



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

383

24j

**“ ANTIMICROBIANOS ”
EN ODONTOLOGIA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A N :

**RAFAEL RAMIREZ NERI
ALFREDO VILLASANA VELAZQUEZ**



MEXICO, D. F.

1986.



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 está 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.

INDICE.

INTRODUCCION.

CAPITULO I.

DATOS HISTORICOS Y CONCEPTOS GENERALES

- A).- HISTORIA.
- B).- DEFINICION DE ANTIBIOTICO.
- C).- TOXICIDAD SELECTIVA.
- D).- CARACTERISTICAS DEL ANTIBIOTICO IDEAL.
- E).- ESPECTRO ANTIBACTERIANO.
- F).- TIPO DE ACCION (BACTERIOSTATICO O BACTERICIDA)
- G).- SUPERINFECCION.

CAPITULO II.

CLASIFICACION DE LOS MICROORGANISMOS.

- A).- CLASIFICACION DE HAECKEL.
- B).- BACTERIAS.
- C).- CLASIFICACION DE BACTERIAS POR EL TIPO DE ALIMENTACION.
- D).- CLASIFICACION DE BACTERIAS POR EL TIPO DE RESPIRACION.
- E).- CLASIFICACION DE BACTERIAS POR SU FORMA.
- F).- BACTERIAS PARASITAS.
- G).- CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LOS COCOS GRAMPOSITIVOS.

CAPITULO III.

CONSIDERACIONES Y EVALUACIONES CLINICAS PARA EL TRATAMIENTO CON ANTIBIOTICOS.

- A).- DIAGNOSTICO.
- B).- MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUESPED.

- C).- CASOS QUE REQUIEREN TRATAMIENTO QUIRURGICO.
- D).- PROFILAXIS.
- E).- INTERACCION FARMACOLOGICA DE LOS ANTIBIOTICOS.
- F).- DURACION DEL TRATAMIENTO Y CAUSAS MAS FRECUENTES DE FRACASO.

CAPITULO IV.

MECANISMO Y SITIO DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS.

- A).- AGENTES QUE INHIBEN LA SINTESIS DE LA PARED CELULAR (PENICILINAS, CEFALOSPORINAS, VANCOMICINA Y CICLOSERINA).
- B).- AGENTES QUE INHIBEN LA FUNCION DE LA MEMBRANA CELULAR -- (ANFOTERICINA-B, COLISTINA, NISTATINA Y POLIMIXINAS).
- C).- AGENTES QUE INHIBEN LA SINTESIS DE PROTEINAS (CLORAMFENICOL, MACROLIDOS, LINCOMICINAS, AMINOGLUCOSIDOS Y TETRACICLINAS).
- D).- AGENTES QUE INHIBEN LA SINTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS (RIFAMPICINAS, ACIDO NALIDIXICO, SULFONAMIDAS Y TRIMETOPRIM).
- E).- SITIO DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS.

CAPITULO V.

RESISTENCIA BACTERIANA.

- A).- RESISTENCIA BACTERIANA POR MUTACION.
- B).- RESISTENCIA POR TRANSFERENCIA DE MATERIAL GENETICO.
- C).- RESISTENCIA CRUZADA.

CAPITULO VI.

PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS.

- A).- PENICILINAS.
 - 1.-bencilpenicilina o penicilina G.
 - 2.-fenoximetilpenicilina o penicilina V.

- 3.-ampicilina o alfa-aminobencilpenicilina.
- 4.-epicilina.
- 5.-carbencilina.
- 6.-hetacilina.
- 7.-amoxilina.
- 8.-isoxazolil penicilinas.

B).- CEPALOSPORINAS.

- 1.-cefalotina.
- 2.-cefaloridina.
- 3.-cefazolina.
- 4.-cefalexina.

CAPITULO VII.

MACROLIDOS Y LINCOMICINAS.

- A).- ERITROMICINA.
- B).- LINCOMICINAS.
 - 1.-lincomicina.
 - 2.-clindamicina.

CAPITULO VIII.

TETRACICLINAS.

- A).- DESCUBRIMIENTO Y QUIMICA.
- B).- ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA.
- C).- FARMACOCINETICA.
- D).- TOXICIDAD.
- E).- DOSIS.

CAPITULO IX.

SULFONAMIDAS.

- A).- DESCUBRIMIENTO Y QUIMICA.
- B).- ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA Y MECANISMO DE ACCION.
- C).- FARMACOCINETICA.
- D).- TOXICIDAD.
- E).- TRIMETOPRIM.

CAPITULO X.

ANTIMICOTICOS

- A).- NISTATINA.
- B).- ANFOTERICINA B.

CONCLUSION.

BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION.

El propósito de este trabajo es presentar al Cirujano Dentista un enfoque práctico y específico, en lo concerniente al manejo de los agentes antimicrobianos, dentro de su práctica general. Hemos tomado como punto de partida que el Cirujano - Dentista en ejercicio de su profesión debe dominar una selección de antibióticos confiables y evitar aquellos que por alguna razón no son ampliamente utilizados.

Para conseguir lo anterior es necesario recordar, que un diagnóstico preciso dará la pauta para la instauración del tratamiento apropiado. Así como un conocimiento exacto de las bases farmacológicas de los antibióticos y de sus efectos sobre la fisiología del individuo.

La información que aquí se ofrece, no pretende ser de gran extensión, ni poder ocupar el lugar de los textos especializados que siempre deberán ser consultados sobre puntos de dificultad o especial interés.

Otro de los objetivos de este trabajo consiste en prevenir o minimizar, los riesgos y peligros que se derivan del empleo de estos fármacos. Además de enfatizar los óptimos resultados cuando están indicados y por lo tanto evitar el uso --

indiscriminado de estos recursos. Por último, los datos aquí -
presentados no deberán ser interpretados como un dogma rígido
para la solución de todas las situaciones clínicas que se pre-
senten. Dado que circunstancias locales o personales del pa-
ciente podrán imponer modificaciones en el curso de un trata-
miento específico.

CAPITULO I.

DATOS HISTORICOS Y CONCEPTOS GENERALES.

A).- HISTORIA.

La aplicación de la terapéutica antimicrobiana sin que se reconociera como tal es muy antigua, hace 2500 años los médicos chinos trataban forúnculos y otras infecciones similares con cuajada mohosa de soja.

La idea usar sustancias derivadas de un microorganismo vivo para eliminar a otro, como en el ejemplo anterior, es el principio empírico de la terapéutica antimicrobiana.

En la historia de la medicina se encuentran numerosos resultados favorables en la solución de procesos infecciosos locales, que fueron tratados con la aplicación de tierra y plantas, las cuales probablemente eran fuentes de mohos y bacterias productores de antibióticos.

Originalmente todas estas sustancias eran producto de mohos y estreptomicetos, pero actualmente varios antibióticos y agentes quimioterápicos han sido sintetizados en el laboratorio.

Desde las postrimerias del siglo pasado y principios de este se conocia el antagonismo de los microorganismos entre sí y su facultad de producir sustancias antibacterianas; algunas fueron probadas clínicamente, pero su uso tuvo que ser abandonado debido a su elevada toxicidad. El resultado de estas observaciones proporcionó a los investigadores una gran esperanza para curación de las enfermedades infecciosas.

En 1865, Joseph Lister fue el primero en utilizar, el ácido carbólico para la prevención y tratamiento de las infecciones en heridas. El ácido carbólico (Fenol) es un veneno citotóxico y es tan tóxico para las células del cuerpo humano como para las bacterias.

Una propiedad esencial de todos los fármacos usados en el tratamiento de las enfermedades infecciosas es; la toxicidad selectiva (concepto que veremos más adelante).

Bajo este principio Paul Ehrlich, fue el primero en postular los fundamentos de la toxicidad selectiva y reconocer -- las relaciones químicas específicas entre los microorganismos infectantes y los medicamentos. Así las investigaciones -- de Ehrlich, en la primera década de este siglo, culminaron con

el descubrimiento de las arsfnaminas para el tratamiento de la sífilis y con el inicio de la terapéutica antimicrobiana planeada.

En 1929 Alexander Fleming, había hecho sus primeras ---- observaciones sobre el agente antibacteriano producido por el moho denominado "Penicillium Notatum" y claramente reconoció la potencialidad terapéutica de esta sustancia, pero carecía de la asistencia química para poder aislarla.

En 1935 Domagk demostró que el colorante prontosil rojo (sulfonamidocrisiodina) protegía ratones contra la infección estreptocócica, aunque "In Vitro" el prontosil rojo no inhibía el crecimiento de las bacterias. Trabajos posteriores demostraron que la actividad antiestreptocócica era debida a una simple sustancia, la p-aminobencensulfonamida o sulfanilamida y que el compuesto es derivado del prontosil rojo en el cuerpo.

En 1940 Clain y Florey, lograron el aislamiento y purificación de la penicilina y a partir de este año se consiguieron cantidades significativas de las primeras penicilinas, derivadas del cultivo de "Notatum Penicillium".

En 1949, los métodos de producción en masa mejoraron y ya se disponía de cantidades ilimitadas de penicilina para uso clínico. También se obtuvieron productos de varios cultivos diferentes, conocidos como penicilinas; F, G, K, O y X.

De la única que se comprobó su efectividad fue la penicilina G y se discontinuó la producción de las otras. Con el aislamiento, purificación y producción en masa de la penicilina siguió el desarrollo de la estreptomycin, tetraciclina, cloramfenicol y muchos otros antibióticos.

En conclusión el resultado de todas estas experiencias no es otra cosa que, una aplicación práctica, dirigida y controlada del fenómeno que sucede de modo natural y permanente en el suelo, cloacas, agua y otros medios naturales de habitación de los microorganismos.

B).- DEFINICION DE ANTIBIOTICO.

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por microorganismos de varias especies (bacterias, mohos y actinomicetos) que son capaces de inhibir el desarrollo de ---

otros microorganismos e incluso destruirlos.

El hecho de que algunos antibióticos, como el cloramfenicol sean producidos por síntesis en el laboratorio de ninguna manera invalida esta definición, pues primitivamente estos fármacos se han aislado de microorganismos vivos.

C).- TOXICIDAD SELECTIVA.

Es una propiedad esencial de todo agente antibacteriano que, le permite llegar a concentraciones inocuas para las células del cuerpo humano, pero que resultan tóxicas para el agente patógeno.

De los antibióticos con los que actualmente disponemos, solamente cumplen con esta cualidad, las penicilinas y las cefalosporinas. Sin embargo otros, muestran toxicidad selectiva suficiente, para ser considerados efectivos en el tratamiento de las infecciones.

D).- CARACTERISTICAS DEL ANTIBIOTICO IDEAL.

Como aún no es posible contar con el antibiótico perfecto, es válido señalar, las cualidades que se desearían en un medicamento de este tipo. De tal forma que cuando se tenga -- que hacer la elección entre varios de ellos, se podrá escoger aquél que más se aproxime a las características ideales, que son:

- 1).- Ser bactericida; es decir, que destruya a los agentes infectantes más que retardar su proliferación.
- 2).- Poseer un espectro lo más estrecho posible, pero -- que incluya al microorganismo responsable de la infección.
- 3).- No ser tóxico; aquí se desearía que careciera de -- efectos colaterales, pero sí que cumpla con el concepto de toxicidad selectiva.
- 4).- No volverse ineficaz como resultado de la resistencia bacteriana.
- 5).- No ser inactivado por la acción de líquidos orgánicos, exudados, proteínas plasmáticas y enzimas tisulares.

lares.

- 6).- Deberá alcanzar rápidamente niveles bactericidas, en sangre, tejidos y líquidos corporales (orina, saliva, lágrimas y líquido cefalorraquídeo) por tiempo prolongado.
- 7).- Poderse administrar por cualquier vía; esto es muy valioso en el caso de su aplicación por la vía parenteral, cuando haya diarrea o vómito, y la de evitar las inyecciones, a pacientes con infecciones leves o con tratamientos muy prolongados.
- 8).- Ser estable; es decir, conservarse por largos períodos sin precauciones especiales.
- 9).- Ser barato.

E).- ESPECTRO ANTIBACTERIANO.

Este término se refiere a los diferentes tipos de microorganismos que pueden ser afectados por un antibiótico. Los antibióticos pueden afectar sólo a unas especies de microorganismos y poseer un espectro estrecho o afectar a una gran

variedad y poseer un espectro amplio. Los antibióticos de amplio espectro sólo son necesarios si la infección es causada por una variedad de microorganismos. Con frecuencia, una infección causada por un microorganismo responderá más fácilmente a un antibiótico de espectro limitado selectivo para ese microorganismo.

F).- TIPO DE ACCION (BACTERIOSTATICO O BACTERICIDA).

Los antibióticos son bacteriostáticos o bactericidas. La actividad bacteriostática se refiere a la capacidad de un antibiótico para inhibir la multiplicación de los microorganismos. Mientras que la actividad bactericida significa, un efecto verdaderamente mortal.

Esto es particularmente importante cuando existe una infección grave o un paciente en malas condiciones generales.

G).- SUPERINFECCION.

Cuando los pacientes reciben un tratamiento, con antibióticos (particularmente los llamados de amplio espectro) además de la supresión de los microorganismos infectantes, también ocurre una alteración de la flora microbiana normal, -- creando un desequilibrio o vacío, que es llenado por microorganismos generalmente resistentes y a veces muy difíciles de eliminar con los antibióticos actuales.

