACIÓN DE LA ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN DE LAS PAREDES MICROORGANISMOS GRAMPOSITIVOS Y GRAMNEGATIVOS**

peptidoglucanos. Esto da como resultado la disminución del número de cadenas laterales disponibles para la unión con otras cadenas laterales y del grado de entrecruzamiento de las moléculas de peptidoglucano. En *E. coli* hay una considerable actividad de carboxipeptidasa, la pared celular es delgada y sólo aproximadamente el 50% de las cadenas laterales están entrecruzadas. Como ya se ha dicho, la pared celular de *E. coli* puede ser destruida fácilmente por medios mecánicos. En *S. aureus* existe poca actividad de carboxipeptidasa, la pared celular es gruesa y el peptidoglucano está entrecruzado casi en un 100%. La pared celular es destruida por medios mecánicos sólo con cierta dificultad. La penicilina inhibe la actividad de la carboxipeptidasa, pero es probable que esto no tenga ningún significado en cuando a la lisis celular.

Una característica adicional de la penicilinas es que son activas contra células en crecimiento pero no en reposo. Esto es resultado de su mecanismo de acción. Si la célula no está creciendo no necesita más material para la pared celular y por lo tanto la inhibición de la transpeptidasa no surte efecto. Esta observación tiene cierto significado clínico. En general las penicilinas no se emplean junto con un antibiótico bacteriostático porque la inhibición del crecimiento por parte del antibiótico bacteriostático provoca la disminución de la efectividad de las penicilinas. Esto quedó demostrado de forma desafortunada a mediados de la década de 1950 durante una epidemia de neumonía neumocócica cuando se administró tetraciclina (bacteriostática) con penicilina con la intención de lograr una mayor actividad antibacteriana.

Es probable que la relativa insensibilidad de los bacilos gramnegativos a la penicilina G y algunas de las otras penicilinas se deba a la función de barrera de permeabilidad de la membrana externa de estas especies. Las moléculas de penicilina no pueden llegar a su blanco, la transpeptidasa, situada en el borde externo de la membrana citoplasmática. La ampicilina, la carbenicilina y otros agentes son activos contra gramnegativas, porque pueden atravesar la membrana externa. Ingresan en el espacio periplasmático a través de canales (las porinas). (32)

## **ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN.**

Algunas penicilinas pueden ser administradas por vía oral. Dado que los alimentos interfieren en la absorción, las penicilinas orales deben administrarse por lo menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

Ciertas penicilinas deben ser administradas por vía parenteral debido a su inestabilidad en el ácido gástrico. La inestabilidad se manifiesta como una hidrólisis catalizada por ácido del anillo  $\beta$ -lactámico. Esto genera incertidumbre acerca de la cantidad de agente activo que puede ser absorbido en el tracto gastrointestinal. Las inyecciones intramusculares son irritantes y dolorosas. Por este motivo, en caso de

enfermedades como la gonorrea, el médico puede lograr la curación con un tratamiento solamente (una "curación con un pinchazo")

Las penicilinas se distribuyen ampliamente en el cuerpo, pero no ingresan en las células. No se acumulan en el líquido cefalorraquídeo en los individuos normales. Sin embargo, en enfermedades en las cuales las meninges están inflamadas, la reducción de la barrera hematoencefálica permite el ingreso de cantidades terapéuticas del fármaco. Esto evita la necesidad de inyecciones intratecales para el tratamiento de las meningitis neumocócicas o meningocócicas. Se logran concentraciones terapéuticas de las penicilinas en los líquidos pleural, articular y pericárdico, y puede hallarse por lo menos cierta cantidad de penicilina en el líquido crevicular gingival. La indanil carbenicilina es excretada de forma tan rápida que no llega a niveles terapéuticos en el torrente circulatorio y se hallan concentraciones elevadas en las vías urinarias.

Las penicilinas son excretadas principalmente por secreción tubular, con una pequeña cantidad excreta por filtración glomerular. El probenecid, un inhibidor de la secreción de los ácidos orgánicos, puede aumentar el nivel sanguíneo y prolongar la vida media de las penicilinas. Se le ha utilizado en el tratamiento de la gonorrea y en diversos regímenes profilácticos. En general las penicilinas no son liposolubles, como la nafcilina, en gran medida son excretadas a través de las vías biliares.

Hay dos formas de penicilina que son excretadas con mucha lentitud, la penicilina G procaína y la penicilina G benzatínica. Se emplean en regímenes profilácticos. La penicilina G procaína se ha utilizado para la profilaxis contra la endocarditis bacteriana en ciertos tipos de cirugía, en especial la cirugía dental, pero su uso en estos casos ha disminuido y ha sido reemplazada por otros fármacos. La penicilina G benzatínica todavía se utiliza para la profilaxis contra las recurrencias de fiebre reumática. Una sola inyección de penicilina G benzatínica produce un nivel sanguíneo profiláctico útil durante 1 mes. Tanto la penicilina G procaína como la penicilina G benzatínica tienen muy baja solubilidad y se administran en forma microcristales. La inyección intramuscular da como resultado el depósito de los cristales como un bolo en el tejido muscular. A medida que el fármaco es absorbido hacia el torrente circulatorio, los cristales se disuelven lentamente y proporcionan más cantidad del fármaco en una forma molecular adecuada para su absorción. En ocasiones la penicilina G procaína también se utiliza con fines terapéuticos. (32)

## **PROPIEDADES ESPECIALES.**

Las penicilinas constituyen un grupo de fármacos con una estructura en anillo común. Sin embargo, las diversas cadenas laterales unidas al sistema de anillo proporcionan a la penicilinas una variedad de propiedades. En la siguiente página se ilustra este punto, también se muestra que la penicilina G, probablemente la más importante de las penicilinas, no tiene ninguna de las propiedades especiales de los

otros miembros del grupo, excepto por su actividad superior contra ciertos microorganismos.

## **INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.**

**Meningococos.** La meningitis meningocócica todavía es susceptible de una forma única a la penicilina G. Se trata con 20 a 24 millones de unidades de penicilina G por vía intravenosa. (32)

**Neumococos.** Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* se tratan regularmente con penicilina G, si bien se ha observado la aparición de resistencia a la penicilina G. La dosis depende de la enfermedad, la neumonía neumocócica puede tratarse con 600 000 unidades de penicilina G procaína dos veces en el día, mientras que la meningitis neumocócica requiere 20 a 24 millones de unidades cada 2 a 3 horas. No se aconseja la administración oral en casos de infecciones tan severas como éstas. (32)

**Estreptococos.** *S. Pyogenes* es muy susceptible a la penicilina, *S. Viridans* es más variable, con la mayor parte de las cepas susceptibles pero con unas pocas cepas relativamente resistentes, y *S. Faecalis* es el menor susceptibles y en general se trata con una combinación de penicilina y un aminoglucósido

La faringitis estreptocócica, en general causada por *S. Pyogenes*, puede tratarse con penicilina V oral, penicilina G procaína intramuscular o penicilina G benzatínica intramuscular. Otras causas por *S. Pyogenes* se tratan regularmente con penicilina G, con una dosis que depende del tipo de infección. Estas infecciones incluyen otitis media, neumonía, meningitis y endocarditis.

La endocarditis más a menudo es causada por *S. Viridans* y el tratamiento con penicilina sola en general es adecuado. En enfermedades como ésta es importante determinar la susceptibilidad de la cepa agresora a la penicilina G y otros antibióticos. En caso de que el microorganismo no sea susceptible a la penicilina G, en general la combinación de penicilina G y un aminoglucósido será suficiente. Sin embargo, algunos casos pueden ser causados por una cepa resistente a la penicilina o al aminoglucósido o a ambos agentes. (32)

**Estafilococos.** Mientras que aproximadamente el 20% de las cepas de estafilococos halladas en la comunidad son resistentes a la penicilina G, alrededor del 80% de las cepas halladas en los hospitales son resistentes. El tratamiento de las infecciones localizadas causadas por una cepa resistente a la penicilina en general se lleva a cabo con una de las penicilinas resistentes a la  $\beta$ -lactamasasa: oxacilina,

cloxacilina, dicloxacilina o nafcilina. La nafcilina habitualmente se utiliza en las infecciones sistémicas.

Los estafilococos con resistencia intrínseca pueden ser resistentes a todas las penicilinas y es posible que sea necesario ampliar una clase alternativa de fármacos. Una elección común es un aminoglucósido. (32)

**Gonococos.** La *Neisseria gonorrhoeae* alguna vez fue muy susceptible a la penicilina G. En la década de 1950 la mayor parte de los casos de gonorrea no complicada podía curarse con una sola inyección intramuscular de 200,000 unidades de penicilina G. Hacia la década de 1960, debido a un cambio gradual en la susceptibilidad del microorganismo a la penicilina G, la cantidad necesaria aumentó 4,8 millones: hacia la década de 1970 fue necesario agregar probenecid al régimen para lograr la curación. A fines de la década de 1970 se descubrió una cepa que producía cantidades de  $\beta$ -lactamasasa, lo que frustró por completo el tratamiento con penicilina G. En la década de 1980 ha habido tantos casos debido a estas cepas productoras de altos niveles de penicilinasasa (HLPP) que el tratamiento inicial en las áreas epidémicas ya no se efectúan con penicilina G sino con fármacos alternativos. En las áreas no epidémicas el tratamiento inicial se realiza con 4,8 millones de unidades de penicilina G procaína combinada con probenecid o amoxicilina más probenecid. En las áreas epidémicas (donde más del 15% de las cepas son HLPP), el tratamiento inicial se efectúa con la cefalosporina ceftriaxona. (32)

**EFFECTOS ADVERSOS.** Las penicilinas producen relativamente pocos efectos adversos relacionados con la dosis, es decir, poseen una muy buena toxicidad selectiva porque su sitio blanco en la célula (la pared celular/transpeptidasa) no tiene contraparte en las células de los mamíferos. La inyección intramuscular es dolorosa y la penicilina es irritante para los tejidos. Las dosis orales pueden causar náuseas y vómitos. Los efectos tóxicos del potasio administrado con altas dosis de penicilina G o penicilina V potásicas pueden afectar de forma adversa el músculo cardíaco ya lesionado. **Se ha informado granulocitopenia y depresión de la médula ósea.**

Se sabe que se producen sobreinfecciones después de la administración de penicilinas. Son más frecuentes con la administración oral y se ven con las penicilinas de amplio espectro, como la ampicilina, más a menudo que con los agentes de espectro reducido, con las penicilinas G o V o la meticilina. Sin embargo, las sobreinfecciones pueden ser severas y se ha observado el desarrollo de colitis pseudomembranosa.

Las reacciones alérgicas son más importantes. Aproximadamente un 5% de los individuos en los Estados Unidos son alérgicos a las penicilinas. Están implicadas todas las penicilinas, y cuando un individuo es alérgico a una penicilina es alérgico a todas las penicilinas, esto se denomina reacción cruzada. Es necesario efectuar un



interrogatorio que apunte el descubrimiento de posibles reacciones alérgicas antes de la administración de una penicilina. Una segunda reacción a la penicilina a menudo es más severa que la primera. Si el paciente parece haber tenido una reacción alérgica a la penicilina debe considerarse el uso de un fármaco alternativo y a menudo se emplea una cefalosporina. Aun cuando las cefalosporinas tienen un anillo  $\beta$ -lactámico, la sustitución del anillo de tiazolidina de las penicilinas por un anillo de dihidrotiazina parece introducir una diferencia suficiente para reducir de forma notable la posibilidad de una reacción cruzada.

Hay diversos tipos de reacciones alérgicas que se ven con poca frecuencia. Éstas son la trombocitopenia, la anemia hemolítica, la fiebre por fármacos y la enfermedad del suero. Son más frecuentes las reacciones alérgicas que pueden clasificarse como: 1) inmediatas, 2) aceleradas y 3) retardadas.

### IMIPENEM.

El imipenem es un derivado N-formimidóil de un antibiótico producido por el moho, la tienamicina. Contiene un anillo  $\beta$ -lactámico y se asemeja mucho a las penicilinas, pero su anillo de 5 miembros carece del átomo de azufre que forma parte del anillo de dihidrotiazina de la penicilina. Además, el imipenem tiene un grupo CH en el sitio donde las penicilinas tienen el grupo NH que es utilizado para la unión de las diversas cadenas laterales.