Este fenómeno es la manifestación bacteriológica o clínica de una nueva infección agregada, denominada superinfección y potencialmente es más peligrosa que el proceso infeccioso original.

CAPITULO II.

CLASIFICACION DE LOS MICROORGANISMOS.

Es importante hacer aquí una breve revisión de la microbiología, de tal manera que el mecanismo de acción de los antibióticos y las sulfonamidas podrá ser claramente entendido.

a).- CLASIFICACION DE HAECKEL.

Para evitar clasificaciones arbitrarias de los microorganismos en el reino vegetal o animal, Haeckel propuso que -- los microorganismos se incluyeran en un reino separado, el de los PROTISTAS.

El grupo Protista se divide en:

Protistas superiores; poseen un núcleo verdadero (célula eucariótica) y la estructura celular es similar a la de las plantas y los animales; el cual incluye:

- a).- Algas (excepto las cianofíceas).
- b).- Protozoarios.
- c).- Hongos.

d).- Mohos del cieno.

Protistas inferiores; poseen un núcleo difuso en el citoplasma (célula procariótica), sin membrana nuclear. Su citoplasma no tiene mitocondrias ni cloroplastos, el cual incluye:

a).- Bacterias.

b).- Algas cianofíceas.

B).- BACTERIAS.

Las bacterias están formadas por un citoplasma, un núcleo difuso y una membrana, lo mismo que las células animales pero tienen una estructura de la que carecen estas últimas y es la pared celular.

Si intentamos observar las bacterias en un microscopio, es imposible verlas si no las teñimos, pero son tan pequeñas que la luz del sistema de iluminación del microscopio las atraviesa como si fueran diminutas partículas de cristal. La bacteriología avanzó hasta que se emplearon métodos de tinción. Uno de los métodos más utilizados es el método de Gram, que consiste en lo siguiente:

La muestra a examinar puede ser la secreción purulenta de una herida, el exudado de un absceso, etc., esta muestra se aplica sobre un portaobjetos y se fija a la flama de un mechero, para que se seque, no para que se quemé. A continuación se tiñe siguiendo estos pasos:

- a).- Se agregan unas gotas de violeta de genciana.
- b).- Se agrega un fijador que permita que el color violeta se adhiera mejor a la pared celular de la bacteria. Este fijador se llama lugol y químicamente es yodo más yoduro de sodio.
- c).- Se agregan unas gotas de alcohol y se inclina el portaobjetos para que escurran estas substancias. El alcohol destiñe a todas las bacterias que no fijaron íntimamente el color violeta.
- d).- Finalmente se agrega un colorante que contraste con el color violeta; los colorantes de contraste más empleados son la fucsina o la safranina, que son de color rojo. Se escurre nuevamente, se monta el portaobjetos al microscopio. Si la muestra contenía gran variedad de bacterias habrá unas teñidas

en color violeta y otras teñidas en color rojo. Las que tomaron el color violeta se conocen como gram-positivos y los que tomaron el color rojo como --- gramnegativos.

C).- CLASIFICACION DE BACTERIAS POR EL TIPO DE ALIMENTACION.

Por el tipo de alimentación las bacterias pueden ser -- autotróficas o heterotróficas. Son autotróficas las bacterias que pueden vivir de elementos simples como carbono, hidrógeno, oxígeno, etc. y con la energía de la luz solar sintetizan sus alimentos necesarios para vivir. Estas bacterias tienen cloro fila.

Las heterotróficas necesitan sustancias más complejas para vivir, tales como carbohidratos, aminoácidos, proteínas, - etc. Las bacterias heterotróficas se clasifican en saprófitas si vive de sustancias de desecho y, en parásitas si viven en los tejidos de un huésped. Nosotros tenemos en el intestino y en las cavidades del cuerpo (boca, faringe, vagina) bacterias saprófitas que constituyen una flora normal de estas cavi-

des.

D).- CLASIFICACION DE LAS BACTERIAS POR EL TIPO DE RESPIRACION.

Hay bacterias que sólo viven en presencia de oxígeno libre y, si se colocan en una atmósfera privada de oxígeno mueren. Estas bacterias reciben el nombre de aerobias estrictas.

Otras en cambio sólo pueden vivir en una atmósfera privada de oxígeno y si se colocan en un medio con oxígeno libre mueren. Estas bacterias reciben el nombre de anaerobias estrictas. Existen también bacterias que pueden vivir lo mismo en una atmósfera con oxígeno libre que en una atmósfera sin oxígeno libre. Estas bacterias reciben el nombre de facultativas y pueden ser aerobias facultativas o anaerobias facultativas.

E).- CLASIFICACION DE LAS BACTERIAS POR SU FORMA.

Por su forma, las bacterias pueden ser cocos, bacilos o -

espirilos.

Los cocos son bacterias esféricas, los bacilos son bacterias de forma cilíndrica o de bastón y los espirilos, bacterias en forma de sacacorchos. Los cocos son inmóviles, forman pares, cadenas y racimos. Los bacilos pueden presentar movimientos por medio de flagelos. Según el tipo de implantación de los flagelos pueden ser, monotricos si presentan un flagelo en uno de sus polos; lofotricos si presentan varios flagelos en uno de sus polos; anfitricos si ambos polos presentan flagelos y peritricos cuando tienen toda la superficie exterior con flagelos.

También pueden clasificarse las bacterias de acuerdo con su mecanismo de locomoción y carácter de la pared celular en:

Eubacterias: tienen pared celular rígida y gruesa. Si se mueven es merced a flagelos.

Espiroquetas: tienen paredes delgadas y flexibles. Se mueven por un flagelo axial helicoidal.

Bacterias Rentantes: tienen paredes gruesas y rígidas en medios sólidos, pero no se les conoce ningún órgano de locomoción.

ción.

F).- BACTERIAS PARASITAS.

Las bacterias parasitas son patógenas, es decir producen enfermedades, debido a su invasividad o a su capacidad para elaborar sustancias venenosas para el organismo humano, llamadas toxinas.

Las toxinas de las bacterias pueden ser endotoxinas o exotoxinas. Las exotoxinas son sustancias deletéreas específicas que secretan principalmente las bacterias grampositivas. Químicamente son proteínas de bajo peso molecular y pueden transformarse en toxoides no venenosos por acción del calor, la formalina, etc. y adquirir características antigénicas.

Las endotoxinas son también sustancias deletéreas íntimamente unidas a la membrana celular de las bacterias gramnegativas y que son liberadas al lisarse las bacterias. Químicamente son polisacáridos. Son más estables al calor que las exotoxinas. Algunas bacterias forman tanto exotoxinas como endotoxinas. Una bacteria es más virulenta cuando sus toxinas -

son más efectivas, es decir, más activas como venenos. Mientras el término patogenicidad denota capacidad para producir enfermedades, el término virulencia introduce el concepto de grado o capacidad de agresión. Son más virulentos los microorganismos que en menor número, producen enfermedades.

G).- CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LOS COCOS GRAMPOSITIVOS.

Puesto que la mayoría de las infecciones de la cavidad oral habitualmente son producto de cocos grampositivos y virus, es conveniente tener referencia de los grupos de mayor importancia desde el punto de vista odontológico.

Estafilococos; son cocos agrupados en forma de racimo. Se clasifican por el color de la colonia al sembrarlas en un medio adecuado. Los estafilococos que forman colonias blancas reciben el nombre de albus; los que forman colonias amarillas reciben el nombre de aureus. Comúnmente los más virulentos son los aureus. Algunos estafilococos pueden formar una enzima que destruye a la penicilina. Esta enzima se llama penicilinasas y pertenece al grupo de las betalactamasas.

Los estafilococos se encuentran ampliamente distribu --
idos en la naturaleza. Los estafilococos albus, llamados tam --
bién epidermidis, forman parte de la flora normal de la piel,
de las habitaciones, etc. La lesión estafilocócica caracterís --
tica es el forúnculo u otro absceso localizado. Los estafilo --
cocos pueden invadir cualquier tejido. Las infecciones más --
frecuentes ocasionadas por esta bacteria son en piel, en las
vías respiratorias superiores e inferiores. La supuración fo --
cal es una característica de la infección estafilocócica.

A partir de cualquier foco pueden propagarse por los va --
sos sanguíneos y los vasos linfáticos a cualquier parte del
organismo. Los estafilococos cada vez constituyen un problema
más grave sobre todo en hospitales. El abuso de antibióticos
hace que el estafilococo resistente prolifere y se difunda --
por el personal de estos centros que hospedan estafilococos
resistentes en la piel, las fosas nasales y la garganta.

Estreptococos; son cocos agrupados en forma de cadenas y
se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza; al --
gunos son flora normal del hombre. La mayoría son aerobios fa --
cultativos, pero también existen aerobios estrictos.

Algunos estreptococos forman enzimas que tienen acción sobre los globulos rojos; estas enzimas destruyen parcial o totalmente a los globulos rojos, es decir, producen hemólisis total o parcial.

La enzima que destruye totalmente a los globulos rojos se llama beta hemolisina y los estreptococos que la producen reciben el nombre de beta hemolíticos. La enzima que destruye parcialmente a los globulos rojos se llama alfa hemolisina y los estreptococos que la producen reciben el nombre de alfa hemolíticos. Los estreptococos que no forman hemolisinas reciben el nombre de estreptococos gamma.

Los estreptococos se clasifican de la letra A a la letra O (clasificación de Lancefield). Los del grupo A son invasivos patógenos del hombre, los del grupo B, C y G pueden ocasionar septicemias y endocarditis. Los estreptococos beta hemolíticos del grupo A ocasionan diversas infecciones que dependen del punto de entrada en el organismo. Si el punto de entrada es la piel la infección da por resultado una erisipela. Si el estreptococo penetra en el útero despues del parto se desarrolla una fiebre puerperal, que es una septicemia a -

partir de la herida infectada en el útero. Cuando el estrepto-
coco penetra en una herida quirúrgica o traumática, da por re-
sultado una septicemia estreptocócica.

La infección más común debida a estreptococos beta hemo-
líticos del grupo A es la faringitis estreptocócica y conse-
cutivamente a esta infección, en algunos casos, dos a tres se-
manas después, puede aparecer nefritis o fiebre reumática, co-
enfermedad postestreptocócica.

La fiebre reumática es la secuencia más seria de las in-
fecciones por estreptococos beta hemolíticos por la lesión -
de las válvulas del corazón. Los estreptococos alfa, también -
llamados viridans, son la flora normal más importante de la -
garganta; sólo son patógenos cuando se ubican en las válvulas
cardíacas anormales para producir endocarditis bacteriana --
subaguda o cuando se establecen en las meninges o en el trac-
to urinario.

CAPITULO III.

CONSIDERACIONES Y EVALUACIONES CLINICAS PARA EL TRATAMIENTO CON ANTIBIOTICOS.

A).- DIAGNOSTICO.

Entre los pacientes con fiebre o con síntomas de inflamación de corta duración, hay una gran cantidad con padecimientos no infecciosos. Baste mencionar al paciente febril por deshidratación; al que tiene coriza por una rinitis alérgica y no por el catarro común; al que presenta dolor torácico, tos productiva y fiebre por un infarto pulmonar; al paciente recién operado que presenta fiebre por reabsorción de sangre. Estos son solamente unos pocos de los innumerables problemas de diagnóstico diferencial entre un padecimiento infeccioso y otro que no lo es.

Por lo anterior nunca deberá tratarse la fiebre "ciegamente" con antibióticos; antes resulta indispensable establecer el diagnóstico. El odontólogo siempre ha de recordar que la fiebre también puede deberse a infecciones que no sean bacterianas y que las virales no responden a la antibioterapia.

pia, cuya administración no está exenta de riesgos; incluso puede ser más nociva que benéfica para el paciente. Con el fin de proporcionar a nuestro paciente el tratamiento más eficaz, conviene formular una evaluación clínica individual de cada caso. El paso inicial consiste en hacer un diagnóstico diferencial y, si existen motivos para suponer que se encuentra en curso una infección bacteriana, se debe entonces determinar un diagnóstico bacteriológico; esto es, deducir qué patógeno o patógenos con mayor probabilidad son la causa del problema y, una vez obtenidas las muestras apropiadas instituir el tratamiento con el antibiótico idóneo.

B).- MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUESPED.

Frecuentemente se olvida que la normal actividad de los mecanismos de defensa (humorales y celulares) es absolutamente necesaria para la eficacia terapéutica de todos los fármacos antimicrobianos. La insuficiencia del tipo, cantidad y calidad de las inmunoglobulinas, la hipersensibilidad tardía alterada y la fagocitosis ineficiente, pueden redundar en el --

fracaso terapéutico del medicamento apropiado.

Los antibióticos bacteriostáticos nunca, por definición, erradican totalmente los microorganismos susceptibles; prueba de ello es que algunas bacterias sobrevivirán y, tendrán que ser ingeridas por los fagocitos antes que se multipliquen y se renongan las lesionadas o debilitadas por el medicamento.