**Tiene excelente actividad contra los microorganismos grampositivos y gramnegativos, incluyendo microorganismos anaerobios como las especies de *Bacteroides*.** Es resistente a la mayoría de los tipos de  $\beta$ -lactamasas, sí bien no a aquellas de las especies de *Pseudomonas*. Se ha utilizado para tratar una amplia variedad de infecciones, en particular aquellas en las cuales el microorganismo es resistente a muchos otros fármacos. Debido a la posibilidad de resistencia debe usarse con un aminoglucósido para el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas*.

Se halla en el mercado en combinación con cilastatina para reducir su inactivación en los riñones por la dihidropeptidasa renal. El uso de la cilastatina aumenta la concentración del imipenem en la orina, si bien no afecta la concentración en la sangre.

Las reacciones adversas más comunes son las náuseas y los vómitos y se han observado convulsiones. Los pacientes alérgicos a las penicilinas pueden ser alérgicos al imipenem.

## AZTREONAM.

El aztreonam es el primero de un grupo de antibióticos denominados *monobactams*. El nombre deriva del hecho de que estos agentes tienen un anillo  $\beta$ -lactámico pero carecen del segundo anillo característico de las penicilinas y las cefalosporinas. El aztreonam tienen actividad sólo contra las bacterias aeróbias gramnegativas. Es susceptible a la inactivación por parte de ciertas  $\beta$ -lactamasas

**El aztreonam se ha utilizado en el tratamiento de las infecciones urinarias y respiratorias, así como en las bacteremias y la osteomielitis** Actúa por medio de la unión con las PBP produciendo formas bacterianas filamentosas largas que finalmente se lisan. El aztreonam tiene pocos efectos adversos y muchos pacientes alérgicos a las penicilinas no parecen ser alérgicos a este fármaco. (32)

## VANCOMICINA.

La vancomicina es un glucopéptido, con un peso molecular de aproximadamente 1500, producido por el cultivo de mohos. Se presenta como el clorhidrato, que es soluble en agua y muy estable

**La vancomicina** tiene buena actividad contra los cocos grampositivos, pero casi no tiene actividad contra las bacterias y las micobacterias gramnegativas. Específicamente, **es bactericida contra *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *S. viridans***. Es menos efectiva contra *S. faecalis*, pero en combinación con la gentamicina es bactericida. Unas pocas cepas *S. hemolyticus* y de *S. Faecalis* tienen resistencia mediada por plásmidos. **En la práctica, la vancomicina se emplea para el tratamiento de infecciones severas debidas a los cocos grampositivos cuando no es posible utilizar penicilina G debido a resistencia o alergia a las penicilinas. Estas infecciones incluyen las infecciones estafilocócicas diseminadas y la endocarditis.** Cuando el agente causal es *S. faecalis*, debe utilizarse en combinación con un aminoglucósido. La vancomicina se ha empleado para tratar casos de meningitis. Debido a la penetración irregular en el sistema nervioso central la administración intravenosa no siempre ha sido efectiva y también se ha empleado por vía intraventricular. Cuando la infección es menos severa pueden usarse otros fármacos menos tóxicos, como la eritromicina

La vancomicina inhibe uno de los pasos finales de la síntesis de la fracción peptidoglucano-pentapéptido-pentaglicina de la pared celular bacteriana. Como las penicilinas, es muy efectiva sólo contra los microorganismos en crecimiento.

**La vancomicina es mal absorbida en el tracto gastrointestinal y la vía habitual de administración es la intravenosa.** El fármaco es excretado sobre todo por

filtración glomerular, debe ajustarse la dosis en caso de insuficiencia renal. Puede usarse por vía oral para el tratamiento de infecciones colónicas, así como en el caso de sobreinfecciones, en especial cuando se deben a *Clostridium difficile*.

Los dos principales efectos adversos son la ototoxicidad y la nefrotoxicidad. La pérdida auditiva puede ser permanente. Tanto la pérdida auditiva como la lesión renal puedan minimizarse por medio de la cuidadosa atención a la dosis y el monitoreo de los niveles sanguíneos del fármaco. La pérdida auditiva y la lesión renal pueden ser potenciadas por la administración concurrente de otro fármaco que produzca las mismas reacciones adversas, como la gentamicina. (32)

### **BACITRACINA.**

La bacitracina se obtuvo por primera vez de una cepa de *Bacillus subtilis* obtenida de la pierna quebrada de una niña pequeña llamada Tracy. Es inhibidora de uno de los últimos pasos de la síntesis del peptidoglucano y es activa contra los cocos grampositivos. **La bacitracina es muy nefrotóxica.** Hace un tiempo se administraba por vía parenteral, pero en la actualidad sólo se utiliza de forma tópica.

La bacitracina se presenta en pomadas para uso oftalmológico y dermatológico. Se dispone de preparados de venta libre que contienen bacitracina sola o en combinación con otros antibióticos, como la neomicina y la polimixina.

**Se ha demostrado que la bacitracina es beneficiosa en las infecciones oculares, pero no se ha probado su beneficio en otras infecciones, como las que ocurren con las abrasiones cutáneas leves.**

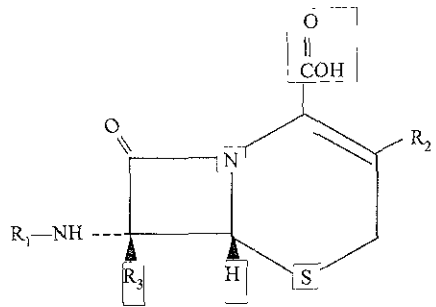
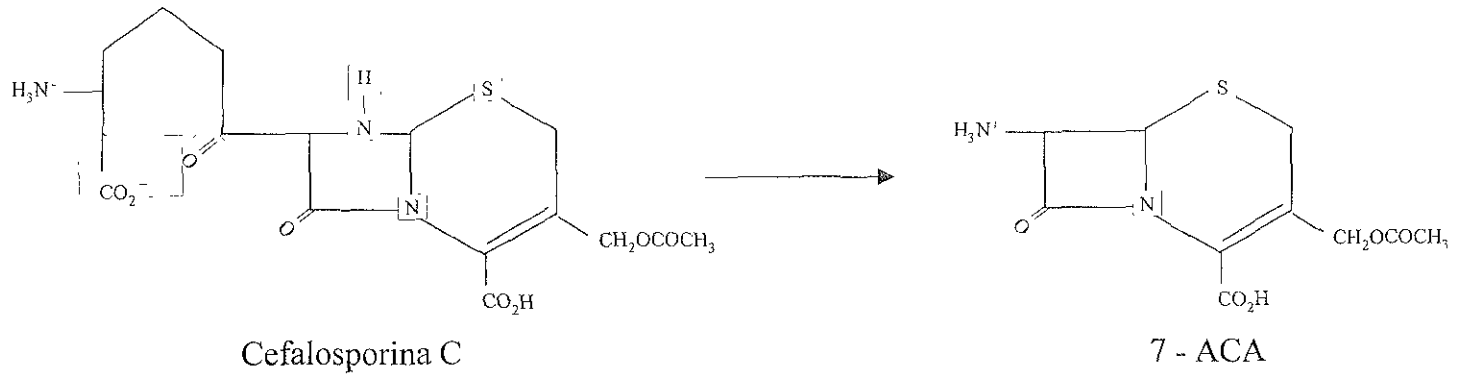
## 6.4 CEFALOSPORINAS (32).

El desarrollo de nuevos fármacos fue estimulado por el reconocimiento de que los bacilos gramnegativos eran responsables de la mayoría de las infecciones nosocomiales y las cefalosporinas en general eran seguras y efectivas para el tratamiento de estas infecciones.

En aras de la conveniencia y en un intento por categorizar el gran número de compuestos de nombre similar, las cefalosporinas se han clasificado en generaciones. La clasificación es arbitraria y se basa en la estructura química, las propiedades farmacocinéticas, el espectro antimicrobiano y el momento de ingreso en el mercado. **Las cefalosporinas de primera generación presentan excelente actividad contra los microorganismos grampositivos, excepto los enterococos y los estafilococos resistentes a la meticilina.** La cobertura contra los microorganismos gramnegativos tiene un espectro moderado. **Las cefalosporinas de segunda generación pierden parte de la actividad contra los microorganismos grampositivos (por peso) y adquieren una actividad limitada contra los microorganismos gramnegativos (por ejemplo, *Haemophilus influenzae* o *Bacteroides fragilis*).** Las cefalosporinas de tercera generación en general tiene menos actividad contra los microorganismos grampositivos por peso, pero **tiene una sustancial actividad contra las Enterobacteriaceae (por pesos y espectro) y algunas veces contra las Pseudomonadaceae.** (32)

**Química.** La cefalosporina C contienen un anillo  $\beta$ -lactámico y un anillo de dihidrotiazina adyacente. El tratamiento ácido de la cefalosporina C la hidroliza a ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA). Las sustituciones en la posición 7 del núcleo de 7-ACA alteran la actividad antibacteriana. La inserción de un grupo 7-metoxi da como resultado compuestos denominados *cefamicinas*: la cefoxitina es un ejemplo. Las sustituciones en la posición 3 del anillo de dihidrotiazina afectan el metabolismo y la eliminación (vida media sérica) del compuesto. La inserción de un grupo metiltiotetrazol en esta posición se asocia con ciertas reacciones adversas, entre ellas una respuesta similar a la observada con el disulfiram cuando se ingiere alcohol y diátesis hemorrágica en particular en los individuos desnutridos (ver anexo 57A)

**Mecanismo de acción.** Las cefalosporinas se unen con proteínas ligadoras de penicilina (PBP) con una afinidad variable. El patrón de la unión produce los diversos cambios morfológicos observados durante el crecimiento bacteriano y finalmente el efecto bactericida. Una vez que se produce la unión con las PBP, se inhibe la síntesis de las proteínas y ya no se desarrolla una autolisina. Si las células bacterianas no contienen una autolisina, las cefalosporinas todavía pueden ser efectivas a través de un efecto bacteriostático



Si las cefalosporinas presentan diferentes sitios blanco en las PBP, las combinaciones de diferentes cefalosporinas o de cefalosporinas con penicilinas pueden tener alguna lógica terapéutica.

Las cefalosporinas, como otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos, tienen ciertos efectos tóxicos generales. Sin embargo, en general son muy bien toleradas. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen una erupción maculopapular con fiebre por fármacos y eosinofilia o sin ellas. Las reacciones anafilácticas de tipo I son raras. La supresión mediada inmunológicamente de las líneas celulares de la médula ósea también es claramente poco común. La prueba de Coombs puede positivizarse, pero rara vez se asocia con una anemia hemolítica.

La alergenidad cruzada en general no es un problema con la penicilina y no se produce con el monobactam aztreonam. Sin embargo, es prudente no administrar una cefalosporina a un paciente con hipersensibilidad de tipo I conocida a las penicilinas.

Los efectos colaterales gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, diarrea, anorexia y colitis pseudomembranosa. Las enzimas hepáticas pueden aumentar de forma transitoria y reversible durante el tratamiento, pero la verdadera hepatotoxicidad es rara. En general las cefalosporinas no son nefrotóxicas, si bien se ha informado que la cefalotina causa necrosis tubular. Las cefalosporinas pueden interactuar con fármacos nefrotóxicos (en particular los aminoglucósidos) aumentando el grado de los efectos tóxicos.

Las cefalosporinas pueden provocar dolor en el sitio de inyección cuando se administran por vía intramuscular. También se asocian con flebitis en el sitio de inyección intravenosa. Ambas reacciones son pocas comunes y algo específicas de los fármacos. Por ejemplo, la cefalotina intramuscular es significativamente más dolorosa que la cefalozina.

**El tratamiento con cefalosporinas se asocia con la colonización y algunas veces la sobreinfección por bacterias resistentes o diversos hongos. El riesgo depende de la dosis y la duración del tratamiento, así como del estado médico del paciente.**

A pesar de su perfil de seguridad global, las cefalosporinas no han sido bien estudiadas en las mujeres embarazadas. No existen evidencias de teratogenicidad en el ser humano asociada con el uso de cualquier cefalosporina.