Esta simple idea prueba la existencia de reales mecanismos de defensa del paciente, que son las finalmente eliminan la infección del organismo. La experiencia clínica indica que aún los antibióticos bactericidas probablemente requieren el auxilio de la actividad de las defensas humorales y celulares para la extinción de las bacterias patógenas.

C).- CASOS QUE REQUIEREN TRATAMIENTO QUIRURGICO.

Los estudios comparativos de los efectos de diversos antibióticos sobre el curso de infecciones locales no sugiere que ocupen algún lugar en el tratamiento. Generalmente, las infecciones menores como los abscesos perianicales y periodontales, pericoronitis localizada y la alveolitis responden a -

medidas quirúrgicas locales sin que sea necesario recurrir a los antibióticos y, evolucionan de igual forma si se abren y evacúan cubriéndolos mediante un apósito que si se tratan con algun antibiótico.

La razón para esto es que la membrana formada alrededor de la acumulación de pus impide el paso del antibiótico y en el caso que llegara el pus lo destruiría. Por ello es recomendable que la mayoría de los abscesos deben resolverse quirúrgicamente a menos que se abran espontáneamente hacia el exterior.

La evidencia de la diseminación linfática o difusa en los tejidos en asociación con la lesión local constituye la indicación para la administración de antibióticos. Ejemplos de estas situaciones son; la infección del espacio fascial, los abscesos cervicofaciales, la infección de las glándulas salivales y la osteomielitis exigen tratamientos con antibióticos.

D).- PROFILAXIS.

El propósito principal de profilaxis en la cirugía dental es la prevención de la aparición de la endocarditis bacteriana subaguda después de las extracciones u otras manipulaciones quirúrgicas de la cavidad oral. Aunque en el pasado ello representara un problema, especialmente en los casos con enfermedades cardiacas reumáticas congénitas, las recientes investigaciones han demostrado que la mayoría de personas que presentan infección en sus válvulas cardiacas, sufren de arteriosclerosis valvular. Esto indica que los pacientes con alguna enfermedad de las valvulas cardiacas, en especial los que presentan murmullos audibles, deben ser tenidos en cuenta desde el punto de vista de la profilaxis, sobre todo cuando se deba realizar en ellos cualquier tipo de intervención dental quirúrgica. El empleo de fármacos profilácticos en pacientes cuyo corazón sea del todo normal, es muy discutible.

E).- INTERACCION FARMACOLOGICA DE LOS ANTIBIOTICOS.

Sinergismo. Se puede hablar de sinergismo entre dos drogas antimicrobianas cuando el uso de su combinación da resultados mejores que los esperables simplemente por la suma de sus efectos. En particular se justifica hablar de sinergismo cuando se ha comprobado en el laboratorio que la sensibilidad de un germen es mucho mayor a la combinación que a cualquiera de los medicamentos en forma aislada. Este fenómeno solamente se ha observado con la asociación de drogas bactericidas.

Antagonismo. Este fenómeno, que no requiere definición, se ha observado particularmente en condiciones experimentales, siempre entre un antibiótico bacteriostático y otro bactericida y parece tener, en general, poca importancia práctica.

F).- DURACION DEL TRATAMIENTO Y CAUSAS MAS COMUNES DE FRACASO.

Para considerar que se ha fracasado con un tratamiento

antimicrobiano, se debe dejar pasar cuando menos 48 horas en casos agudos y una semana en casos crónicos. No se debe cambiar de tratamiento por que no se observe una respuesta favorable en períodos de tiempo más cortos que éstos. Además, si en general sería preferible iniciar un primer tratamiento con comprobación bacteriológica del diagnóstico de infección (aunque esto es imposible o cuando menos difícil en muchos casos), es absolutamente imperativo tener un diagnóstico bacteriológico antes de cambiar a un segundo tratamiento.

En cuanto al paciente en el que se ha tenido éxito con el tratamiento antimicrobiano, se debe continuar éste por dos o tres días después de que han desaparecido las manifestaciones de la infección. Esto es doblemente importante cuando se han utilizado medicamentos bacteriostáticos.

Es de dominio público que los antibióticos se emplean en muchas ocasiones en que no son necesarios; pero incluso cuando están indicados, se observa a veces que los resultados clínicos que se obtienen son relativamente pobres. A continuación se exponen las causas más frecuentes de fracasos en la terapéutica antimicrobiana:

- 1).- Elección de un antibiótico ineficaz.
- 2).- Dosis inadecuadas o excesivas.
- 3).- Vía de administración inadecuada.
- 4).- Continuación de la administración después de haber se presentado resistencias.
- 5).- Continuación del tratamiento en presencia de complicaciones graves, tóxicas o alérgicas.
- 6).- Fracaso de la terapéutica de las superinfecciones.
- 7).- Profilaxis de las infecciones bacterianas secundarias imprevisibles.
- 8).- Tratamiento de infecciones no susceptibles.
- 9).- Empleo de combinaciones de antibióticos cuando no están específicamente indicados.
- 10).- Práctica exclusiva de la antibioterapia omitiendo otras técnicas quirúrgicas (por ejemplo, en los casos en que se debe drenar una zona de infección localizada).

CAPITULO IV.

MECANISMO Y SITIO DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS.

Todos los antibióticos actuales pueden clasificarse en distintos grupos tomando como base su mecanismo de acción. A nivel celular y subcelular la mayoría de los antibióticos -- funcionan de alguna de las siguientes formas:

- 1).- Inhibiendo la síntesis de la pared celular.
- 2).- Alterando la permeabilidad de la membrana celular.
- 3).- Inhibiendo la síntesis de proteínas (en la trans - ducción y transcripción del material genético).
- 4).- Inhibiendo la síntesis del ácido nucleico.

aunque esta clasificación parece valedera en la actuali - dad fundándose en los datos disponibles, quizá necesite modi - ficarse al reunir informes más definitivos. Además, todavía no se ha aclarado el mecanismo de acción de algunos antibióti - cos.

a).-- AGENTES QUE INHIBEN LA SINTESIS DE LA PARED CELULAR (PE
NICILINAS, CEPALOSPORINAS, VANCOMICINA Y CICLOSERINA.

En contraste con las células animales, las bacterias poseen una capa rígida (la pared celular) que mantiene la forma de la bacteria y la encorseta. La lesión a la pared celular (por ejemplo, por las lisozimas) o mediante la inhibición de su formación puede conducir a la lisis de las células. La pared celular contiene un mucopéptido complejo que consiste en polisacáridos y un polipéptido con muchos enlaces transversos. El polisacárido contiene regularmente a los aminoazúcares N-acetilglucosamina y ácido acetilmurámico. A los aminoazúcares van ligadas cadenas pentapépticas. La rigidez final de la pared celular es impartida mediante enlaces cruzados de las cadenas pépticas (por ejemplo, a través de los enlaces de pentaglicina) como resultado de las reacciones de transpeptidación ejecutadas por diversas enzimas. La envoltura de peptidoglucano es mucho más gruesa en la pared celular de las bacterias grampositivas que en la pared celular de las bacterias gramnegativas.

Todas las penicilinas y las cefalosporinas son inhibidores selectivos de la síntesis de la pared celular bacteriana mediante el bloqueo del eslabonamiento entrecruzado de los -glucoséptidos lineales (la rigidez de la pared está originada por los enlaces cruzados de las cadenas peptídicas). Bajas concentraciones de estos antibióticos, impiden la formación de paredes divisorias transversales en las bacterias y originan formas caprichosas, grandes alargadas y filiformes.

Concentraciones mayores detienen completamente la formación de esta estructura. Como resultado de lo anterior las células bacterianas se lisan.

La notable falta de toxicidad de las penicilinas para las células animales se debe atribuir a la carencia de la pared celular, típica de las bacterias con su peptidoglucano. La diferencia de sensibilidad entre las bacterias grampositivas y gramnegativas a las distintas penicilinas y cefalosporinas depende, posiblemente de las diferencias estructurales de sus paredes, las cuales determinan la penetración, la combinación y la actividad de estos fármacos.

La resistencia a las penicilinas está determinada, en par

te por la producción de enzimas destructoras de la penicilina (beta-lactamasas) por el microorganismo, abriendo el anillo beta-lactam de la penicilina y las cefalosporinas suprimiendo su actividad antibacteriana. Otro tipo de resistencia a la penicilina es independiente de la producción de beta-lactamasa (penicilinasas). Se debe a baja "afinidad de captación" de los receptores para la penicilina. Varios medicamentos más, incluyendo a la bacitracina, vancomicina, ristocetina y novobiocina, inhiben las etapas iniciales de la biosíntesis del peptidoglucano. Puesto que las etapas iniciales de la biosíntesis del peptidoglucano se llevan a cabo dentro de la membrana citoplásmica, estos medicamentos deben penetrar la membrana para ser eficaces.

B):- AGENTES QUE INHIBEN LA FUNCION DE LA MEMBRANA CELULAR (ANPOTERICINA-B, COLISTINA, NISTATINA Y POLIMIXINAS).

El citoplasma de todas las células vivas está limitado por la membrana celular, la cual sirve como una barrera de ---

permeabilidad selectiva, realiza funciones de transporte activo y, por lo tanto, controla la composición interna de la célula. Si la integridad funcional de esta membrana es interrumpida, escapan las proteínas y los nucleótidos, lo que da como consecuencia daño o muerte celular.

La membrana celular de algunas bacterias y hongos se pueden desintegrar más fácilmente por ciertos antibióticos que las membranas de las células animales. Los ejemplos más representativos de este mecanismo de acción son las polimixinas que actúan sobre las bacterias gramnegativas (como detergentes catiónicos) y los antibióticos tipo polieno cuando actúan sobre los hongos. Sin embargo, las polimixinas son inactivas contra los hongos y los polienos no actúan sobre las bacterias. Esto es debido a la presencia de esteroides en la membrana celular de los hongos y a su ausencia en las membranas celulares bacterianas. Los polienos deben interferir con un esteroide en la membrana celular de los hongos antes de ejercer su efecto. Las membranas celulares de las bacterias no contienen esteroide y posiblemente por esta razón son resistentes a la acción de los polienos.

C).- AGENTES QUE INHIBEN LA SINTESIS DE PROTEINAS (CLORAMFENICOL, MACROLIDOS, LINCOMICINAS, AMINOGLUCOSIDOS Y TETRACICLINAS).

Es un hecho establecido que el cloramfenicol, las tetraciclinas, aminoglucósidos, macrólidos y las lincomicinas pueden inhibir la síntesis de proteínas en las bacterias. Los porcentajes de síntesis de proteína cambian tan rápidamente, que el mecanismo preciso de acción de estos medicamentos no está completamente establecido. Las bacterias tienen ribosomas 70S, mientras que las células animales tienen ribosomas 80S. Las subunidades de cada tipo de ribosoma, su composición química y sus especificidades funcionales son lo suficientemente diferentes para poder explicar por qué los antibióticos pueden inhibir la síntesis proteica en los ribosomas bacterianos sin tener mayor efecto sobre los ribosomas de las células animales. En la síntesis proteica normal, el mensaje del RNAm es "leído" simultáneamente por varios ribosomas que son recorridos a lo largo de la tira de RNAm. Estos son los llamados polisomas.

1).- AMINOGLUCOSIDOS. Se ha estimado a la estreptomicina como el prototipo de los aminoglucósidos (kanamicina, neomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, etc.) pero probablemente todos actúan en forma semejante. La primera etapa es la inserción del aminoglucósido a una proteína receptora especial sobre la unidad 30S del ribosoma microbiano. Segunda, el amino glucósido bloquea la actividad normal del complejo de "ini - ciación" de la formación del péptido (RN_{am} + Formilmetionina + RN_{at}). Tercera, el mensaje del RN_{am} es leído mal sobre la - "región de reconocimiento" del ribosoma y como resultado, se inserta el aminoácido equivocado en el interior del péptido, produciéndose una proteína no funcional. Cuarta, la inserción del aminoglucósido resulta en la demolición de los polisomas y en su separación en "monosomas", incapaces de efectuar la - síntesis de proteínas. Estas actividades ocurren más o menos simultáneamente y el efecto global es, por lo general, un evento irreversible que destruye a la célula bacteriana.

2).- TETRACICLINAS. Se enlazan a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. Inhiben la síntesis proteica al bloquear - la inserción del aminoácido RN_{at} cargado. Por lo tanto pre --

vienen la introducción de nuevos aminoácidos a la cadena de péptidos nacientes. La acción es inhibitoria habitualmente y reversible al suspender el medicamento. La resistencia a las tetraciclinas es originada por cambios en la permeabilidad de la envoltura de la célula bacteriana.

3).- MACROLIDOS(eritromicina y oleandomicina). Estos fármacos se enlazan en la subunidad 50S del ribosoma y pueden competir con el cloramfenicol o las lincomicinas por los sitios de enlace. Pueden interferir con la formación de los complejos de iniciación para la síntesis de la cadena peptídica o pueden interferir con las reacciones de translocación de los aminoácidos.

4).- LINCOMICINAS(lincomicina y clindamicina). Se enlazan a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano y se parecen a los macrólidos en la actividad antimicrobiana y modo de acción. Puede haber interferencia mutua entre estos antibióticos.