Las interacciones farmacológicas tienen un alcance y un número limitados. Las cefalosporinas y los aminoglucósidos administrados juntos pueden dar como resultado

una mayor nefrotoxicidad. Las cefalosporinas contienen un anillo de metiltiotetrazol que puede causar una reacción similar a la producida por el disulfiram cuando se ingiere alcohol. Puede hallarse un resultado falso-positivo del nivel de glucosa en la orina con la solución de Benedict o de Fehling o con las tabletas Clinitest. También se ha informado el falso aumento de la creatinina sérica con la cefoxitina, la ceforanida y la cefalotina. (32)

## CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN.

### CEFALOTINA.

La cefalotina es la cefalosporina prototipo. Con una dosis intravenosa de 2 g la concentración sérica pico es de 100  $\mu\text{g/ml}$  y disminuye con rapidez. El fármaco se distribuye ampliamente en el agua corporal, pero no penetra de forma confiable en el sistema nervioso central. Una bomba en los plexos coroideos metaboliza la cefalotina antes de su ingreso al líquido cefalorraquídeo y la vuelve inactiva. Aproximadamente el 65% de la cefalotina se excreta sin modificar en la orina y el resto como el metabolito desacetilado. Pequeñas cantidades del fármaco son excretadas en la bilis. Son necesarias modificaciones menores de las dosis en los pacientes con insuficiencia renal severa. La cefalotina es eliminada por la diálisis peritoneal y la hemodiálisis.

**Para usos terapéuticos la cefalotina puede ser considerada una alternativa de la penicilina o de los derivados de la penicilina para el tratamiento de las infecciones estreptocócicas o neumocócicas (fuera del sistema nervioso central), las infecciones estafilocócicas, las infecciones urinarias y bacteriemia por gramnegativos causadas por microorganismos susceptibles. Sin embargo, debido a su corta vida media la cefalotina en general ha sido remplazada por la cefazolina para todas estas indicaciones. El fármaco está contraindicado sólo en los pacientes que se sabe que son hipersensibles cefalosporinas.**

### CEFAZOLINA.

Después de una infusión intravenosa del 500 mg en 20 minutos la concentración sérica de este fármaco es de 118  $\mu\text{g/ml}$ . Casi todo el fármaco se recupera sin modificar en la orina. Debido al alto grado de unión con las proteínas, el volumen de distribución es el más bajo de todas las cefalosporinas. El fármaco no penetra de forma confiable en el sistema nervioso central o en otros sitios limitados. Se acumulan en caso de insuficiencia renal y se requieren ajustes de las dosis. No se ha adjudicado ninguna toxicidad única a este agente.

La cefazolina está indicada para el tratamiento de las infecciones respiratorias, urinarias, cutáneas y de estructuras cutáneas, biliares, óseas y articulares, genitales, bacteriémicas y endocardíticas causadas por microorganismos susceptibles. En general se considera una alternativa a algunos otros antibióticos, para la mayoría de estas indicaciones. Sin embargo, es el fármaco de elección como profilaxis contra las infecciones durante la mayoría de los procedimientos quirúrgicos limpios y limpios-contaminados. (32)

### CEFALEXINA.

La cefalexina es casi totalmente absorbida por la vía oral. Los alimentos retardan la absorción pero afectan mínimamente la cantidad total absorbida del fármaco. Con una dosis de 500 mg se llega al nivel sérico pico de 15 µg/ml en 1 hora. El fármaco es excretado sin modificar en la orina, pero pequeñas cantidades ingresan en la bilis. La distribución tisular es buena en la mayoría de los líquidos corporales, excepto en los sitios de acceso limitado (los ojos, el sistema nervioso central y la próstata).

No se han observado efectos tóxicos únicos con la cefalexina. El fármaco se ha utilizado de forma segura durante el embarazo sin evidencias de lesiones fetales. Sin embargo, su uso durante el embarazo no se ha estudiado de forma completa. Está indicado para el tratamiento de las infecciones respiratorias, de la piel y de los tejidos blandos, óseos, articulares y urinarias causadas por microorganismos susceptibles. **En general se considera un fármaco alternativo a otros antibióticos.** (32)

### CEFRADINA.

La forma oral de este fármaco es clínicamente similar a la cefalexina. Las indicaciones del preparado oral son iguales que las de la cefalexina. Con el preparado intravenoso se llega a un nivel sérico pico de 60 µg/ml en 15 minutos con la administración de una dosis de 1 g en 5 minutos. El fármaco se distribuye de forma amplia, excepto en el sistema nervioso central. Cierta cantidad de cefradina es excretada en la bilis. El antibiótico no tiene efectos tóxicos únicos, pero no existen indicaciones claras para el uso de su forma parenteral. **La cefazolina y la cefalotina tienen mayor actividad in vitro y deben emplearse con preferencia a la cefradina.** (32)

### CEFADROXIL.

El cefadroxil difiere de la cefalexina y la cefradina debido a su vida media sérica más prolongada. Se llega al nivel sérico pico una hora después de la administración oral de una dosis de 1g y es levemente más bajo que el observado con la cefalexina. Después de un pico de 15µg/ml en 1 hora la concentración sérica disminuye a 12,5,



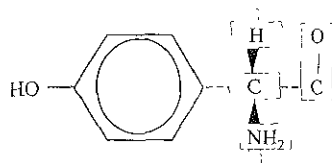
Primera generación

R<sub>1</sub>

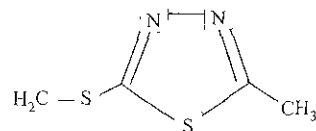
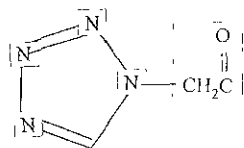
R<sub>2</sub>

R<sub>3</sub>

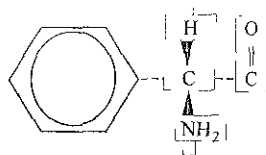
cefadroxil



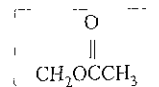
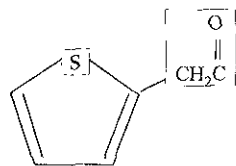
cefazolina



cefalexina



cefalotina



4,5,1,8,1,1 y 0,6 µg/ml en 2,4,6,8 y 12 horas, respectivamente. La eliminación retardada se atribuye a la saturación de los sitios de unión para la secreción en los túbulos renales. La absorción no es alterada por los alimentos y el fármaco se distribuye con un patrón análogo al de la cefalexina. La excreción ocurre por filtración glomerular, secreción tubular y excreción biliar.

El único efecto colateral propio de este agente es el leve aumento del nitrógeno ureico sanguíneo, pero no se cree que esto sea un índice de nefrotoxicidad. **El fármaco está indicado para el tratamiento de las infecciones urinarias, las infecciones de la piel y las estructuras cutáneas y la amigdalofaringitis causadas por microorganismos susceptibles.** No se han efectuado estudios adecuados en mujeres embarazadas. (32)

## CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN.

### CEFAMANDOL.

El cefamandol sólo puede administrarse por vía parenteral. Se llega a un nivel sérico pico de 88 µg/ml inmediatamente después de terminada la infusión intravenosa de una dosis de 1g. El fármaco se distribuye de forma amplia, excepto en el sistema nervioso central. Incluso en presencia de inflamación. No es metabolizado y casi toda la dosis es excretada por los riñones sin modificar. Parte del fármaco es excretada través de la bilis, pero resulta indetectable en los pacientes con obstrucción biliar completa. En la insuficiencia renal es necesario ajustar las dosis.

El cefamandol ha sido ampliamente utilizado con múltiples indicaciones en pacientes con una variedad de patologías y estados nutricionales. Con poca frecuencia se ha informado que causa hipoprotrombinemia y hemorragia, pero la condición es rápidamente reversible con la administración de vitamina K. El cefamandol también puede alterar la función plaquetaria, pero sólo con concentraciones séricas muy altas de 300 a 400 µg/ml. Dado que contiene una cadena lateral de metiltiotetrazol, se han observado reacciones adversas similares a las producidas por el disulfiram con la ingesta de alcohol durante el tratamiento.

**El cefamandol está indicado para el tratamiento de las infecciones urinarias, cutáneas y de las estructuras cutáneas, óseas, articulares y respiratorias causadas por microorganismos susceptibles.** Su denominación como una cefalosporina de segunda generación se relaciona con su actividad in vitro contra H. influenzae. Debido a los problemas de distribución del fármaco, el cefamandol sólo debe usarse para el tratamiento de las infecciones fuera del sistema nervioso central. De hecho, se ha desarrollado meningitis causada por microorganismos susceptibles en pacientes que estaban recibiendo cefamandol. El cefamandol se ha utilizado como

agente profiláctico para procedimientos quirúrgicos biliares, cardíacos y ortopédicos. **En general se prefiere el uso de fármacos alternativos menos costosos, como la cefazolina.** (32)

### CEFUROXIMA.

La cefuroxima puede ser administrada por vía intravenosa, intramuscular u oral. Con una dosis de 1g por vía intramuscular se llega al nivel sérico pico de 40 µg/ml en 45 a 60 minutos. Luego de una infusión intravenosa rápida de 1g el nivel sérico pico es de 80 µg/ml al terminar la infusión. Con una dosis oral de 1g la cefuroxima acetil es rápidamente hidrolizada a cefuroxima por esterases en la mucosa intestinal; la concentración sérica pico de 13,6µg/ml se observa aproximadamente 2 horas más tarde.

La cefuroxima se distribuye en todos los tejidos y líquidos corporales. Ingresar; de forma confiable en el líquido cefalorraquídeo en presencia de inflamación y puede utilizarse para el tratamiento de la meningitis bacteriana causada por ciertas cepas susceptibles. La mayor parte de la cefuroxima es eliminada sin modificar en la orina, pequeñas cantidades ingresan en la bilis.

**La cefuroxima está indicada para el tratamiento de las infecciones respiratorias, urinarias, cutáneas y de las estructuras cutáneas y óseas y articulares causadas por microorganismos susceptibles. También está indicada para el tratamiento de la septicemia bacteriana y de las infecciones gonocócicas mucosas y diseminadas. No es un fármaco de elección en este último caso. La cefuroxima se ha empleado en forma exitosa para el tratamiento de la meningitis causada por *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* y *Neisseria meningitidis*. Su empleo en las infecciones del sistema nervioso central debe limitarse a estos tres microorganismos. La cefuroxima también se ha empleado para prevenir infecciones en caso de procedimientos quirúrgicos ginecológicos, vasculares y cardíacos. Debe considerarse como una alternativa de la cefazolina con estas indicaciones profilácticas.** (32)

### CEFACLOR.

El cefaclor es una cefalosporina de segunda generación que se administra por vía oral. Los alimentos retardan la absorción y reducen la concentración sérica pico pero no reducen la cantidad total del fármaco absorbida. Con una dosis de 1 g se llega a la concentración sérica pico de 23 µg/ml en 30 a 60 minutos. El fármaco se distribuye hacia los tejidos blandos y el líquido intersticial: el 50% del agente se une a proteínas.

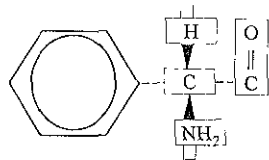
Segunda generación

R<sub>1</sub>

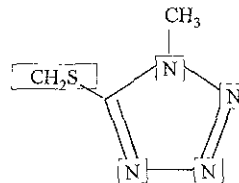
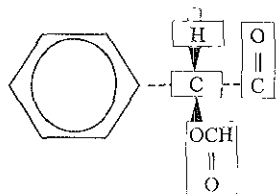
R<sub>2</sub>

R<sub>3</sub>

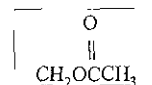
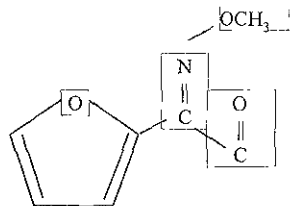
cefactor



Nafato de cefamandol



Cefuroxima



Aproximadamente el 70% de una dosis se recupera sin modificar en la orina. El resto es metabolizado, si bien no se conoce la naturaleza de los metabolitos.