5).- CLORAMFENICOL. Se fija a la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos e interfiere con el enlace de los aminoácidos a cadenas peptídicas nacientes, primordialmente debido

a que el cloramfenicol inhibe la peptidiltransferasa. El cloramfenicol es primordialmente bacteriostático y el desarrollo del microorganismo se reanuda (es decir, el efecto del medicamento es reversible) cuando éste es suspendido. Los microorganismos resistentes al cloramfenicol producen la enzima cloramfenicolcetiltransferasa que destruye la actividad del medicamento.

D).- AGENTES QUE INHIBEN LA SINTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS (RIFAMPICINAS, ACIDO NALIDIXICO, SULFONAMIDAS Y TRIMETOPRIM)

La rifampicina inhibe el crecimiento bacteriano uniéndose fuertemente a la polimerasa del RNA dependiente del DNA de las bacterias. Por lo tanto inhibe la síntesis bacteriana del RNA.

El ácido nalidixico, usado como antiséptico urinario, es un potente inhibidor de la síntesis de DNA. Sin embargo, se desconoce cómo su acción antibacteriana depende sólo de este efecto.

Para muchos microorganismos, el ácido paraaminobenzoico

(PABA) constituye un metabolito esencial. Es usado por los microorganismos como un precursor en la síntesis del ácido fólico, el cual sirve como una importante etapa en la síntesis de los ácidos nucleicos. Las sulfonamidas tienen una fórmula estructural análoga al PABA. Las sulfonamidas pueden penetrar en la reacción en lugar del PABA, compitiendo por el centro activo de la enzima. Como resultado, se forman análogos no funcionales del ácido fólico, previniendo el desarrollo ulterior de la célula bacteriana.



ÁCIDO p-AMINO BENZOICO
(PABA)

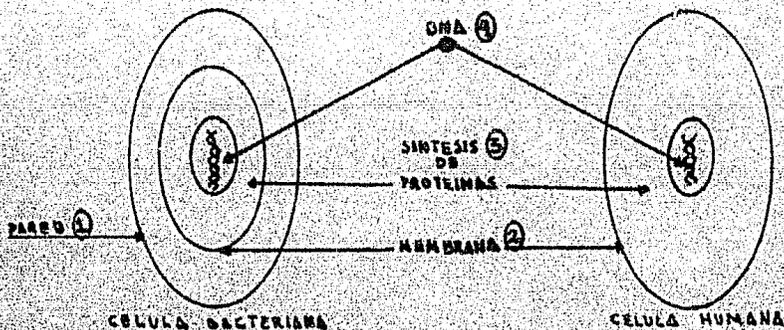


ESTRUCTURA DEL ANILLO
FUNCIONAL DE LAS
SULFONAMIDAS

El trimetoprim (3,4,5-trimetoxilbenzimidazina) inhibe la reductasa de ácido dihidrofólico con una eficacia 10000 veces mayor en las bacterias que en las células animales. Tal enzima reduce el ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofóli-

co, una etapa en la secuencia que conduce a la síntesis de las purinas y finalmente de DNA. Las sulfonamidas y el trimetoprim producen un bloqueo secuencial en la orden de sucesión de los aminoácidos, resultando en un notorio incremento (sinergismo) de la actividad. Dicha sulfonamida (5 partes) + (1 parte) de trimetoprim produce la mezcla de cotrimoxazol, el cual ha sido usado en el tratamiento de las infecciones del sistema urinario, fiebres enterales y muchas otras infecciones bacterianas y parasitarias.

E).- SITIO DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS.



- 1.- PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS
- 2.- AMFOTERICINA - B, COLISTINA, NISTATINA Y POLIMIXINAS
- 3.- TETRACICLINAS, AMINOGLUCOSIDOS, MACROLIDOS Y LINCOMICINAS
- 4.- RIFAMPICINA, ACIDO NALIDIXICO, SULFONAMIDAS Y TRIMETO PRIM

CAPITULO V.

RESISTENCIA BACTERIANA.

A partir del uso en gran escala de los antibióticos, tanto a nivel hospitalario como extrahospitalario se observó -- considerable aumento en la incidencia de cepas bacterianas -- resistentes a tales antibióticos. De aquí nació, por parte de los bacteriólogos la "Teoría Adaptativa" que argumentaba que las bacterias se "acostumbran" rápidamente a los antibióticos y por tanto, que la resistencia resultaba de un proceso de -- adaptación al medio creado por el antibiótico y que esa modificación por la adaptación se perpetuaba en la descendencia bacteriana a través del citoplásmo. Por lo tanto la resistencia sería posterior al contacto de las bacterias con el antibiótico.

Destacados microbiólogos y genetistas no compartían esa opinión. Aseguraban que la resistencia era de origen genético mutaciones, etc y que se realiza en ausencia del antibiótico, pero que sólo puede comprobarse por su comportamiento frente a la acción del antibiótico. Así nació la "Teoría Mutacional"

La genética y la biología molecular permitieron final -

mente con bases firmes (Watson y Crick 1953) interpretar el problema y resolver la antigua disputa con experiencias irrebatibles.

La validez de la Teoría Mutacional fue demostrada por Luria y Delbruck en 1943 con el Test de la Fluctuación, que establece la antibioticorresistencia se manifiesta como característica genética sucesiva a una mutación espontánea, y que no está por lo tanto ligada a ningún proceso de adaptación al antibiótico mismo. A partir de esta demostración se ha establecido que la resistencia bacteriana es de origen genético ya sea por las mutaciones o por transferencias de material genético. Los genes responsables de la resistencia bacteriana pueden estar en el cromosoma o en estructuras extracromosómicas del DNA.

A).- RESISTENCIA BACTERIANA POR MUTACION.

Diversos factores tanto físicos como químicos pueden ocasionar mutaciones en las células; entre los factores físicos más importantes tenemos:

1).- Radiaciones cósmicas.

2).- Rayos ultravioleta.

3).- Rayos X.

4).- Rayos gamma.

5).- Radiactividad natural.

Entre los factores químicos tenemos;

1).- Acido nitroso.

2).- Hidroxilamina.

3).- Análogos de las bases puricas y pirimidicas.

4).- Agentes alquilantes.

5).- Mostazas nitrogenadas.

B).- RESISTENCIA POR TRANSFERENCIA DE MATERIAL GENETICO.

Los mecanismos fundamentales por los que se pueden efectuar la transferencia de material genético son esencialmente tres: transformación, transducción y conjugación.

I).- Transformación :consiste en el paso de material genetico de una bacteria a otra de la misma especie a través - del medio de cultivo. Esto fue demostrado por Avery y Mc Car- ty en 1944 en neumococos. Estos investigadores indujeron la - transformación de neumococo tipo I a neumococo tipo III, por medio de una fracción de DNA aislado del neumococo tipo III.

Otro experimento más demostrativo de transformación — fue el realizado por Fred Griffiths en 1928 y consistió en - lo siguiente: tomó neumococos tipo II rugosos y avirulentos y con ellos inoculó a un lote de ratones. Todos los ratones so- brevivieron. Otro lote de ratones lo inoculó con la cema de - neumococos tipo III de cápsula lisa y virulentos, todos estos ratones murieron. A continuación calentó en un tubo de ensaye un cultivo de neumococos tipo III de cápsula lisa y virulen- tos, hasta que todos estos neumococos murieron. Este material lo inyectó a un lote de ratones y como era de esperarse, to- dos los ratones inyectados sobrevivieron. Sin embargo, cuando a continuación de la inyección del mismo material a los rato- nes, los inoculó con la cema de neumococo II, rugosa y aviru- lenta, todos los ratones murieron y el cultivo de tejidos de

los ratones muertos desarrollaron neumococos lisos, virulentos del tipo III y todos los descendientes de estos neumococos siguieron siendo lisos y virulentos del tipo III. Esto significa que los neumococos tipo II fueron capaces de tomar DNA, incorporarlo en su genoma y transformarse en neumococos tipo III. Cuando las bacterias, mediante este proceso incorporan genes responsables de la resistencia a algún antibiótico adquieren la característica de resistencia a tal antibiótico.

Este fenómeno es muy poco frecuente y tiene poca importancia desde el punto de vista de adquisición de resistencia bacteriana. Se ha observado en neumococos, haemophilus influenzae y gonococo, principalmente.

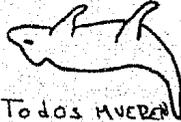
TRANSFORMACION

INOCULACIÓN
DE CEPA III.

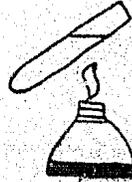


Todos VIVEN

INOCULACIÓN
DE CEPA III.



Todos MUEBEN

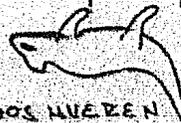


DESTRUCCIÓN DE LA
CEPA III POR CALOR.

INYECCIÓN DEL
MATERIAL
DE LA CEPA III
(DESTRUIDA POR
CALOR)



Todos VIVEN



Todos MUEBEN

INYECCIÓN DEL
MATERIAL DE
LA CEPA III
MAS INOCU-
LACIÓN DE
LA CEPA II

LOS CULTIVOS
DE LOS TEJIDOS
DE LOS RATONES
MUEBEN DESAR-
ROLLA CON CEPA III
DE NEUMOCOCOS



Todos Los
CULTIVOS
SIGUIERON
DESARROLLANDO
NEUMOCOCOS

2).- Transducción: es la transferencia de un ge -
nes de una bacteria a otra por medio de virus que infectan a
las bacterias (bacteriófagos). En 1952 Zinder y Lederberg des-
cubrieron que los bacteriófagos eran capaces de transferir -
una parte reducida del genoma de una bacteria al genoma de -
otra. Como los bacteriófagos son bastante específicos sólo se
realiza la transducción entre especies muy cercanas, pero pue
de ocurrir tanto entre gérmenes grampositivos como entre gé-
rmenes gramnegativos. Fue descrita por primera vez en Salmo-
nella.

La transducción puede ser restringida o generalizada se
gún se transfieren sólo algunos genes o toda una estructura
genética (cromosoma o plásmido) respectivamente.

a).- Transducción Restringida: es responsable de resis -
tencia bacteriana cromosómica. Cuando un virus invade una bac
teria, le inyecta únicamente su DNA, de tal manera que la en -
voltura protéica que envuelve el DNA viral no penetra al ci -
toplasma bacteriano. Comúnmente el DNA viral que penetra a la
bacteria obliga al ribosoma bacteriano a formar partículas -
virales completas idénticas a la invasora, lo que ocasiona la

lisis bacteriana y liberación de bacteriófagos. Sin embargo, ocasionalmente el bacteriófago puede coexistir durante un tiempo con la bacteria huésped, incorporándose a su cromosoma por un proceso llamado "integración". En este caso el bacteriófago recibe el nombre de profago y la bacteria que lo hospeda se llama lisogénica. Toda la clona (descendencia de la bacteria) portará en su cromosoma al profago el cual puede volver a desprenderse del cromosoma mediante un proceso llamado de "inducción" y obligar a los ribosomas a formar nuevas partículas virales que ocasionan lisis bacteriana.

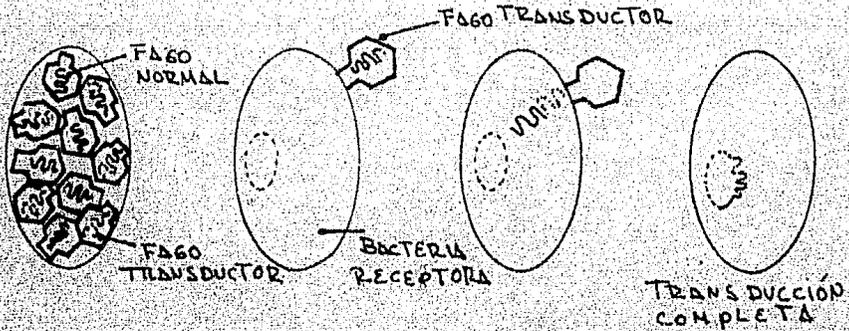
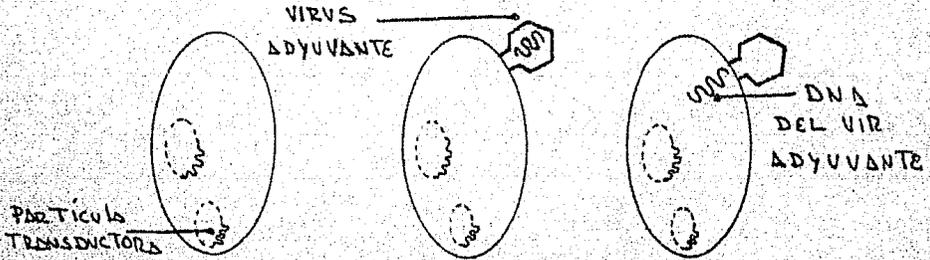
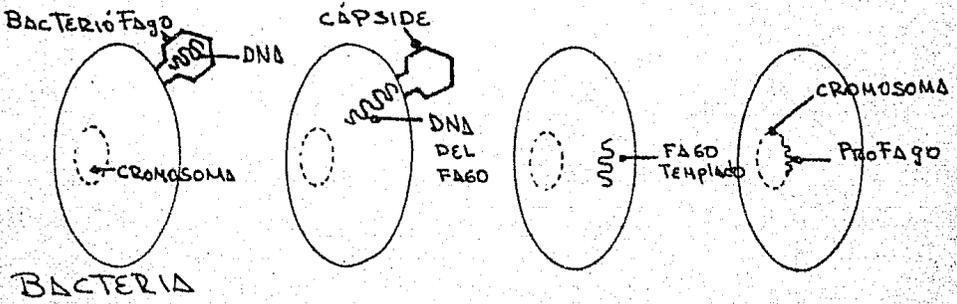
Pero también puede suceder que al desprenderse el profago del cromosoma bacteriano mediante el proceso de inducción se incorpore en el DNA viral una porción del cromosoma bacteriano y se forme así una partícula "transductora". Esta partícula transductora puede contener el fragmento de cromosoma bacteriano, el gen de resistencia a un antibiótico. Sin embargo la partícula transductora ha dejado parte de su genoma en el cromosoma bacteriano; es decir, ha cambiado algunos genes propios, por genes del cromosoma bacteriano que le impide su reproducción por ser una partícula "defectuosa".