Una reacción única de este fármaco es una reacción símil enfermedad del suero que se ha informado con poca frecuencia. Se caracteriza por eritema multiforme o una erupción morbiliforme, artritis, artralgia y fiebre. Se ha observado más comúnmente en los niños que en los adultos y más a menudo después de un segundo curso terapéutico. El síndrome en general remite varios días después de suspendido el tratamiento.

**El cefaclor está indicado para el tratamiento de la otitis media, las infecciones respiratorias altas y bajas, las infecciones urinarias y las infecciones cutáneas y de las estructuras cutáneas debidas a microorganismos susceptibles.** Debe tenerse cuidado cuando se tratan infecciones que pueden diseminarse hacia el sistema nervioso central, como la celulitis orbital o la epiglottitis. El cefaclor no penetra de forma adecuada en el sistema nervioso central como para ser terapéutico. (32)

## **CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN.**

### **CEFOTAXIMA.**

La cefotaxima puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa. Con una dosis intramuscular de 1 g se llega a la concentración sérica pico de 20 µg/ml en 30 minutos; con la infusión intravenosa rápida de 1g se llega al nivel sérico pico de 86 µg/ml en 5 minutos. La unión con las proteínas séricas es baja, en promedio del 35 al 40%. El fármaco se distribuye muy bien en la mayoría de los tejidos y los líquidos corporales. No penetra en el sistema nervioso central en ausencia de inflamación. En presencia de inflamación la cantidad del fármaco que ingresa es suficiente como para proporcionar concentraciones adecuadas para el tratamiento efectivo de muchos patógenos meníngeos. El compuesto madre es parcialmente desacetilado por los plexos coroideos durante el transporte y el metabolito conserva aproximadamente el 10% de la actividad antimicrobiana.

La cefotaxima es excretada hacia la orina sin modificar por filtración glomerular y secreción tubular. Aproximadamente el 30% del fármaco es convertido por el hígado en desacetilcefotaxima, la cual también es depurada por los riñones. Otros dos metabolitos inactivos son eliminados por la vía renal. La depuración biliar es insignificante. Este compuesto no tiene efectos tóxicos únicos. El fármaco ha tenido un notable perfil de seguridad desde su liberación al mercado en los Estados Unidos como la primera cefalosporina de tercera generación disponible. (32)

La cefotaxima está indicada para el tratamiento de las infecciones respiratorias bajas, urinarias, ginecológicas, de la piel y las estructuras cutáneas, intraabdominales, óseas y articulares y del sistema nervioso central causadas por microorganismos susceptibles. También está indicada para el tratamiento de las bacteremias y las septicemias, en particular las causadas por bacterias aeróbicas gramnegativas que no pertenecen a la familia Pseudomonadaceae. El fármaco ofrece una buena cobertura contra los microorganismos grampositivos. La combinación de la exquisita susceptibilidad de los patógenos meníngeos más la adecuada penetración en el sistema nervioso central permiten su uso para el tratamiento de las meningitis bacterianas. Se ha demostrado que la cefotaxima también es útil como agente profiláctico para la cirugía ginecológica, urológica y colónica. Debe administrarse cefotaxima como suplemento de un preparado intestinal oral para la cirugía de colon.

### MOXALACTAM (LATAMOXEF).

El moxalactam puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa. Aproximadamente 1 hora después de una inyección intramuscular de 1g se llega a la concentración sérica pico de 38 µg/ml; luego de la infusión intravenosa rápida de 2 g se llega a la concentración sérica pico de 210 µg/ml en 10 minutos. El moxalactam penetra muy bien en los tejidos y los líquidos corporales. Se detectan cantidades mensurables en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de inflamación y cantidades terapéuticas en presencia de inflamación. La unión con las proteínas es en promedio del 50%. La mayor parte del fármaco se excreta sin modificar en la orina. Una cantidad menor es excretada en la bilis, pero esta cantidad es suficiente para tener un impacto sobre la flora fecal. Una pequeña cantidad puede ser metabolizada, pero no se han identificado metabolitos.

El perfil de los efectos colaterales del moxalactam es distintivo. Se ha asociado con la aparición de una severa diátesis hemorrágica. **En los pacientes seriamente enfermos, en los ancianos y en los desnutridos el moxalactam causa deficiencia de vitamina K e hipoprotrombinemia. Estos efectos son reversibles con la administración parenteral de vitamina K.** Las reacciones adversas ocurren con una frecuencia suficiente como para aconsejar que todos los pacientes tratados con moxalactam reciban vitamina K profiláctica. El moxalactam también inhibe la agregación plaquetaria inducida por el difosfato de adenosina (ADP), lo que da como resultado una prolongación del tiempo de sangría. El moxalactam parece asociarse con este efecto adverso más que cualquier otra cefalosporina.

Debido a su impacto sobre la flora fecal el moxalactam se ha asociado con colonización e infección por parte de microorganismos resistentes. Estos incluyen enterococos, especies de *Pseudomonas* y *Candida albicans*. Se ha establecido que la

tasa de colonización o sobreinfección enterocócicas es del 2% en tanto que la de la bacteriemia enterocócica es del 0.3%.

Se han desarrollado otras cefalosporinas de tercera generación con un mejor perfil de seguridad. Dado que la diátesis hemorrágica o la bacteriemia enterocócica pueden ser potencialmente letales, el moxalactam se prescribe con poca frecuencia. El fármaco continúa estando disponible en los Estados Unidos, pero no figura en el Physicians' Desk Reference de 1990.

**El moxalactam ha sido aprobado por la United States Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la meningitis causada por bacterias gramnegativa. No está indicado para el tratamiento de la meningitis por neumococos, estreptococos del grupo B o los raros casos provocados por *P. aeruginosa*. Se lo ha utilizado exitosamente para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio inferior, urinarias, ginecológicas, cutáneas y de las estructuras cutáneas, óseas y articulares e intraabdominales debidas a microorganismos susceptibles. También es efectivo en la septicemia/bacteriemia. Sin embargo, para todas estas indicaciones se prefiere una cefalosporina alternativa o una combinación de agentes antimicrobianos debido al riesgo excesivo de reacciones adversas. Aun más, cualquier fármaco que afecte la coagulación puede interactuar con el moxalactam y producir un trastorno hemorrágico acelerado. (32)**

### CEFTIZOXIMA.

La ceftizoxima es muy similar a la cefotaxima, excepto porque no es metabolizada in vivo. Con la administración de 1g por vía intramuscular se llega al nivel sérico pico de 20 µg/ml en 30 minutos. Con la administración de un bolo intravenoso de 1g en 3 minutos se llega a la concentración sérica pico de 86 µg/ml en 5 minutos. La vida media de eliminación es de aproximadamente 1,4 horas.

Este fármaco se distribuye de forma análoga a la cefotaxima. No penetra en el sistema nervioso central excepto en presencia de inflamación. La unión con las proteínas es de aproximadamente el 30%. No se han identificado metabolitos en el ser humano. La excreción biliar es insignificante y el fármaco sin modificar es excretado por filtración glomerular y secreción tubular hacia la orina.

El espectro antimicrobiano es muy similar al de la cefotaxima. **El fármaco está indicado para el tratamiento de las infecciones respiratorias bajas, urinarias, gonocócicas no complicadas, intraabdominales, cutáneas y de las estructuras cutáneas, óseas, articulares y meníngeas causadas por microorganismos susceptibles. También está indicado para el tratamiento de la**

**septicemia/bacteriemia. La ceftizoxima tiene buena actividad contra los cocos grampositivos y una actividad excelente contra la mayoría de las Enterobacteriaceae y carece de actividad contra Pseudomonas. Es más activa in vitro contra B.fragilis que cualquier otra cefalosporina de tercera generación excepto el moxalactam. (32)**

### **CEFTRIAXONA.**

La ceftriaxona debe administrarse por vía parenteral. Con una inyección intramuscular de 1g se llega a la concentración sérica pico de 76 µg/ml en 2 horas. Debe agregarse lidocaína a la inyección para reducir el dolor, pero esto no afecta los parámetros cinéticos. Con la infusión intravenosa de 1 g en 30 minutos se llega a la concentración sérica pico de 150 µg/ml en 30 minutos. La vida media sérica en los niños con meningitis es en promedio de 4,5 horas, y de 6 a 8 horas en los adultos sanos. Se aconseja enérgicamente el empleo de dosis únicas diarias.

La ceftriaxona se une a las proteínas en un 98% con concentración sérica de 25 µg/ml o menos y en un 85% con una concentración sérica de 300 µg/ml o más. En general no es necesario modificar la dosis en los ancianos o en los pacientes con disfunción hepática o renal. La disfunción excretora combinada lleva a la acumulación del fármaco ya su potencial toxicidad. El fármaco se distribuye bien en los tejidos y los líquidos corporales, excepto el sistema nervioso central. Sin embargo, en presencia de inflamación meníngea, se logran concentraciones terapéuticas del fármaco en el líquido cefalorraquídeo. Si bien las concentraciones absolutas del fármaco son más bajas que las del moxalactam, la vida media y la duración de la actividad bactericida en el líquido cefalorraquídeo son más prolongadas.

La ceftriaxona no es metabolizada. Aproximadamente la mitad se elimina sin modificar en la orina por filtración glomerular. El resto es eliminado a través de la bilis. No se halla fármaco activo en las heces y se supone que las bacterias o las enzimas intestinales degradan el fármaco a un compuesto inerte.

Sólo merecen mencionarse un efecto colateral y una interacción. La tasa de diarrea asociada con el tratamiento con ceftriaxona puede ser mayor que la que aparece con las cefalosporinas de tercera generación excretadas por los riñones (cefotaxima, ceftizoxima), pero esto todavía no se ha demostrado en estudios comparados directos. La ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de sus sitios de unión con las proteínas. Debe tenerse cuidado si se emplea el fármaco en niños prematuros o en neonatos con hiperbilirubinemia. **La ceftriaxona esta indicada para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio inferior de la piel y las estructuras cutáneas, urinarias, gonocócicas, óseas y articulares, intraabdominales y del sistema nervioso central causadas por microorganismos**



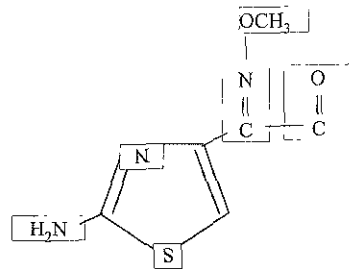
Tercera generación

R<sub>1</sub>

R<sub>2</sub>

R<sub>3</sub>

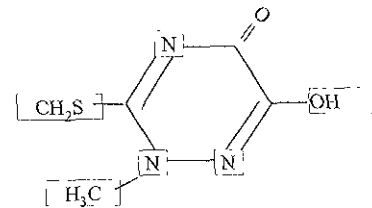
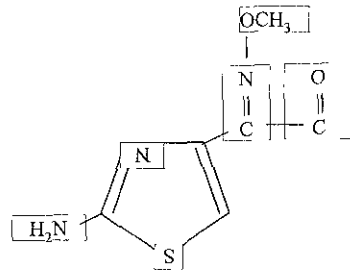
Ceftizoxima



[H]

[H]

Ceftriaxona



[H]

66B

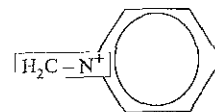
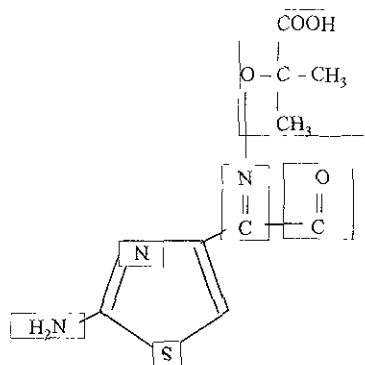
Tercera generación

R<sub>1</sub>

R<sub>2</sub>

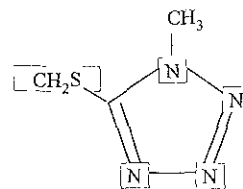
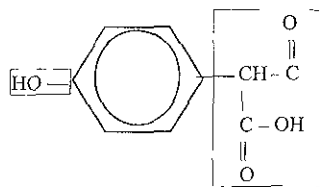
R<sub>3</sub>

Ceftazidima



[H]

Moxalactam



[OCH<sub>3</sub>]

susceptibles. También está indicada para el tratamiento de la septicemia/bacteriemia y la enfermedad inflamatoria pelviana causada por *N. gonorrhoeae*. La ceftriaxona también se ha utilizado como agente profiláctico para procedimientos quirúrgicos ginecológicos y de bypass coronario. No es el fármaco de elección para estos procedimientos. (32)

### CEFTAZIDIMA.

La ceftazidima resulta adecuada para la administración intravenosa e intramuscular. Sin embargo, la vía intramuscular se ve limitada por la gran cantidad de diluyente necesaria para solubilizar el fármaco, la cual da como resultado un volumen difícil de administrar. Con la inyección intramuscular de 1 g se llega a la concentración sérica pico de 40 µg/ml en 1 hora; con la infusión intravenosa de 1 g en 5 minutos se llega a la concentración sérica pico de 107 µg/ml en 10 minutos. La vida media sérica varía de 1 a 2 horas en voluntarios normales.