Sin embargo si la bacteria que porta la partícula trans ductora defectuosa, es infectada por otro bacteriófago simi - lar, este bacteriófago llamado virus "adyuvante" proporciona el material genético que le falta a la partícula transducto - ra. En este caso se formará una población mixta de bacteriófa - gos, consistente en fagos normales y fagos transductores, que son liberados después de la lisis bacteriana.

Si penetra en una bacteria con partícula defectuosa, un fago transductor y un fago normal se forma una población mix ta con 50% de fagos transductores y 50% de fagos normales. Es to se conoce como transducción de alta frecuencia. Los fagos transductores pueden invadir otras bacterias inyectandoles - su DNA que lleva el gen de resistencia al antibiótico.

Este DNA se incorpora a la bacteria invadida mediante - el proceso de integración antes descrito y de esta manera se vuelve resistente al antibiótico. Este fenómeno se conoce como transducción completa.

TRANSDUCCION RESTRINGIDA



b).- Transducción Generalizada: está más ligada a la resistencia extracromosómica. Casi todas las bacterias son huéspedes de estructuras de DNA extracromosómica llamadas plasmidios y episomas. Las bacterias que portan episomas están capacitadas para formar pilos sexuales y transferir material genético a través de estos pilos. Esto sólo es observado en bacilos gramnegativos. Las bacterias que portan plasmidios no pueden conjugarse y la única manera de transferirse material genético es mediante la transducción.

Transducción Generalizada. Las bacterias que portan plasmidios (principalmente los estafilococos) al ser infectados por un fago éste se multiplica rápidamente y puede englobar en su envoltura protéica ya sea cromosoma o plasmidios de tal manera que se forme, como en el caso de la transducción restringida, una población mixta, pero en este caso, constituida por fagos normales, que engloban plasmidios y en ocasiones fagos que engloban fragmentos de cromosomas.

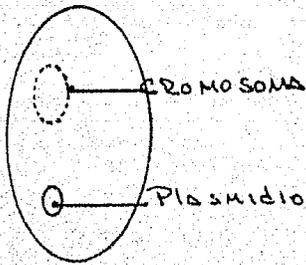
Cuando los fagos que portan plasmidios invaden a una bacteria le inyectan el plasmidio. En la bacteria el plasmidio se reproduce conjuntamente con la bacteria, "plasmidio

quiescente", de tal manera que todos los descendientes (la clona) conservan este elemento extracromosómico.

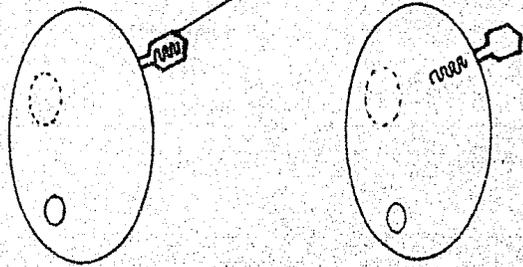
Un plasmidio es un elemento extracromosómico, circular, formado de DNA y contiene genes que elaboran enzimas y le confieren a la bacteria portadora, resistencia, resistencia a diversos antibióticos como la penicilina, eritromicina, kanamicina, tetraciclina, etc. Además de los genes de resistencia, el plasmidio contiene una porción (RET) responsable de la duplicación del plasmidio entero en la bacteria que lo posee.

TRANSDUCCION GENERALIZADA

BACTERIA

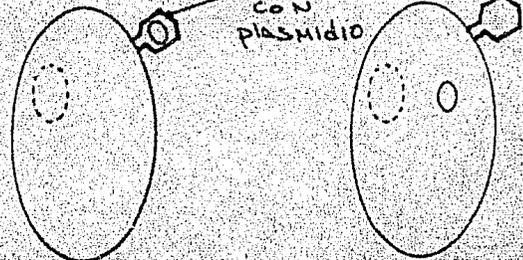


BACTERIOFAGO



Replicación de los bacteriofagos

Cápside con plasmidio



BACTERIA RECEPTORA (sin plásmidos)

BACTERIA QUE ADQUIRIÓ EL PLÁSMIDO POR TRANSDUCCIÓN COMPLETA.

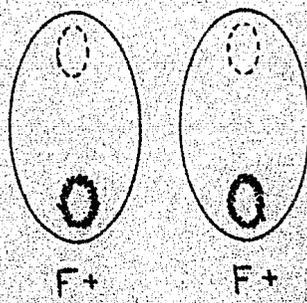
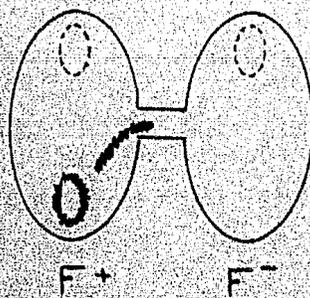
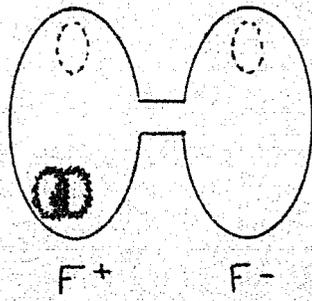
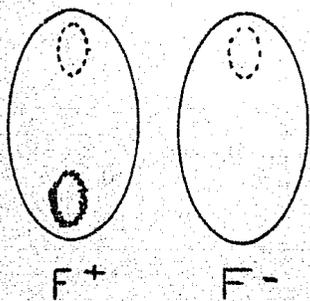
3).- Conjugación: el proceso de conjugación bacteriana es el más importante desde el punto de vista de la resistencia de los bacilos gramnegativos a los antibióticos. La conjugación consiste en la unión entre dos bacilos gramnegativos mediante un puente citoplásmico, a través del cual pasa una estructura de DNA circular de la bacteria donadora a la recipiente. Esta estructura es muy semejante a un plásmido, por lo que se conoce como plásmido transferible o episoma.

Los episomas confieren características especiales a las bacterias recipientes. De acuerdo a estas características podemos considerar principalmente 3 tipos de episomas: a) factor sexual b) el factor R. y c) el factor col.

Factor sexual; algunas cepas de E. coli K 12 son portadoras de factor sexual y se conocen como F+. Las que no poseen este factor se llaman F-. Las F+ debido a su episoma pueden formar el puente de conjugación a través del cual pasa el factor sexual a la E. coli F- que es la recipiente.

Como el factor sexual es una estructura de DNA circular autoduplicable, antes de conjugarse o durante la conjugación tiene lugar la duplicación del factor sexual, de tal manera

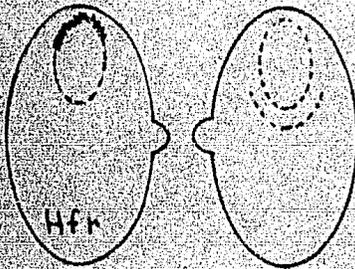
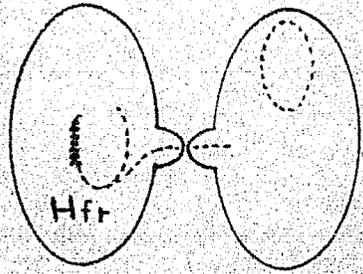
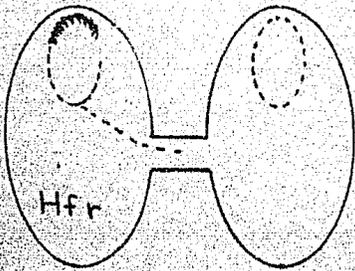
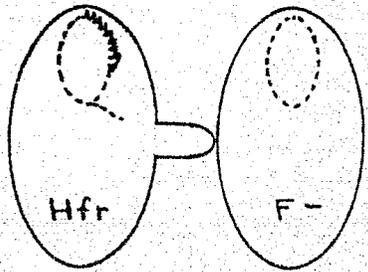
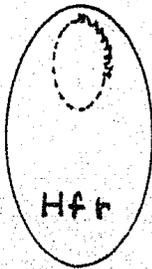
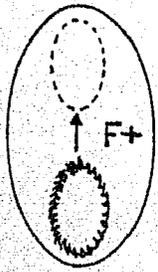
que al final de la conjugación ambas bacterias son F+ y tienen capacidad para conjugarse con E.coli F-.



CONJUGACION FACTOR SEXUAL

El factor sexual que como mencionamos, es un elemento extracromosómico, puede ocasionalmente, integrarse en el cromosoma. Cuando esto sucede la bacteria y su descendencia (la clona) se conoce como Hfr (que se conoce como alta frecuencia de recombinación) y adquieren una nueva característica; pueden transferir parte de su cromosoma o la totalidad de éste, durante el proceso de conjugación ya que conservan la propiedad de formar el puente citoplásmico (pilo sexual).

INTEGRACION DEL FACTOR SEXUAL



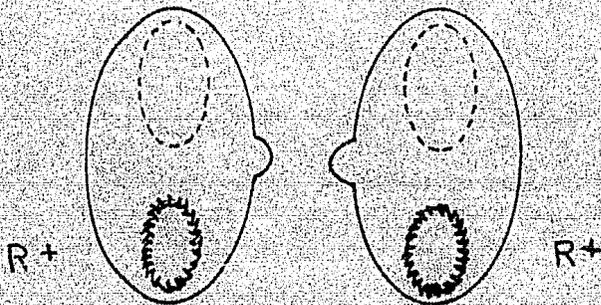
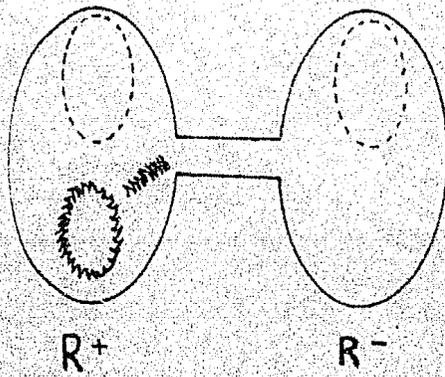
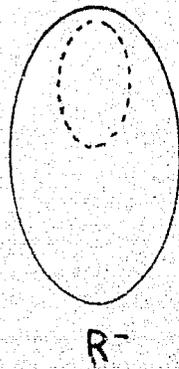
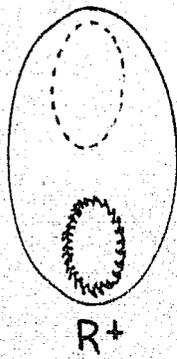
Durante la conjugación el cromosoma (que es una estructura circular) se abre en el punto de inserción con el factor sexual quedando en forma de "C". A continuación un extremo de la "C", el opuesto al factor sexual inicia su duplicación, o sea, la separación de cada una de las dos tiras de DNA del cromosoma y una de estas dos tiras comienza a pasar a través del puente citoplásmico. Comúnmente el puente se rompe antes de que logre pasar toda la tira del cromosoma, más la del factor sexual a la bacteria recipiente. La porción de cromosoma que logró pasar se coloca frente a una porción homóloga del cromosoma de la bacteria receptora y se realiza el proceso de entrecruzamiento. De esta manera se transfiere el material genético cromosómico y la información que este lleva, como puede ser la resistencia a algún antibiótico.

Como muy rara vez (1 en 100000 a 1 en 1000000) pasa todo el cromosoma con el factor sexual que es la porción más distal, la célula recipiente no se transforma en Hfr ni tiene la propiedad de transferir material genético, ya que estas características sólo las proporciona el factor sexual.

Factores R; son fragmentos de cromosomas microbianos o -
DNA que pueden permanecer fuera del cromosoma bacteriano o -
integrarse a éste y proporcionar nuevas propiedades como son
la resistencia a diversos antimicrobianos o alterar la viru-
lencia bacteriana. Se transfiere por el proceso de conjuga --
ción bacteriana. Pueden pasar de una bacteria a otra de la --
misma especie o de especie diferente tanto en la flora nató-
gena como en la flora saurófito.

Los factores R comúnmente transfieren determinantes de
resistencia a múltiples drogas al mismo tiempo (trimetoprim,
ampicilina, tetraciclina, cloramfenicol y sulfonamidas) lo que
constituye el mayor problema de la creciente resistencia de
los bacilos gramnegativos a los más diversos antimicrobianos.

FACTOR R



El factor R es una estructura circular de DNA de doble tira. Ha sido posible disociar este factor en una porción llamada RTF (factor de transferencia de la resistencia) que es responsable de la formación del aparato de conjugación (pilos sexuales) y de la conservación de todo el factor R y otra porción constituida por los genes determinantes de la resistencia a los antimicrobianos.