La unión con las proteínas es del 20% o menos. El fármaco se distribuye bien en los tejidos y los líquidos corporales, excepto en el sistema nervioso central. Llega a valores terapéuticos en presencia de irritación meníngea, pero los estudios de su eficacia en la meningitis han sido limitados. La principal vía de excreción es por filtración glomerular en la forma no modificada. No se han identificado metabolitos activos. Es necesario modificar la dosis en presencia de insuficiencia renal.

Comúnmente se informa dolor en el sitio de inyección intramuscular, en parte relacionado con el volumen. No se han identificado efectos tóxicos particulares.

La ceftazidima está indicada para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio inferior, cutáneas y de las estructuras cutáneas, óseas y articulares, urinarias, ginecológicas, intraabdominales y del sistema nervioso central causadas por microorganismos susceptibles. La ceftazidima tiene una actividad contra *Pseudomonas* más potente in vitro que cualquier otra cefalosporina. Por tanto, se ha empleado para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística y con neoplasias y granulocitopenia, en prevención de infecciones por *Pseudomonas*. La ceftazidima también está indicada para el tratamiento de la septicemia/bacteriemia. (32)

# EFECTO BACTERICIDA DE LAS CEFALOSPORINAS

LAS CEFALOSPORINAS SE UNEN CON LAS PROTEÍNAS LIGADORAS DE PENICILINA (PBP) CON UNA AFINIDAD VARIABLE.

EL PATRÓN DE LA UNIÓN PRODUCE LOS DIVERSOS CAMBIOS MORFOLÓGICOS OBSERVADOS DURANTE EL CRECIMIENTO BACTERIANO Y FINALMENTE EL EFECTO BACTERICIDA

# **EFEECTO BACTERIOSTÁTICO DE LAS CEFALOSPORINAS**

UNA VEZ QUE SE PRODUCE LA UNIÓN PBP, SE INHIBE LA SÍNTESIS DE LAS PROTEÍNAS Y YA NO SE DESARROLLA UNA AUTOLISINA. SI LAS CÉLULAS BACTERIANAS NO CONTIENEN UNA AUTOLISINA, LAS CEFALOSPORINAS TODAVÍA PUEDEN SER EFECTIVAS A TRAVÉS DE UN EFECTO BACTERIOSTÁTICO.

## OTROS AGENTES ANTIBACTERIANOS.

### CIPROFLOXACINA.

**Química y mecanismo de acción.** La ciprofloxacina es clorhidrato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazil) 3-quinolona carboxílico. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición del superenrollamiento del DNA

**Absorción.** Se absorbe aproximadamente el 70% de una dosis oral del fármaco. Se llega a las concentraciones séricas pico 1 a 2 horas más tarde; estas son de 1.3 a 1.4 µg/ml (250 mg), 2.6 a 2.9 µg/ml (500 mg) y 3.4 a 4.2 µg/ml (750 mg). Los antiácidos que contienen aluminio o magnesio retardan e inhiben su absorción.

**Distribución.** El volumen de distribución de la ciprofloxacina excede en mucho al agua corporal total. Llega a concentraciones terapéuticas en la mayoría de los tejidos, incluyendo a la próstata, pero la penetración en el SNC es impredecible

**Eliminación.** El fármaco es eliminado a través de múltiples vías, aproximadamente el 30% del fármaco no es absorbido y es excretado sin modificar en las heces. Otro 30 a 45% del fármaco activo puede recuperarse en la orina. Pequeñas cantidades del fármaco son excretadas a través de la bilis.

**Efectos adversos.** Las náuseas, vómitos, la diarrea y el dolor abdominal son los efectos colaterales más comunes y en el SNC cefaleas, temblores, mareos, desasosiego y confusión.

**Indicaciones y contraindicaciones.** Esta indicada para el tratamiento de las infecciones respiratorias, cutáneas y de las estructuras cutáneas, óseas y articulares y urinarias causadas por microorganismos susceptibles y en las diarreas infecciosas, endoftalmítis y la gonorrea y como agente profiláctico contra las infecciones en los pacientes neutropénicos

Esta contraindicada en las mujeres embarazadas y en niños menores de 17 años de edad, en pacientes con hipersensibilidad a las quinolonas. No debe administrarse en forma concurrente antiácidos que contienen hidróxido de magnesio o aluminio porque bloquean la absorción. La ciprofloxacina aumenta tanto las propiedades estimulantes de la cafeína como la concentración de warfarina. (32)

## ERITROMICINA.

**Química.** La eritromicina es una base débil y es vulnerable a la degradación ácida en el estómago.

**Mecanismo de acción.** Es un antibiótico bacteriostático para la mayoría de las cepas susceptibles. Se unen con las subunidad 50S de los ribosomas 70S, dando como resultado la inhibición de la síntesis de proteínas. La eritromicina antagoniza la acción del cloramfenicol por la unión con la subunidad 50S.

El espectro de actividad incluye a los patógenos no bacterianos como los *Mycoplasmas*, las *Clamidas* y las *micobacterias*. Tiene actividad bactericida contra las *Enterobacterias* y las *Pseudomonas*.

**Absorción.** La eritromicina base y el estearato de eritromicina ser absorben en la parte alta del intestino delgado. Los alimentos reducen la absorción de estos preparados. Se llega a las concentraciones séricas pico aproximadamente 4 horas después de la ingesta de tabletas de disolución entérica y estos niveles varían desde 0.3 hasta 0.5  $\mu\text{g/ml}$  con una tableta de 250 mg y de 0.3 a 2  $\mu\text{g/ml}$  con una tableta de 500 mg.

El gluceptato de eritromicina y el laciobionato de eritromicina son preparados para uso IV del fármaco. Las concentraciones séricas pico son en promedio de 8  $\mu\text{g/ml}$  1 hora después de una dosis de 500 mg y de 12  $\mu\text{g/ml}$  1 hora después de una dosis de 1g.

**Distribución.** La unión con las proteínas de los diferentes preparados de eritromicina varía del 40 al 90%. El fármaco persiste en los tejidos durante más tiempo que en la sangre, lo cual lleva a cierta acumulación con el tiempo. La eritromicina se distribuye en el agua corporal total. Llega a concentraciones terapéuticas para los microorganismos susceptibles en la mayoría de los sitios corporales, presentándose inflamación en el sitio presente. La eritromicina atraviesa la placenta y es excretada en la leche materna.

**Eliminación.** En la orina se recupera el 5% de una dosis oral y el 15% de una dosis parenteral. La eritromicina es concentrada en el hígado y es excretada en la bilis, pero sólo una pequeña porción llega al intestino. Gran parte del fármaco se halla sin modificar en las heces, lo cual presumiblemente refleja la falta de absorción. La vida media sérica es de aproximadamente 1.4 horas.

**Efectos adversos.** Es tóxica para el tracto gastrointestinal causando dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Las reacciones de hipersensibilidad son

inusuales, pérdida auditiva neurosensible y la colitis pseudomembranosa. Por vía IV causa dolor en el sitio de la infusión asociada con flebitis.

**Mecanismo de acción.** La eritromicina atraviesa las membranas celulares humanas y puede destruir a los microorganismos intrafagocíticos. Cuatro mecanismos pueden contribuir a la concentración intracelular de la eritromicina:

1. Ingestión del líquido circundante por parte de vacuolas fagocíticas.
2. Los gradientes de pH.
3. La liposolubilidad.
4. El transporte activo usando un proceso dependiente de energía.

**Indicaciones y contraindicaciones.** Puede usarse para prevenir, tratar o evitar diseminación de un amplio espectro de patógenos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis* y *Corynebacterium diphtheriae*).

La eritromicina es la alternativa más comúnmente prescrita en los pacientes alérgicos a la penicilina. Se usa en el tratamiento de infecciones neumocócicas y gonocócicas, sífilis, infecciones broncopulmonares.

**Interacciones farmacológicas.** Es incompatible con una gran variedad de otros fármacos que podrían ser administrados a través de la misma infusión (vitaminas B y C, los antibióticos cefalotina, tetraciclinas, cloramfenicol y colistina y otros fármacos como la heparina, metaraminol y difenilhidantoína). (32)

## CLINDAMICINA.

**Química.** La clindamicina es un derivado semisintético de la lincomicina. Las lincomicinas consisten en un aminoácido unido a un aminoazúcar. La clindamicina es 7-cloro-7 deoxi lincomicina. Es una base débil e hidrosoluble como sal.

**Mecanismo de acción.** Inhibe la síntesis de proteínas de las bacterias por medio de la unión con la subunidad 50S de los ribosomas, su efecto puede ser bactericida o bacteriostático, según la concentración, la relativa susceptibilidad del microorganismo y el tamaño del inoculó.

**Absorción.** Se absorbe hasta el 90% de una dosis oral de clorhidrato de clindamicina. Las concentraciones séricas pico medidas 45 a 60 minutos después de la administración de 150 y 300 mg son en promedio de 2.5 a 3.6 µg/ml respectivamente.

El fosfato de clindamicina puede administrarse por vía IM o IV. Se llega a las concentraciones pico 3 horas después de una dosis IM. Las concentraciones pico



luego de la administración IV aumentan en una forma lineal, pero no en proporción al aumento de la dosis.

**Distribución.** El 90% de la clindamicina se une a las proteínas. Sin embargo, difunde bien hacia la mayoría de los tejidos y de los líquidos corporales, excepto el SNC. Atraviesa rápida y fácilmente la placenta. Como la eritromicina, se concentra en los leucocitos polimorfonucleares y en los macrófagos. Se cree que el mecanismo de penetración es el transporte activo hacia las células. Por lo tanto, la clindamicina es particularmente útil para el tratamiento de los abscesos.

**Eliminación.** El fármaco es metabolizado en el hígado, los metabolitos son excretados en la orina y en la bilis. Aproximadamente el 10% se elimina sin modificar en la orina. Continúan excretándose los metabolitos (activos e inactivos) de la clindamicina en las heces por lo menos 5 días después de suspender el tratamiento. Su efecto sobre la flora GI puede persistir durante 2 semanas o más.

**Reacciones adversas.** La colitis pseudomembranosa no se asocia en forma única con la clindamicina (la presentan la ampicilina, la clindamicina y las cefalosporinas, en ese orden). Otras reacciones adversas son; náuseas, vómitos, hipersensibilidad cutánea, anomalías transitorias de los recuentos sanguíneos (leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia) y aumentos menores de las enzimas hepáticas.

**Usos terapéuticos.** Es el fármaco de elección para las infecciones causadas por las bacterias, en particular las especies de Bacteroides, o las infecciones mixtas por microorganismos aerobios y anaerobios en combinación con otros agentes antimicrobianos. En general es considerada una alternativa para el tratamiento de las infecciones causadas por cepas susceptibles de cocos grampositivos aerobios, como los neumococos o los estafilococos, pero no los enterococos. Es efectivo contra las sepsis asociadas con úlceras por decúbito.

La clindamicina representa una alternativa de la penicilina para el tratamiento de las infecciones por microorganismos anaerobios por encima del diafragma. Las infecciones periodontales, que incluyen a la actinomicosis, las infecciones faríngeas como el absceso periamigdalino, la neumonía por aspiración y los abscesos de pulmón.

**La clindamicina también es un agente alternativo para el tratamiento de ciertas infecciones estafilocócicas, como las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, la artritis séptica y la osteomielitis.** Las propiedades farmacocinéticas del fármaco más su disponibilidad como un agente oral lo convierten en una elección común para el tratamiento de la **osteomielitis estafilocócica**. Sin embargo, dado que no es confiablemente bactericida contra *Staphylococcus aureus*, no

debe usarse para el tratamiento de las infecciones potencialmente letales como la endocarditis infecciosa. La clindamicina también, es una alternativa útil para el tratamiento de la pioderma estafilocócica o estreptocócica, la faringitis estreptocócica y las infecciones neumocócicas de las vías aéreas altas y bajas. La clindamicina no tiene actividad clínicamente útil contra los enterococos.

**Contraindicaciones.** En los pacientes con hipersensibilidad conocida a la clindamicina. Tiene una leve actividad de bloqueo neuromuscular.

**Incompatibilidades.** Es incompatible en las soluciones IV con la ampicilina, la aminofilina, los barbitúricos, el gluconato de calcio, el sulfato de magnesio y la fenitoína. (32)

## NITROFURANTOÍNA.

**Química.** La nitrofurantoina es 0-(5 nitrofurfurilideneamino)-hidantoina. Es un compuesto nitrofurfurano sintético que pertenece a una clase de sustancias químicas orgánicas caracterizadas por un anillo que contiene un átomo de oxígeno y cuatro átomos de carbono.

**Mecanismo de acción.** El fármaco puede inhibir a las enzimas bacterianas o dañar directamente al DNA bacteriano.

**Absorción.** Luego de la administración oral, la absorción ocurre en el intestino delgado y en contraste con muchos agentes antimicrobianos, es incrementada por los alimentos. Nunca se llega a las concentraciones séricas terapéuticas y el fármaco es rápidamente degradada en los tejidos y excretada en la orina. La vida media sérica es de sólo 20 minutos y el 90% del fármaco absorbido está unido a las proteínas.

**Eliminación.** Una vez que llega a los riñones, el fármaco es excretado en la orina en su forma activa, Aproximadamente un tercio de la cantidad absorbida llega realmente a la orina, en la cual la concentración promedio es de 50 a 250 µg/ml.

**Efectos adversos.** Anorexia, náuseas, vómitos, hipersensibilidad, cefalea, mareos, depresión, confusión, torpeza al hablar, visión borrosa y efectos tóxicos pulmonares. Todos estos efectos tóxicos limitan la utilidad de este fármaco.

**Usos terapéuticos.** La única indicación para el uso de la nitrofurantoina es el tratamiento de las infecciones urinarias por microorganismos susceptibles.

**Contraindicaciones.** Está contraindicado en los pacientes en quienes se reconoce hipersensibilidad y en los pacientes con disfunción renal, en mujeres embarazadas y en lactantes de menos de 1 mes de vida.

**Interacciones farmacológicas.** Estas son limitadas. El trisilicato de magnesio reduce la velocidad y el grado de absorción y no debe administrarse en forma concomitante. El probenecid y la sulfipirazona inhiben la secreción tubular del fármaco y puede causar acumulación tóxica; también reducen la eficacia y no deben administrarse en forma concurrente. (32)

## RIFAMPICINA.

**Química.** La fórmula es 3-(4-metil-piperazil-iminometilidina) rifamicina es un derivado semisintético de la rifamicina B.

**Mecanismo de acción.** Inhibe la subunidad B de la RNA polimerasa dependiente del DNA de las bacterias. El fármaco no tiene un efecto significativo sobre la enzima humana. La acción bactericida contra los microorganismos en crecimiento pero también tiene algún efecto sobre las células en reposo.

**Absorción.** Es bien absorbida por vía oral. Con una dosis oral de 600 mg la concentración sérica pico llega a 7 o 8 µg/ml.

**Distribución.** Se distribuye ampliamente en todo el organismo debido a su alto grado de liposolubilidad. La penetración en el LCR de las personas normales es errática pero, en presencia de inflamación, la concentración en el LCR se aproxima al 50% del valor sérico simultáneo. El alto grado de liposolubilidad facilita su ingreso en los leucocitos polimorfonucleares y en los macrófagos, donde puede ejercer un efecto quimioterapéutico.

**Eliminación.** La unión con las proteínas es del 80%. El fármaco es metabolizado (desacetilado) en el hígado y excretado en la bilis; Reingresa en la circulación venosa portal y participa en un ciclo enterohepático. La masa funcional del hígado y el flujo sanguíneo hepático afectan el transporte del fármaco hacia la bilis.

**Reacciones adversas.** El principal efecto tóxico es hepático, produce reacciones de hipersensibilidad, anorexia, náuseas, vómito, diarreas, colitis pseudomembranosa, trombocitopenia, hemólisis, neutropenia, "síndrome gripal".

**Usos terapéuticos.** La rifampicina junto con la isoniacida se usan para combatir la tuberculosis. Esta indicada para el tratamiento de las infecciones por micobacterias atípicas. La rifampicina también tienen una significativa actividad in vitro contra los cocos aerobios grampositivos y ciertos cocos y bacilos aerobios gramnegativos. En

combinación con otros antibióticos antiestafilocócicos( ya sea con Trimetoprim-sulfametoxazol o Ciprofloxacina), el fármaco se ha empleado para el tratamiento de infecciones estafilocócicas en prácticamente todos los sitios del organismo. Su uso para esta indicación continúa siendo controvertido.

**Contraindicaciones.** Esta contraindicada en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquier rifampicina.

**Interacciones.** Interactúa con una multitud de sustancias químicas normalmente excretadas o metabolizadas en el hígado. Compite con la bilirrubina por la excreción, dando lugar a niveles séricos elevados de bilirrubina, y luego induce la glucoronidación de la bilirrubina, llevando a la normalización de los niveles. (32)

## TETRACICLINAS.

**Química.** Las tetraciclinas son compuestos de color amarillo brillante, poco solubles en agua como base libre pero solubles como clorhidrato. El clorhidrato es la forma disponible para el uso clínico. Con excepción de la clortetraciclina, son moderadamente estables en solución. Dentro del grupo de las tetraciclinas tenemos: clortetraciclina, demeclociclina, **doxiciclina**, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina y las tetraciclinas.

**Mecanismo de acción.** Se unen con la subunidad 30S de los ribosomas microbianos. Esto da como resultado la inhibición de la síntesis de proteínas por interferencia con la unión del aminoacil-tRNAs. Las tetraciclinas son activamente transportadas hacia las células microbianas pero no hacia las células de los mamíferos, lo cual lo hace uno de sus efectos tóxicos selectivos.

**Absorción.** La absorción es mala en presencia de alimentos, de modo que los fármacos deben tomarse por lo menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida. La absorción disminuye en presencia de cationes divalentes y trivalentes, como los hallados en la leche y muchos antiácidos.

**Distribución.** Se unen en diversos grados a las proteínas plasmáticas y son distribuidas en la mayoría de los tejidos. A diferencia del cloramfenicol, las tetraciclinas no llegan a concentraciones útiles en el líquido cefalorraquídeo.

**Eliminación.** Una parte considerable es excretada en las heces. Las tetraciclinas no absorbidas en el intestino son excretadas en las heces y las absorbidas son ampliamente excretadas por filtración glomerular, por lo cual sus niveles plasmáticos dependen mucho de la función renal.

**Efectos adversos.** Náuseas, vómitos, diarreas, malestar epigástrico, sobreinfección, daño renal, sensibilidad a la luz, reacciones cutáneas e hipersensibilidad.

**Usos terapéuticos.** Pueden usarse para algunas infecciones para las cuales los fármacos de elección no son útiles debido a hipersensibilidad, resistencia o alguna otra razón. Estas infecciones incluyen al cólera, la brucelosis, la tularemia, las infecciones urinarias por algunas cepas gramnegativas (E. Coli), la actinomicosis,, la fiebre recurrente, el tétanos y la peste. Sin embargo, la resistencia a las tetraciclinas también ha aumentado, reduciendo la efectividad de estos agentes.

**Contraindicaciones.** En los niños hasta los 10 años de edad en quienes se están formando los huesos o el esmalte de los dientes y en las mujeres embarazadas.  
(32)

## VII. RECOMENDACIONES NO FARMACOLOGICAS.

A continuación se mencionan las acciones o tratamientos no farmacológico a aplicarse a este tipo de pacientes.

Cabe hacer mención que la metodología empleada para seleccionar el mejor esquema terapéutico esta basado en: el beneficio-riesgos al paciente, el no causar reacciones adversas o secundarias el paciente, o si se presentan que estas sean las menos posibles, buscando el beneficio en todos los aspectos del paciente.

1. Mantener una limpieza extrema del cuerpo, así como de la cama usada para dormir, con el fin de evitar contaminantes por esa parte.
2. De preferencia que el cuarto que se emplee (en el hospital), tenga un control de aire y de temperatura.
3. Que los familiares o amigos que visiten al paciente previamente se laven con un cepillo las uñas y manos con una solución de isodine.  
Una vez realizada la operación anterior colocarse cofia, cubrebocas y una bata (la cual tiene que estar estéril) y una vez desocupada esta ultimo colocarla en un cesto donde se vuelva a lavar y a esterilizar.
4. Que se le dé una terapia psicológica tanto al paciente como a sus familiares, motivándolo a tener una actitud positiva y tratar de eliminar la depresión que este tipo de pacientes padece.
5. La alimentación debe ser balanceada y limpia, de tal forma que se le proporcione la energía necesaria para reestablecerlo y darle un aporte mayor para que tenga la energía necesaria para desarrollar sus actividades diarias.
6. Los médicos, enfermeras y los farmacéuticos encargados de la vigilancia y control de los pacientes deberán realizar una limpieza de manos después de la revisión o auscultación de cada paciente, con el fin de evitar ser los portadores de una infección de un paciente a otro. Para lo cual deberán seguir los pasos indicados en el punto número 3.
7. En el caso de la preparación de medicamentos intravenosos se deberá capacitar al enfermo y los familiares del paciente como realizar la preparación intravenosa y los cuidados que se tienen que tener para evitar todo tipo de infección.

## VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

El papel del Q.F.B. dentro de este grupo de especialistas en la salud es muy importante ya que será éste el encargado de proporcionar al paciente una terapia adecuada, segura y efectiva y sobre todo personalizada, buscando siempre el beneficio del paciente con un mínimo de molestias hacia este último y su familia.

De tal forma que la actitud pasiva que ha tenido el farmacéutico se ha convertido en nuestros tiempos en una actitud más activa manteniendo una estrecha comunicación y relación sobre todo con el médico, quien en conjunto deberá elegir el fármaco o fármacos, así como una posología más adecuada de acuerdo con las condiciones y características que presenta la infección o infecciones en estos pacientes leucémicos.

Como se vio en el capítulo V, la fiebre juega un papel preponderante como indicativo de una posible infección, la cual debe ser aprobada o rechazada por el equipo especializado en la salud por medio de su historial clínico y examen físico completos en los cuales, como ya se comentó hay que darle especial atención a la inspección de la piel, todos los orificios del cuerpo, sitios de punción de dedos y de venipuntura, sitios de biopsia y pliegues de la piel.

Sobre todo recordar que el ignorar la fiebre en un paciente neutropénico con leucemia, o tratarla en forma sintomática sin primero descartar una infección, puede ser peligroso y potencialmente mortal.

La terapia antibiótica empírica por lo general cae en uno de los siguientes protocolos:

1. Aminoglucosido más antipseudomonas beta lactamas.
2. Combinación de dos betas lactamas.
3. Vancomicina más aminoglucosido y antipseudomonas beta lactamas
4. Monoterapia.

Se cree que la mayor parte de las infecciones en pacientes neutropénicos son producto de organismos que colonizan la piel, las membranas mucosas y el tracto gastrointestinal, es decir, que las bacterias por lo menos el 70% provienen de la misma flora del paciente.

Algunos autores concuerdan con el cuadro anteriormente expuesto, inclinándose a la monoterapia con agentes tales como ceftazidima o meropenem, considerando a esta una alternativa razonable y segura del tratamiento empírico. Con el tratamiento

en casa (con antibióticos orales o intravenosos) se intenta mejorar la calidad de vida del paciente, pero esto aún está en la fase de desarrollo, sin tener datos concluyentes sobre la efectividad de estos últimos.