La resistencia a cada antibiótico en particular se debe a determinado gen y a determinado producto del gen. así la resistencia a la penicilina es causada por la penicilinasasa; la resistencia al cloramfenicol a una enzima acetilante; la resistencia a las tetraciclinas a una proteína en la membrana de las bacterias resistentes que bombea el antibiótico hacia afuera de la célula a medida que éste se acumula, etc.

Como el factor R es autoduplicable en la bacteria portadora durante la conjugación tanto la donadora como la recipiente quedan con un factor R y la recipiente a su vez se vuelve donadora es decir, adquiere la capacidad de transferir el factor R a otras receptoras adecuadas. La E. coli es buena donadora y buenos receptores, Klebsiella, Enterobacter, Salmone

lla, Shigella, en cambio Proteus, Pasteurella y Serratia son pobres.

Factor Col; son también estructuras circulares de doble tira de DNA que provocan en las bacterias que los portan, la formación de colicinas. Las colicinas son proteínas tóxicas para las bacterias coliformes.

C).- RESISTENCIA CRUZADA.

Los microorganismos resistentes a cierto medicamento — pueden ser también resistentes a otros medicamentos que compartan algún mecanismo de acción. Tal relación existe primordialmente entre agentes que están relacionados en forma muy estrecha en su estructura química (por ejemplo, polimixina-B colistina, eritromicina-oleandomicina, neomicina-kanamicina) pero también puede existir entre sustancias químicas no relacionadas (eritromicina-lincomicina). En algunas clases de medicamentos, el núcleo activo de la sustancia química es — tan semejante entre muchos de sus congéneres (por ejemplo, tetraciclinas) que es de esperarse una resistencia cruzada completa.

CAPITULO VI.

PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS.

A).- PENICILINAS.

El descubrimiento de la penicilina data del año 1928, cuando Alexander Fleming haciendo cultivos de estafilococo observa la contaminación de uno de estos cultivos con la esporas de un hongo del género "Penicillium". La falta de desarrollo de estafilococos alrededor del hongo, Fleming la atribuyó a una substancia elaborada por el penicillium, y la denominó penicilina. Posteriores ensayos frente a otros cocos mostraron la misma acción observada frente al estafilococo.

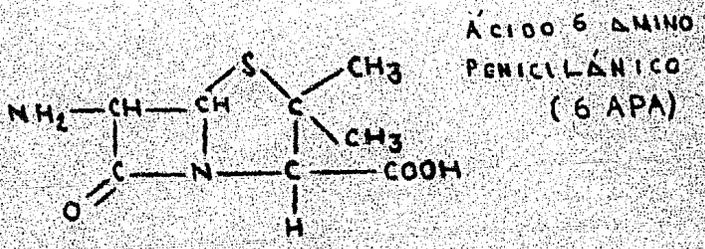
Estos hechos son publicados por Fleming en 1929, pero deja la investigación por considerar a la penicilina una substancia sumamente inestable. El estudio sistemático de la penicilina y su aislamiento se realiza diez años después por Florey y colaboradores en Oxford. En ese tiempo la penicilina presentaba muchas impurezas y era llamada penicilina cruda.

La única manera de determinar su actividad con exactitud fue por medio de unidades. Fueron necesarios muchos años de intenso trabajo para obtener la penicilina en su estado

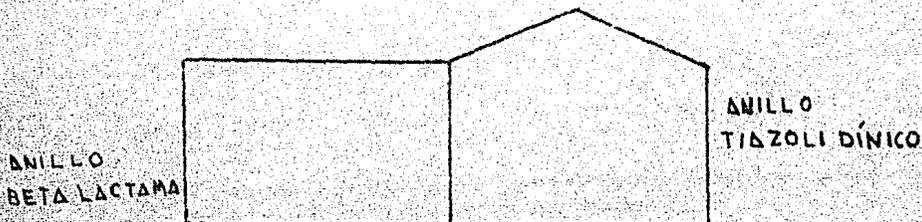
purc y entonces se vio que una unidad corresponde a 0.6 microgramos, o bien mcg = 1.6 unidades.

En las primeras etapas de la producción en gran escala, fueron obtenidas cuatro penicilinas diferentes, conocidas como; F, G, X y K. De éstas, la penicilina G o bencilpenicilina fue la que demostró propiedades más útiles.

Para obtener por fermentación casi exclusivamente penicilina G, es necesario adicionarle al medio de cultivo un precursor adecuado que es el ácido fenil acético. Como al formarse la penicilina es ácido inestable, durante el proceso de producción se convierte en sal sódica o potásica que resulta más estable. Después de haber obtenido la penicilina en estado puro y cristalino, se realizaron grandes esfuerzos para determinar su estructura química que es la siguiente:



Todas las penicilinas están formadas por un núcleo común y difieren solamente en la naturaleza de sus cadenas laterales. Químicamente este núcleo se conoce como ácido 6 amino penicilánico (6 APA). Dicho ácido está formado por dos anillos; el de la derecha en forma de pentágono, se llama anillo tiazolidínico; el de la izquierda, en forma de cuadrado, se llama anillo beta -lactama. Esquemáticamente puede representarse así:



La integridad estructural del núcleo del ácido 6 amino penicilánico es esencial para la actividad biológica de las moléculas. Si el anillo beta-lactam es desdoblado enzimáticamente, el producto resultante es el ácido peniciloico y está

desprovisto de actividad antibacteriana. Sin embargo, lleva un determinante antigénico de las penicilinas que actúa como -- una estructura sensibilizante.

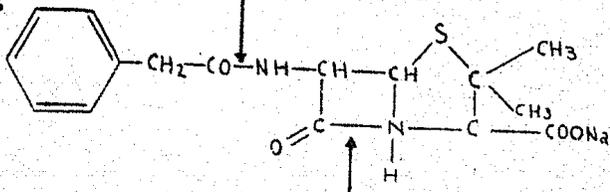
ENZIMAS BACTERIANAS QUE INACTIVAN A LA PENICILINA.

Hay dos tipos de enzimas bacterianas que inactivan a la penicilina. Las primeras, desdoblan a las penicilinas en la cadena lateral y ácido 6 amino penicilánico, estas son denominadas amidasas (algunas E. coli forman amidasas). Las segundas, rompen (hidrolizan) el anillo beta lactama y reciben el nombre de betalactamasas (forman betalactamasas el estafilococo los proteus y las pseudomonas).

El primer tipo de enzima inactiva a la bencilpenicilina mediante la demolición de la cadena lateral, dejando libre al núcleo y su importancia práctica primordial es que la producción en gran escala del núcleo de la penicilina es logrado -- al máximo mediante la utilización de amidasas.

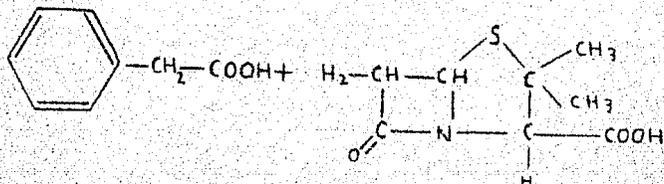
Con este sistema es posible la obtención del núcleo de la penicilina en gran escala y a un costo muy reducido.

LUGAR EN QUE
ACTÚAN LAS
AMIDASAS

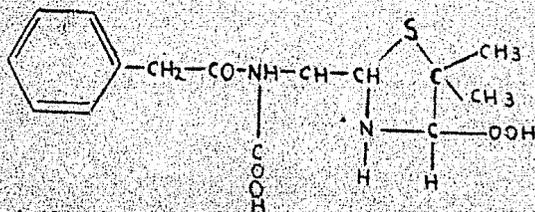


Lugar en que actúan las amidasas y las betalactamasas.

LUGAR EN QUE
ACTÚAN LAS
BETA-LACTAMASAS



Penicilina G desdoblada por una amidasas.



Penicilina G transformada en ácido peniciloico por una beta-lactamasas.

BENCILPENICILINA O PENICILINA G.

Fue el primer antibiótico de uso general en la terapéutica, es aún el mejor antibiótico en muchos aspectos. Realmente algunas de sus propiedades son únicas. Su producción en grandes cantidades sólo es posible por el proceso original del cultivo del hongo que la forma. Actualmente se emplea una mutante de la cepa *Penicillium Chrysogenum* por su alto rendimiento (dicha cepa fue obtenida de un moho del melón de cantalupo).

Se surte como la sal sódica o potásica, en cuya forma es un polvo blanco, fino, cristalino, altamente soluble en agua.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA Y MECANISMO DE ACCION.

Todas las penicilinas son muy activas contra la mayoría de microorganismos grampositivos, aunque muchas especies de bacilos gramnegativos son resistentes a cantidades relativamente pequeñas de penicilina G, algunas son afectadas por concentraciones medianas o altas. Por lo anterior bacterias moderadamente resistentes a este antibiótico, pueden ser tratadas con éxito empleando dosis elevadas. Pese a estas características de diverso grado de sensibilidad, la bencilpenicilina se

considera un antibiótico de espectro reducido.

Las penicilinas son las drogas de elección en el tratamiento de infecciones por estreptococos, estafilococos no productores de penicilinas, neisseria, clostridia, antrax, treponemas y actinomicetos. Es importante señalar que ninguna de las penicilinas es efectiva contra amibas, plasmodios, rickettsias, hongos y/o virus.

La diferencia de susceptibilidad entre las bacterias grampositivas y gramnegativas puede depender de la diferencia química en la composición de la pared celular, la cual determina la penetración y la combinación de los medicamentos o la resistencia a la ruptura de la pared celular. Todas las penicilinas tienen acción bactericida y los microorganismos susceptibles son destruidos únicamente cuando son expuestos al medicamento durante su fase reproductiva (multiplicación).

Debido a esto, la administración de un antibiótico bacteriostático en forma conjunta con la base terapéutica a base de penicilina podría hacer ineficaz a la misma.

La benzilpenicilina tiene acción bactericida al igual que todas las penicilinas. El cual consiste en inhibir la sin

tesis de la pared celular. Las bacterias con pared celular de ficiente no se protegen contra la gran presión osmótica, al qu edar inhibida la acción de la enzima polipeptidasa queda impedido el proceso de finalización de la ligadura transversa de las unidades de la pared celular. Al no poderse reali zar estos enlaces transversales, la pared celular se debilita y como la penicilina no interfiere con el crecimiento o la reproducción, la bacteria sigue creciendo rompe su pared celu lar y muere por lisis.

ADMINISTRACION, EXCRECION Y TOXICIDAD.

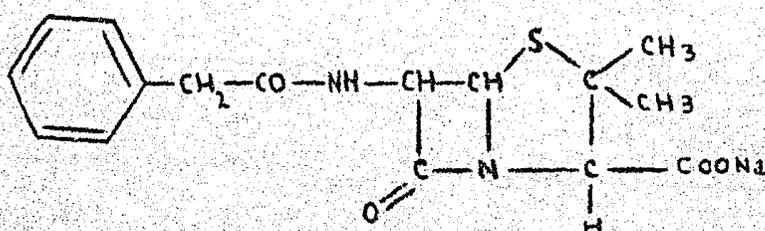
Originalmente la penicilina fue usada como mezcla de di ferentes penicilinas predominando la G, pero asociada con muchas impurezas. No se encontró satisfactoria para la adminis tración oral. Debido a esto, ha sido lo habitual el aplicarla mediante inyección. Los intentos para prepararla en una forma adecuada para administración oral estuvieron primordialmente mal enfocados, se creyó que el problema crucial era la inesta bilidad de la droga en ácido. De hecho, su inestabilidad no era el problema principal, sino su configuración molecular, es to hacia a la droga inadecuada para absorción en el intesti-

no delgado y más abajo en el aparato digestivo era inactivada por la penicilinasa de las bacterias del intestino.

Después de la inyección IM, la bencilpenicilina es absorbida rápidamente, de manera que aparecen cifras sanguíneas máximas en pocos minutos y se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales incluyendo la saliva y el espacio subgingival. Cantidades moderadas de penicilina difunden en las cavidades serosas y la circulación fetal, pero la difusión al LCR es mala, aumentando su difusión en la meningitis, pero sólo durante la fase de inflamación activa.

Formas especiales de absorción se han diseñado a partir de la penicilina G (penicilinas de depósito). Para obtener -- estos fármacos se elaboran compuestos menos solubles, tales -- como penicilina y procaína en proporción equimolecular. Esta combinación forma cristales que se disuelven más lentamente en el sitio de su aplicación y después de 24 horas aún existen cantidades detectables en el organismo después de una dosis moderada de penicilina procaínica. Compuestos todavía menos solubles son la penicilina benzatínica que después de -- una dosis única proporciona bajas concentraciones hemáticas

pero sostenidas por cuatro días y varias semanas respectivamente. La combinación de penicilina sódica o potásica cristalina procaínica y penicilina benzatínica permite una acción antibiótica inmediata y prolongada por cuatro días a varias semanas dependiendo de la penicilina de acción sostenida que se utilice.