La introducción de factores de crecimiento hematopoyético ha resultado en varias aplicaciones clínicas en los pacientes con cáncer, pero el uso rutinario en la prevención y tratamiento de neutropenia febril proporciona muy pocos beneficios y el aspecto costo-beneficio no es satisfactorio, pudiendo ser este otro punto de evaluación para otra tesis. Cabe recordar que una inapropiada terapia antibiótica empírica puede guiarnos a un incremento en el costo de la terapia y ha obtenido resultados negativos en contra de las infecciones.

Después de que un patógeno específico es aislado la terapia antibiótica puede ser cambiada de acuerdo con la tabla de selección de antimicrobianos vista en el capítulo V.

Cabe recalcar que la identificación correcta de la bacteria causante de la infección en este tipo de pacientes es importante, ya que el confundir a una bacteria con otra puede ocasionar graves daños en la salud del paciente y en los costos de la terapia aplicada a este último.

Es importante recalcar que la terapia farmacológica tiene que ser personalizada en cuanto el antimicrobiano elegido, la posología, duración y dosis, ya que múltiples factores pueden hacer que cambie esta terapia farmacológica de un paciente a otro e incluso entre los mismos integrantes de una misma familia.

En el caso de las infecciones por **Staphylococcus aureus sensibles a Meticilina**, el 80% de las cepas son resistentes a la penicilina G, por lo tanto es de considerarse de primera elección la Nafcilina y la Oxacilina ya que tienen actividad contra bacterias grampositivas y resultan ser resistentes a las  $\beta$ -lactamasas. La nafcilina habitualmente se utiliza en las infecciones sistémicas. En el caso de las Cefalosporinas de primera generación y de la Vancomicina que son consideradas como segunda elección las razones son las siguientes: la Vancomicina tiene buena actividad contra cocos grampositivos, pero resulta ser más tóxica y causa dos efectos adversos ototoxicidad (la pérdida auditiva puede ser permanente) y la nefrotoxicidad. Las Cefalosporinas de primera generación presentan una excelente actividad contra bacterias grampositivas, excepto los enterococos y los estafilococos resistentes a metilina y en general son seguras. La tercer elección resultan ser Eritromicina, Clindamicina, Trimetoprim-sulfametoxazol+rifampicina o Ciprofloxacina+Rifampicina. La Eritromicina tiene un amplio espectro de actividad contra las bacterias aeróbicas y anaeróbicas grampositivas y gramnegativas, la administración oral resulta ser tóxica para el tracto gastrointestinal y por vía intravenosa causa dolor en el sitio de la infusión



asociada con flebitis. La Clindamicina es efectiva contra muchos cocos grampositivos aerobios y anaerobios y bacilos grampositivos anaerobios; No es confiablemente bactericida contra *Staphylococcus aureus*, no puede usarse para el tratamiento de las infecciones potencialmente letales como la endocarditis infecciosa. La Clindamicina es una alternativa (para los patógenos susceptibles) de la penicilina en los pacientes alérgicos a la penicilina. Su depuración en el tracto gastrointestinal está retardada, esto explica la ocurrencia de diarrea una vez suspendido el fármaco, su efecto antimicrobiano sobre la flora gastrointestinal puede persistir durante 2 semanas o más. La Clindamicina posee una leve actividad capaz de provocar bloqueo neuromuscular. La combinación Trimetoprim-sulfametoxazol+rifampicina, el Trimetoprim-sulfametoxazol resulta ser útil para el tratamiento de las infecciones respiratorias como la otitis media, la sinusitis, las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y la neumonía causada por microorganismos susceptibles, las erupciones cutáneas son las reacciones adversas más comunes y pueden ser severas o potencialmente letales, mientras que la Rifampicina tiene una significativa actividad in vitro contra los cocos grampositivos y bacilos aerobios gramnegativos. En combinación con otros antibióticos antiestafilocócicos (Trimetoprim-sulfametoxazol), el fármaco se ha empleado para el tratamiento de infecciones estafilocócicas en prácticamente todos los sitios del organismo el principal efecto tóxico es hepático y la única reacción adversa única es el "síndrome de gripe".

En el caso de las infecciones por ***Staphylococcus aureus* resistentes a Meticilina**, la primera elección corresponde a Vancomicina cabe recordar que resulta ser bactericida contra *Staphylococcus aureus*, ***Streptococcus pyogenes*** y *S. Viridans*, los dos efectos adversos (ototoxicidad y nefrotoxicidad) pueden minimizarse por medio de la cuidadosa atención a la dosis y el monitoreo de los niveles sanguíneos del fármaco. La segunda elección para este tipo de infecciones le corresponde a la combinación Ciprofloxacina+ rifampicina, la Ciprofloxacina esta indicada para infecciones respiratorias, cutáneas y de las estructuras cutáneas, óseas y articulares y urinarias causadas por microorganismos susceptibles, entre sus efectos adversos están: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, tienen cierto efecto tóxico sobre el SNC (temblores, mareos, desasosiego y confusión); Rifampicina aplica lo expuesto en el párrafo anterior solo que la mezcla es con Ciprofloxacina. La tercer elección Trimetoprim-sulfametoxazol+ rifampicina aplica lo expuesto en el párrafo anterior.

Con respecto a las infecciones causadas por ***Streptococcus pyogenes*** tenemos que la primera elección de fármacos son: La Penicilina y la Amoxicilina. El *S. Pyogenes* es muy sensible a la penicilina y producen relativamente pocos efectos adversos relacionados con la dosis (poco tóxica), su inyección intramuscular es dolorosa y es irritante para los tejidos; produce reacciones alérgicas en un gran número de pacientes. La Amoxicilina presenta características muy similares a la Penicilina. La segunda y tercera elección resultan ser iguales al análisis realizado para *Staphylococcus aureus*, solo en el caso de Clindamicina es necesario añadir que sus propiedades

farmacocinéticas más su disponibilidad como un agente oral lo convierte en una elección común para el tratamiento de la ostiomelitis estafilocócica, piodermia estafilocócica o estreptocócica, la faringitis estreptocócica y las infecciones neumocócicas de las vías aéreas altas y bajas.

En el caso de las infecciones por **Escherichia coli** (infecciones de vías urinarias). La primer elección esta dada por: trimetoprim-sulfametoxazol, Ciprofloxacina, Ofloxacina, Cefalosporina de primera generación o la combinación Ampicilina+ aminoglicosido. El Trimetoprim-sulfametoxazol está indicada para el tratamiento de las infecciones urinarias altas y bajas. También puede usarse como agente profiláctico contra las infecciones urinarias recurrentes; las erupciones cutáneas son las reacciones adversas más comunes y pueden ser severas o potencialmente letales. La Ciprofloxacina esta indicada para el tratamiento de infecciones urinarias causadas por microorganismos susceptibles y como agente profiláctico contra infecciones en los pacientes neutropénicos y entre los efectos adversos que presenta son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y ciertos efectos tóxicos sobre el sistema nerviosos central (cefaleas, temblores, mareos, desasosiego y confusión). Cabe destacar que la Ciprofloxacina, Ofloxacina y Trimetoprim-sulfametoxazol son igualmente eficaces en el tratamiento de infecciones urinarias. Las cefalosporinas de primera generación es activa contra E. Coli y en general son seguras pudiendo causar alergenidad, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia y colitis pseudomembranosa; provoca dolor en el sito de inyección IM y flebitis en IV. Ampicilina +Aminoglicosido, la ampicilina es útil contra E. Coli (aunque el 30% de las cepas pueden ser resistentes), mientras que los aminoglucósidos casi nunca están indicados en el tratamiento de infecciones no complicadas de vías urinarias y entre los efectos adversos están: ototoxicidad, nefrotoxicidad y bloqueo neuromuscular. La segunda elección esta dada por la combinación Penicilina+ un inhibidor de la penicilinasasa ( la combinación de Amoxicilina-clavulonato, Ampicilina-sulbactam, Ticarcilina-Clavulonato o Piperacina-Tazobactam) o bien el empleo de aun Aminoglicosido. La penicilina tiene efecto sobre E Coli y realmente tiene pocos efectos adversos relacionados con la dosis y produce reacciones alérgicas en un gran número de pacientes; En el caso de los aminoglucósidos estos ya han sido analizados en este mismo párrafo La tercer elección esta dada por Aztreonam, Nitrofurantoina y Doxiciclina. En el caso de Aztreonam se utiliza en el tratamiento de las infecciones urinarias y tiene pocos efectos adversos y muchos pacientes alérgicos a la penicilina no parecen ser alérgicos a este fármaco. La Nitrofurantoina esta indicada contra infecciones urinarias, sus efectos tóxicos sobre tracto gastrointestinal, sobre el sistema nerviosos central y pulmonares limitan la utilidad de este fármaco. La doxiciclina puede usarse para algunas infecciones para las cuales ya no son los fármacos de elección cuando el fármaco de elección no es útil debido a hipersensibilidad, resistencia o alguna otra razón, dentro de están infecciones incluyen las urinarias y entre sus efectos adversos están los gastrointestinales, renales y pueden causar sobreinfecciones.

tratamiento de la sepsis causada por bacilos gramnegativos, sobre todo en sujetos neutropénicos con la utilización las combinaciones de fármacos sinérgicos y los efectos adversos que causan son ototoxicidad, nefrotoxicidad y bloqueo neuromuscular. Mientras el aztreonam pertenece al grupo de antibióticos denominados monobactam, se ha utilizado en el tratamiento de las infecciones urinarias y respiratorias, así como en las bacteriemias y la osteomielitis, presenta pocos efectos adversos y muchos pacientes alérgicos a las penicilinas no parecen ser alérgicos a este fármaco. La tercer elección dada por el Imipenem tiene una excelente actividad contra microorganismos grampositivos y gramnegativos, incluyendo microorganismos anaerobios como las especies de bacteroides; Es resistente a la mayoría de los tipos  $\beta$ -lactamasas, si bien no a aquellas de las especies de Pseudomonas, y para el tratamiento contra Pseudomona se usa con un aminoglucósido y entre las reacciones adversas más comunes tenemos: náuseas, vómitos y convulsiones.

Las infecciones por **Pseudomona aeruginosa** (neumonía y bacteremia) la primer elección esta dada por la combinación de Penicilina de amplio espectro-Aminoglucósido, los aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina o netilmicina) los cuales se usan en combinación con una penicilina y los efectos adversos que causan son ototoxicidad, nefrotoxicidad y bloqueo neuromuscular. La segunda elección corresponde a la combinación Ceftazidima-Aminoglucosido, la ceftazidima (cefalosporina de tercera generación) la ceftacidima tiene una actividad contra Pseudomonas más potente in vitro que cualquier otra cefalosporina; por lo tanto, se ha empleado para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística y con neoplasias y granulocitopenia, en prevención de infecciones por Pseudomonas; la ceftazidima también está indicada para el tratamiento de la septicemia/bacteriemia y su efecto se ve potencializado por la presencia de un aminoglucosido (ya que actúan en forma sinérgica con antibióticos que poseen el anillo  $\beta$ -lactámico); Las cefalosporinas en general son seguras pero pueden causar alergenidad, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia y colitis pseudomembranosa y dolor en el sitio de inyección. Ciprofloxacina u Ofloxacina son eficaces en el tratamiento de infecciones urinarias y entre las reacciones adversas tenemos vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefaleas, temblores, mareos, desasosiego y confusión su efecto se potencializa por la presencia ya sea por la presencia de una penicilina de amplio espectro o de un aminoglucósido. La tercer elección corresponde a las combinaciones Aztreonam-Aminoglucósido o Imipenem-Aminoglucósido, tanto el aztreonam como el imipenem poseen un anillo  $\beta$ -lactámico y los aminoglucósidos tienen un efecto sinérgico con antibióticos que poseen el anillo  $\beta$ -lactámico, debido a la posibilidad de resistencia de la Pseudomona aeruginosa tanto al aztreonam como del imipenem, es que se usa la combinación; con respecto a sus efectos adversos el imipenem presentan náuseas, vómitos y convulsiones, y el aztreonam presenta muy pocos efectos adversos, ambos medicamentos pueden presentar alérgias.