PENICILINA "G" O BENCILPENICILINA SÓDICA

La bencilpenicilina se excreta con mucha rapidez a través de los túbulos renales, de manera que las sales potásica y sódica tienen que repetirse a intervalos frecuentes (4 horas) para mantener las cifras adecuadas. La penicilina también es excretada en el esputo y la leche en niveles hasta de un 15% de los existentes en el suero. Este es el caso tan-

to en el hombre como en el ganado. La presencia de penicilina en la leche de las vacas tratadas de mastitis presenta un -- problema de alergia.

Es de notarse que las penicilinas son los únicos anti - bióticos que pueden usarse en dosis que van de 10 a 100 ve - ces superiores a las habituales por su casi absoluta falta - de toxicidad. Puesto que la acción de la penicilina está diri - gida contra una estructura bacteriana (la pared celular) vir - tualmente no tiene efecto sobre las células animales y los - efectos tóxicos de la penicilina G se deben a la irritación directa causada por la inyección intramuscular o intravenosa.

Ocasionalmente se han reportado algunos casos de intoxi - cación catiónica debidos en parte a los cationes (Na^+ y K^+) de su fórmula. También se ha observado que muy raramente con dosis altas se presentan convulsiones que desaparecen al ba - jar la dosis del fármaco y es aún más raro que se presente anemia hemolítica con dosis masivas de alguna penicilina.

Hay dos rangos de dosis de penicilinas que deben distin - guirse claramente. Las dosis convencionales de cualquier peni - cilina que son entre 600000 y 2000000 U.I. por día lo que --

equivale a 1-3 g. por día .Con estas dosis se trata la mayor parte de los padecimientos en que se utiliza la penicilina.

El segundo rango de dosis está entre los 10 y 100 millones de U.I. por día es decir entre 10 y 100 g. diarios. Este rango de dosis se emplea solamente cuando se está tratando un germen muy resistente (como cuando se trata a un *proteus mirabilis* con penicilina G o una *pseudomona* con carbencilina) o bien cuando el sitio de la infección permite la llegada del antibiótico en concentraciones muy inferiores a las plasmáticas.

La mayor parte de los efectos colaterales serios se deben a la hipersensibilidad. Se habla mucho acerca de la alergia a la penicilina, pero en aproximadamente 1% de los pacientes que reciben penicilina por vía parenteral se presenta urticaria y en uno de cada 180000 casos hay una reacción anafiláctica fatal. Todas las penicilinas sensibilizan y reaccionan cruzadamente y cualquier preparación que contenga penicilina puede inducir sensibilización, incluyendo alimentos y los cosméticos.

En general la sensibilización ocurre en proporción di -

recta a la duración y a la dosis recibida en el pasado. La --
aplicación tóxica, exposición a penicilina en polvo y prepara-
ciones de penicilina en aerosol son las más probables que --
conducen a reacciones alérgicas, siendo la vía oral la menos
probable en producir una reacción alérgica. Es muy dudoso que
exista algún procedimiento seguro para pruebas cutáneas en -
pacientes que se sabe son alérgicos a la penicilina.

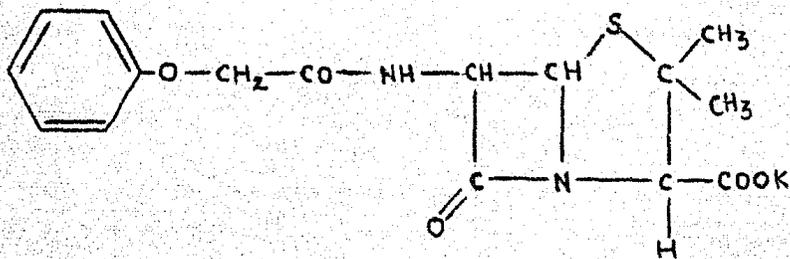
Se ha presentado la muerte después de la absorción de -
cantidades infinitesimales (menos de una unidad internacio-
nal) de penicilina. Lo único que puede hacerse es establecer
el diagnóstico de sensibilidad a la penicilina mediante la -
historia clínica del paciente, la presencia de erupción cons-
tituye la característica más útil, evitándose por lo tanto la
prescripción del producto.

FENOXIMETILPENICILINA O PENICILINA V.

Otra penicilina natural es la penicilina V. Se obtiene -
agregando como precursor al medio de cultivo, el ácido fenoxi-
acético. Este congénere de la penicilina es el análogo fenoxi-
metílico de la penicilina G. Sólo aventaja a la penicilina G
en ser más estable en medio ácido y por consiguiente en ser

mejor absorbible en el conducto digestivo. La penicilina V a menudo se hace con una sal de potasio en ella, debido a que permite que la penicilina se enlace mejor con las proteínas en el plasma sanguíneo. Esto tiene el resultado neto de un antibiótico más efectivo y de acción más rápida. En propiedades antimicrobianas, es idéntica a la penicilina G.

Está destinada sólo a la administración por vía oral y no es un sustituto de la penicilina parenteral cuando este tratamiento es necesario. La penicilina cuando se administra por inyección, es medida en unidades, en tanto que si se administra por vía oral puede ser por miligramos o unidades. Por ejemplo, la dosis normal de penicilina G procaínica intramuscular es de 600000 unidades. Se debe asegurar la diferenciación entre unidades y miligramos, debido a que no son lo mismo: 600000 unidades no equivalen a 600000 mg. Cuando se describan las penicilinas orales se verá que, algunas 250 mg equivalen aproximadamente a 400000 unidades y en otras 250 mg son equivalentes a 500000 unidades.



PENICILINA "V" POTÁSICA

PENICILINAS SEMISINTÉTICAS.

Hemos mencionado que el núcleo de las penicilinas es el ácido 6 amino penicilánico y no presenta actividad antimicrobiana. Este núcleo es el punto de partida para la obtención de penicilinas semisintéticas. Inicialmente este núcleo se detectó en los productos de fermentación del *Penicillium Chrysogenum* por la discrepancia existente entre los estudios químicos y microbiológicos. El ácido 6 amino penicilánico se forma en mayor cantidad cuando se fermenta penicilina sin adicionar un precursor al medio de cultivo.

Los japoneses aislaron una amidasa de la E.coli que rompe (hidroliza) el grupo amida de la penicilina G y forma ácido 6 amino penicilánico (6 APA) y una cadena lateral (ácido fenilacético). Con este sistema es posible la obtención del núcleo de la penicilina en gran escala y a un costo muy bajo.

Al núcleo de la penicilina se agregan diferentes cadenas laterales para así obtener diversas penicilinas semisintéticas. Estas penicilinas pueden presentar características que no se encuentran en las penicilinas naturales, por ejemplo estabilidad frente a la penicilinasa, amplio espectro, actividad contra pseudomona.

AMPICILINA O ALFA - AMINO BENCILPENICILINA.

La ampicilina es una penicilina semisintética de amplio espectro, con acción bactericida y prácticamente atóxica. Químicamente es la D-~~o~~ amino bencilpenicilina.

La actividad de la ampicilina frente a las bacterias grampositivas es ligeramente inferior a la de la penicilina G, pero supera a esta última en eficacia contra el estreptococo fecalis. Tanto la ampicilina como la penicilina G son inactivas contra el estafilococo productor de penicilinasas -- porque ambos son inestables frente a la penicilinasas. Algunas cepas de E. coli son resistentes a la ampicilina: una parte de éstas por su capacidad de formar enzimas que destruyen a la ampicilina (amidasa y/o betalactamasas). Muchos proteus y pseudomonas son formadoras de betalactamasas y por lo tanto resistentes a la ampicilina.

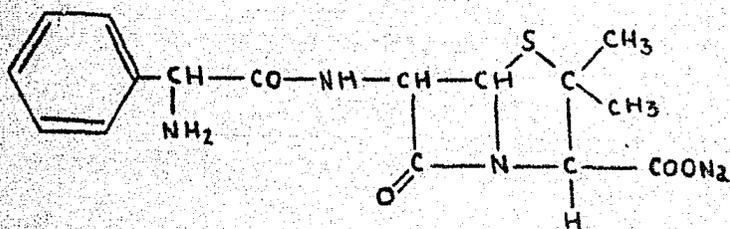
La ampicilina es un antibiótico de acción bactericida sobre todas las cepas susceptibles. Su mecanismo de acción antibacteriano es exactamente el de la penicilina G sobre la pared celular. Otra característica que comparte con la penicilina G es su atoxicidad. La ampicilina es estable frente al ácido clorhídrico del estómago, pero su absorción después de su administración oral no es completa, de tal manera, que después de una dosis oral, se recupera sólo el 30% del antibiótico en la orina, en cambio cuando se administra la misma

cantidad por vía endovenosa o intrmuscular se recupera en la orina del 60% al 70% de la dosis administrada. La ampicilina se difunde bien en todos los tejidos, alcanza el líquido amniótico del feto y atraviesa las meninges en pequeñas cantidades en el caso de que haya meningitis se logran altas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo.

La ampicilina presenta alergenicidad cruzada completa con las demás penicilinas, es decir, si una persona es alérgica a una penicilina natural o semisintética lo será también a la ampicilina. Además la ampicilina produce otro tipo de sensibilización, muy probablemente por la formación de polímeros de ampicilina. Este tipo de reacción se observa en el 9.5% de los pacientes que reciben dosis diarias de ampicilina. El rash a la ampicilina es de tipo eritematoso (sensibilización a los polímeros) o papular en la reacción alérgica clásica de las penicilinas.

Por su amplio espectro, la ampicilina está indicada en infecciones de la piel y los tejidos blancos, infecciones de las vías urinarias, meningitis por gérmenes susceptibles e infecciones gastrointestinales.

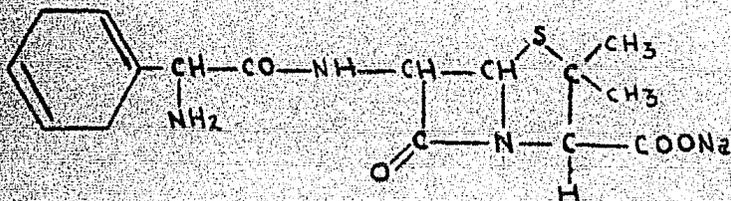
Además es un valioso sustituto del cloramfenicol en muchas salmonelosis. Un programa adecuado de tratamiento consiste en administrar cloramfenicol durante 5-7 días y luego cambiar a ampicilina.



AMPICILINA D- α AMINO BENZIL PENICILINA

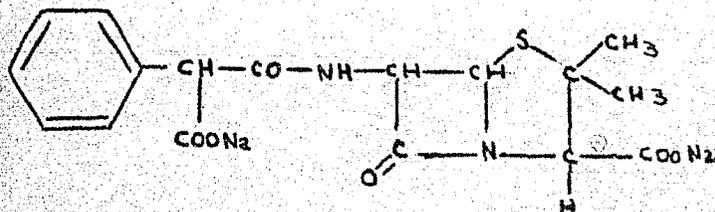
EPICILINA.

La enicilina es una ligera modificación de la ampicilina y la modificación consiste en la introducción de dos hidrógenos al anillo bencénico de la ampicilina, por lo que, químicamente puede llamarse dihidro-ampicilina. La enicilina tiene el mismo efecto, espectro y características que la ampicilina.



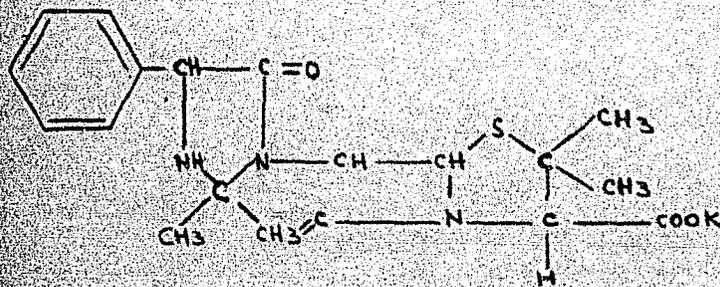
CARBENCILINA.

Es una penicilina biosintética con actividad sobresaliente contra pseudomonas. También tiene acción sobre proteus y E. coli sin embargo como la pseudomona desarrolla fácilmente a los antibióticos, la carbencilina se administra simultáneamente con un aminoglucósido que presente también acción contra pseudomona.



HETACILINA.

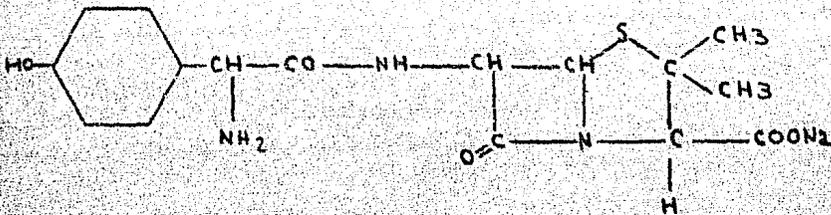
La hetacilina es otra penicilina semisintética, de espectro igual al de la ampicilina, pero su mayor duración en el organismo permite su administración cada 12 horas.



AMOXICILINA.

Es una nueva penicilina de amplio espectro, activa contra la mayor parte de los organismos grampositivos y gramnegativos comunes. Sin embargo es destruida por la penicilinasas.