El último análisis se refiere a las infecciones causadas por **Klebsiella pneumoniae** (infecciones de vías urinarias), la primera elección está dada por cefalosporinas sobre todo de segunda generación como lo es el Cefamandol es el más indicado contra infecciones graves causadas por Klebsiella (infecciones urinarias) y causan menor daño nefrotóxico que los aminoglucósidos. La segunda elección corresponde a los aminoglucósidos y mezlocilina o piperacilina. Los aminoglucósidos más específicos contra esta bacteria son la amikacina y la neomicina pero resultan ser de segunda elección por el grado de toxicidad que causan al sobre todo al riñón; La mezlocilina y la piperacilina las cuales son muy activas contra muchas cepas de Klebsiellas con el único inconveniente que se absorbe muy poco y mucha gente resulta ser alérgica a las penicilinas. La tercera elección está dada por Trimetoprim-sulfametoxazol o Ciprofloxacina u Ofloxacina. Con respecto al Trimetoprim-sulfametoxazol esta combinación está indicada para infecciones urinarias altas y bajas y debido a sus efectos adversos como son anemia, trastornos de la coagulación, granulocitopenia y agranulocitosis es más difícil su elección para este tipo de pacientes neutropénicos. La Ciprofloxacina u Ofloxacina está indicada contra infecciones urinarias causadas por microorganismos susceptibles y causa severo daño sobre el SNC y convulsiones.

Las recomendaciones propuestas podrían resultar de gran importancia para la supervivencia de los pacientes con leucemia aguda ya que con ello contrarrestaríamos cualquier otra posible fuente de contaminación externa en estos pacientes que se encuentran inmunodeprimidos.

## **IX. CONCLUSIONES.**

1. El papel del farmacéutico en el manejo terapéutico de las infecciones bacterianas en pacientes con leucemia aguda es importante y fundamental, para lograr la recuperación y eliminación de la infección que el paciente presente en ese momento.
2. La presencia de fiebre en un paciente neutropénico con leucemia deberá considerarse indicativo de infección hasta que se pruebe lo contrario, por lo cual deberán instituirse evaluaciones apropiadas inmediatamente
3. Un punto muy importante es la terapia antibiótica empírica la cual deberá ser iniciada después de que se hayan obtenido los cultivos apropiados pero antes de que los resultados de los cultivos estén disponibles y sobre todo tener en cuenta que la tasa de mortalidad se llega a incrementar hasta un 70% en pacientes febriles neutropénicos que no recibieron terapia antibiótica en un periodo de 48 h.
4. Después de que un patógeno específico es aislado la terapia antibiótica empírica puede ser cambiada para proveer una respuesta terapéutica óptima con toxicidad mínima, para lo cual será de gran utilidad tener como base la tabla de selección de antimicrobianos vista en el capítulo V.
5. Con respecto a las recomendaciones propuestas es importante seguir todas las recomendaciones hechas en el capítulo número VII, con este tipo de medidas se podrá contrarrestar en gran medida el otro 30% de las infecciones cuyo origen no es la misma flora del paciente, sino el mismo medio ambiente.

## XI. GLOSARIO.

### A

**Adenopatía:** Aumento de tamaño de un ganglio linfático.

**Anisocitosis:** Afección de la sangre caracterizada por la presencia de hematies de suaves, tiene ligeras propiedades antihemáticas. Tamaños distintos y anormales.

**Anticuerpo monoclonal:** Inmunoglobulina producida por el tejido linfoide en respuesta a una bacteria, virus o una sustancia antigénica, específica para un solo episodio.

**Antihemético:** Relacionado con una sustancia o procedimiento que evita o alivia las náuseas o vómito. Los derivados de la belladona, bromuros, barbitúricos y otros sedantes y las sustancias que protegen la mucosa gástrica como el agua de cal o los astringentes gástricos.

**Apoptosis:** Muerte celular programada.

**Ataxia:** Falta o irregularidad de la coordinación, específicamente de los movimientos musculares sin debilidad o espasmos de éstos.

### B

**Blastos:** Sufijo que significa estado embrionario del desarrollo; leucoblasto, megaloblasto, osteoblasto.

### C

**Carcinoma trofoblástico:** Neoplasia maligna del útero derivada del epitelio coriónico.

**Cardiomegalia:** Hipertrofia del corazón dedicada a múltiples causas entre las cuales destacan la hipertensión, fistulas, arteriocenosis, estenosis aortica congénita.

**Citoquímica:** Conjunto de procesos químicos que tienen lugar en el interior de la célula viva. Estudio de las biomoléculas y compuestos que integran la célula viva, así como sus interacciones y funcionalidad relacionada con su estructura química.

**Citomorfoloía:** Estudio de la forma de las células y de las estructuras que la componen.

**Citogenética:** Rama de la genética que estudia los componentes de la célula implicados en la herencia biológica.

**Citoplasma:** Contenido de una célula exceptuando el núcleo.

**Cromosoma:** Cada una de las estructuras en forma de hebra situados en el núcleo de la célula y que transmiten la información genética de especie.

**Cromosómica:** Cualquier cambio de la estructura o número de los cromosomas de una especie dada, que da lugar a trastornos de diferente gravedad. Número normal de cromosomas en las células somáticas de cualquier especie

## D

**Decúbito lateral:** Postura del paciente acostado sobre su lado izquierdo con el muslo derecho flexionado.

## E

**Eritroleucemia:** Enfermedad sanguínea maligna, caracterizada por una proliferación de los elementos eritropoyéticos de la médula ósea (eritroblastos con núcleos extraños, lobulados y mieloblastos) patológicos en sangre periférica.

**Esplenomegalica:** Aumento de volumen o hipertrofia del hueso.

**Estomatitis:** Inflamación de la mucosa bucal.

**Exantema:** Erupción, mancha cutánea.

**Extramedular:** Situado o que ocurre fuera de una médula, especialmente la espinal.

## H

**Hepatomegalia:** Aumento de tamaño del hígado que suele deberse a una enfermedad del mismo.

**Hipermoniemia:** Elevación de los niveles sanguíneos de amoniaco por encima de lo normal.

## I

**Intratecal:** Relativo o perteneciente a una estructura, proceso o sustancia en el interior de una envoltura; Como ejemplo el líquido cefalorraquídeo en el interior de la teca del conducto espinal endodimano.

## L

**Linfoblasto:** Linfocito no madurado o joven.

**Linfoma:** Neoplasia de tejido linfoide, en algunos casos benigna, pero por general maligna.

**Linfoma de burkitt:** Neoplasia maligna compuesta por células linforeticulares indiferenciadas que forman una gran lesión osteolítica en la mandíbula, en los niños, una masa abdominal.

**Linfoma no hodgkin:** Cualquier tipo de linfoma maligno excepto la enfermedad de hodgkin denominada también linfosarcoma

**Linfosarcomas:** Linfoma no hodgkin.



## M

**Mieloide:** Relacionada con la médula espinal. Relacionado con las formas mielocíticas que no proceden necesariamente de la médula ósea.

**Mielosupresión:** Inhibición del proceso de producción de células sanguíneas y de plaquetas en la médula ósea.

**Mortalidad:** Número de muertos por unidad de población en cualquier región, grupo de edad o enfermedad específica; generalmente se expresa por muertes por 1000, 10000 o por 100000 habitantes.

## N

**Nefromegalia:** Aumento del volumen de los riñones.

**Neutropenia:** Disminución anormal del número de neutrófilos en la sangre.

**Nucleólos:** Estructura pequeña y densa situada en el interior del núcleo celular, compuesta en una gran parte de ácido ribonucleico. Es esencial en la formación de los ribosomas, los cuales sintetizan las proteínas celulares.

## P

**Paleativo:** Aplicarse al remedio que alivia, pero no cura; sintomático.

**Panatopenia:** Deficiencia de todos los elementos celulares de la faringe.

## R

**Remisión:** Desaparición parcial o tal de los signos y síntomas clínicos de una enfermedad crónica o maligna.

**Reticulocito:** Eritrocito inmaduro que se caracteriza por presentar una estructura de sus fibras y partículas en forma de malla.

## S

**Síndrome Down:** Trastorno congénito caracterizado por distintos grados de retraso mental y defectos múltiples.

## T

**Trombopenia:** Filtración hematológica anormal en el que el número de plaquetas está disminuido, debido a destrucción de tejido eritrocítico en la médula ósea por ciertas enfermedades neoplásicas o por respuesta inmunológica a un medicamento.

## XI. BIBLIOGRAFIA.

1. Hillman, S. Robert., Finch, A. Clement., Boggs, R. Dane , Winkestein, Alan: Manual de Hematología; Editorial el Manual Moderno, 4ª edición 1990, p.p. 114-185.
2. Rivera, R: Primer consenso de leucemia aguda linfoblástica pediátrica en México. Investigación Clínica 1997, 44. p.p 309-316.
3. Ruiz Argüelles G.J : Fundamentos de Hematología; Editorial Médica Panamericana, 1ª edición 1994; p.p. 137-135.
4. Woodiff H. J.: Hematología Clínica; Editorial el Manual Moderno, 1ª edición 1981; p.p. 118-136.
5. Rutllan M. LL.; et. al : Licenciatura Hematología; Editorial Salvat, 1ª edición 1988; p.p. 130-137.
6. Grignaschi V. J.. Diagnóstico Citológico de las Hemopatías. Editorial Médica Panamericana, España. 1991; p.p. 491-499.
7. Tood-Sanford. Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio. Editorial Salvat México. 1992, p.p. 891.
8. Rifkind R.. Hematología Clínica; Editorial Interamericana, 3ª edición 1988, p p. 119-125 y 286-316.
9. Banoudanna G., Della C.. Manual de Oncología Médica. Editorial Mason. España, 1993. p.p.: 310-318.
10. Holtelo L. A. . American Cancer Society Textbook of clinical. U.S.A., 1991; p p. 420-425.
11. Pui CH, Behm F.G.: Clinical and Biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood, 1993; p.p. 343-362.
12. Bernard H.J.: Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio; Ediciones Científicas y Técnicas, S.A., 9ª edición 1997; p.p. 713-726.
13. Tierney L.M., Papadakis M.A., & McPhee S.J : Diagnostico clínico y tratamiento; Editorial El Manual Moderno, S.A: de C.V . México, D.F. – Santa Fe de Bogotá, 1998; p.p. 500-505.

- 14 Hossfeld D.K., et. al. U.I.C.C.: Manual de Oncología Clínica; Ediciones Doyma, 5ª edición 1992; p.p. 393-396.
- 15 I. Rapaport Samuel: Introducción a la Hematología; Editorial Salvat, 2ª edición 1988; p p. 286-316.
- 16 Leavell Bird S.: Hematología clínica; Editorial Interamericana, 4ª edición 1988.
- 17 Hardisty R.M., Weatherall D.J.: Blood and its disorders; Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh & Melbourne. p.p. 950-951
- 18 Farreras & Rosman. : Medicina Interna tomo II; Editorial Mosby-Doyma, 13ª edición 1995, p p. 346-347.
- 19 Pizzo P.A., Robichaud K J., Wesley R., et.al.: Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: a prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 61(3): 153-165, 1982.
20. Pizzo P.A. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia; *New England Journal of Medicine*, 328 (18). 1323-1332, 1993
- 21 Freifeld A., Pizzo P.A.: New developments in the antimicrobial supportive care of the immunocompromised patient. *Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates* 5(10): 1-14, 1991.
22. Lazarus H.M., Creger R.J., Gerson S.L.: Infectious emergencies in oncology patients. *Seminars in Oncology* 16(6): 543-560, 1989.
23. Gaupald R.: Management of the febrile neutropenic patient with cancer. *Oncology (Huntington NY)* 5(7): 137-144, 1991.
- 24 Pizzo P.A.: Evaluation of fever in the patient with cancer *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 25(suppl 2): s9-s16, 1989
- 25 Bodey G P., Jadeja L. & Elting L.: Pseudomonas bacteremia: Retrospective analysis of 410 episodes *Archives of Internal Medicine* 145(9): 1621-1629, 1985.
26. Grunwald H.W.: The article reviewed [Editorial]; *Oncology (huntington ny)* 5(7): 148, 1991.
- 27 Bennett J.M., Catovsky d., Daniel M.T, et. al.: Proposal for the classification of acute leukemias. *British Journal of Haematology* 33(4): 451-458, 1976.