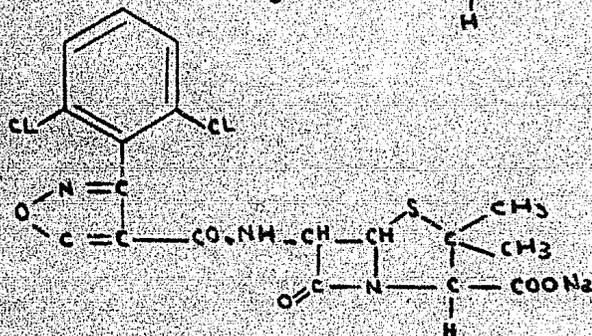
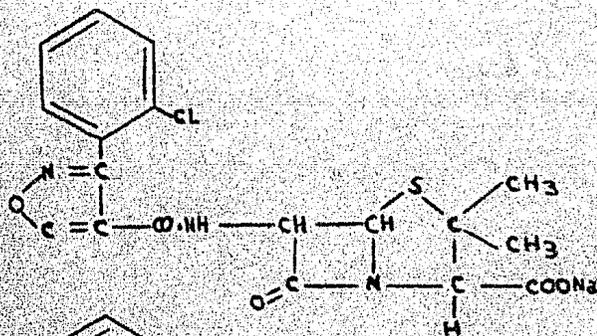
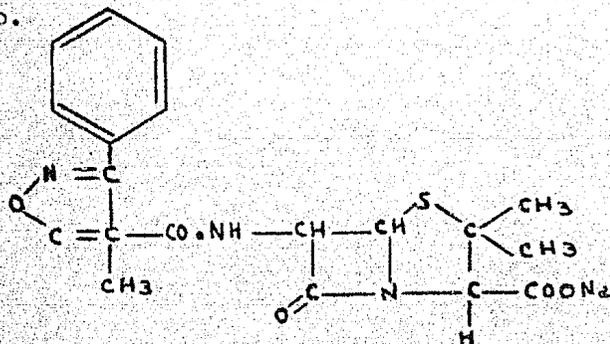
Químicamente es la D-~~α~~para-hidroxi-amino-bencilpenicilina. La amoxicilina posee todas las características de la ampicilina, excepto en lo que respecta a su absorción después de su administración oral. La amoxicilina se absorbe en mayor proporción que la ampicilina proporcionando niveles hemáticos del doble de los obtenidos con este último antibiótico.



ISOXAZOLIL PENICILINAS.

Este grupo de penicilinas semisintéticas son muy estables frente a la penicilinasas y frente a las betalactamasas

de los bacilos gramnegativos. Son efectivas contra bacterias grampositivas principalmente contra estafilococo resistente a otros antibióticos. Los miembros más importantes de este grupo son la oxocilina, la cloxacilina, la dicloxacilina y la flucoxacilina. Son estables en el ácido clorhídrico del estómago.



Las isoxazolil penicilinas pueden administrarse por vía oral o parenteral. La oxacilina se absorbe más pobremente -- cuando se administra oralmente y dura menos tiempo circulando en el organismo por su rápida eliminación renal. La cloxacilina se absorbe mejor por la vía oral; alcanza niveles hemáticos del doble de los obtenidos con la oxacilina y su eliminación renal es poco más lenta que con esta última. La dicloxacilina se absorbe mejor que la cloxacilina cuando se administra por vía oral. Los niveles hemáticos obtenidos son el doble de los logrados con la cloxacilina y cuatro veces mayores que los alcanzados con la oxacilina. Su eliminación es más lenta que la de la oxacilina y la cloxacilina.

La flucloxacilina tiene la misma actividad antibacteriana que la cloxacilina, pero sus niveles hemáticos son del doble es decir son comparables con los alcanzados con la dicloxacilina.

Cuando se administran intramuscularmente estos antibióticos alcanzan niveles hemáticos similares, pero se eliminan en diferentes tiempos como se mencionó antes. El uso de estas penicilinas resistentes a la penicilinasa del estafilococo debe ser limitado a casos en los que se sospecha o preferible-

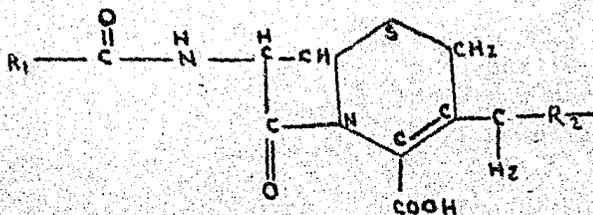
mente se tiene la confirmación de que existe una infección - por este germen. La razón por la que se hace esta indicación - es más bien de salud pública que de medicina. El uso indiscriminado de antibióticos de espectro especial lleva la selección de cepas resistentes a él con rapidez.

B).- CEPALOSPORINAS.

La investigación de las cefalosporinas se inició con el aislamiento de una cepa de *Cephalosporium acremonium* proveniente de la desembocadura de las aguas negras en la costa de Cerdeña. Este moho es el responsable de la producción de diversos antibióticos, principalmente cefalosporina C, que es el punto de partida para la elaboración de las cefalosporinas actuales.

También se encontró que la cefalosporina C, tenía un núcleo similar al de las penicilinas, pero con un anillo betalactandihidrotiazina en lugar del anillo betalactamiazolidina de las penicilinas. El núcleo de las penicilinas es el ácido 6 amino penicilánico y el núcleo de las cefalosporinas es el ácido 7 amino cefalosporánico y se han preparado una serie de

compuestos añadiendo diferentes cadenas laterales, como sucedió en el caso de las penicilinas. Las cefalosporinas tienen pesos moleculares de 400-500. Son de color crema, libremente solubles en agua además de ser relativamente estables a los cambios de pH y temperatura. Varían en resistencia a las betalactamasas (penicilinasas y cefalosporinasas).



Todas las cefalosporinas son bactericidas y tienen el mismo espectro antibacteriano; son eficaces contra la mayor parte de microorganismos grampositivos y contra un gran número de gramnegativos (*E. coli* y *Proteus mirabilis*). Hay resistencia cruzada extensa entre las cefalosporinas y las penicilinas resistentes a las betalactamasas.

Su actividad bactericida esta dada por el bloqueo en la transpeptidación terminal de los mucopéptidos de la pared celular en una forma análoga a la acción de las penicilinas.

La mayoría de las cefalosporinas se distribuyen ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, pero la concentración en el SNC y el líquido cefalorraquídeo es mínima. Con estas drogas hay riesgo de alergia y hay reacción cruzada entre ellas y algunos pacientes sensibilizados a las penicilinas. De hecho existe sensibilidad cruzada entre estos dos grupos de antibióticos y, por lo tanto, los pacientes alérgicos a la penicilina no deben recibir cefalosporinas y viceversa. También, las cefalosporinas pueden producir una hemólisis aumentada de los eritrocitos.

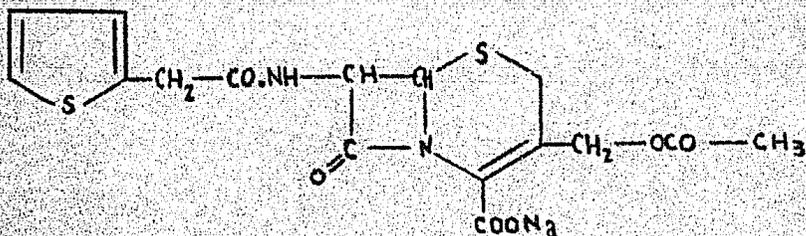
Ocasionalmente, se ha presentado daño renal con alguna de estas drogas, así como dolor local y necrosis en el sitio de la inyección.

CEFALOTINA.

La primera cefalosporina de importancia terapéutica es la cefalotina. Es un antibiótico de amplio espectro bacteri-

cida que incluye al estafilococo productor de penicilinasa. La dosis media para adultos es de 4 g. al día y debe administrarse un gramo cada 6 horas, pero desafortunadamente su aplicación intramuscular es sumamente dolorosa lo que hace muy difícil mantener el tratamiento. La aplicación endovenosa o por venoclisis ocasiona flebitis y tromboflebitis que es un gran inconveniente de esta droga. En casos severos se han administrado hasta 12 g. diarios.

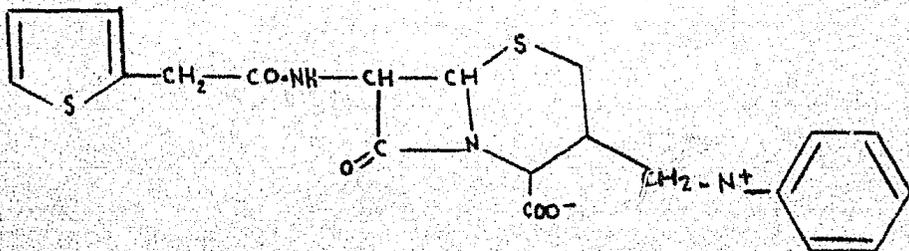
La dosis media de 4 g. al día es muy elevada si se compara con la de otras cefalosporinas, y esto se debe a que la cefalotina se inactiva en el hígado.



CEFALORIDINA.

La cefaloridina tiene la misma actividad antimicrobiana que la cefalotina y la ventaja de no presentar dolor al in -

yectarse y no sufrir transformaciones metabólicas en el organismo, por lo tanto, la dosis media para adultos, es de 1g. cada 12 horas. La cefaloridina cuando se administra a dosis mayores de 4 g. al día en adultos produce nefrotoxicidad y en pacientes con insuficiencia renal este problema aparece con dosis menores.



CEFAZOLINA.

Es una cefalosporina semisintética de amplio espectro de acción bactericida para administración parenteral. Alcanza niveles elevados en sangre que se mantienen hasta 10 horas. No sufre transformaciones metabólicas en el organismo y se excreta con la orina conservando su actividad antibiótica. Las concentraciones tisulares son mayores en riñones, hígado y pulmones. La cefazolina actúa contra estafilococos productores y no

productores de penicilinas, estreptococos beta hemolíticos, neumococos y clostridias. Entre los gérmenes gramnegativos es activa contra gonococo, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Salmonella typhi y Shigella.

Comparativamente con la cefalotina, la cefazolina alcanza mayores concentraciones hemáticas y tisulares, no se inactiva en el hígado, se administra cada 12 horas es mejor tolerada por la vía endovenosa como por la vía intramuscular, tiene mucha mayor actividad antibacteriana frente a gramnegativos y no produce nefrotoxicidad.

La cefazolina está indicada en: infecciones respiratorias, infecciones de la piel y los tejidos blandos, infecciones genitourinarias y otras infecciones como la colaginitis, colecistitis, septicemia, peritonitis, osteomielitis etc.

La dosis media es de 30 a 40 mg/kg/día repartida en dos aplicaciones. En infecciones graves que ponen en peligro la vida pueden administrarse 100 mg/kg/día. Cuando se requiera de esta dosis alta es preferible la vía intravenosa en infusión gota a gota.

CEFALEXINA.

La cefalexina es un antibiótico de amplio espectro y acción bactericida del grupo de las cefalosporinas, pero de administración oral. Es resistente a la penicilinasa estafilocócica y las concentraciones mínimas contra estafilococos productores de penicilinasa y no productores de penicilinasa son muy semejantes.

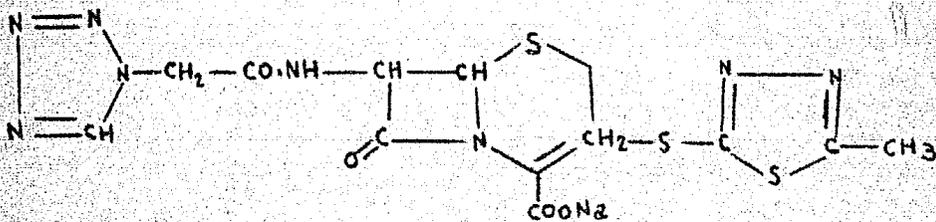
Es activa contra *Streptococcus haemolyticus*, *Diplococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* y *Corynebacterium diphtheriae*. Cocos gramnegativos especialmente *N. gonorrhoeae* y bacilos gramnegativos comunes, tales como *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y varias cepas de *Haemophilus influenzae*.

La absorción de la cefalexina desde el tracto intestinal es rápida y prácticamente total en el hombre. Las concentraciones séricas alcanzan su máximo una hora después de su administración oral cuando se da después de un alimento ligero y cuando se administra después de un alimento abundante, las concentraciones máximas se obtienen a las dos horas. La cefalexina es estable en el organismo y se excreta con la orina conservando toda su actividad antibiótica y recuperándose en 24

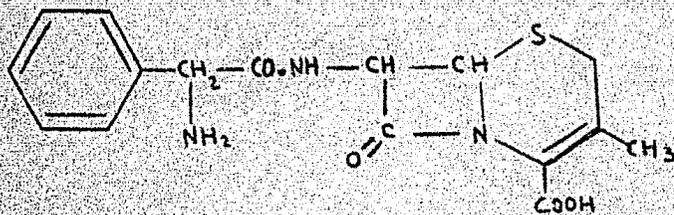
horas del 80% al 100% de las dosis administradas. Las concentraciones mayores en orina se alcanzan entre 1 y 6 horas después de su administración; tiempo durante el cual se ha recuperado casi la totalidad del antibiótico. Las pruebas de toxicidad han mostrado que la cefalexina es un antibiótico virtualmente atóxico.

Su rápida absorción oral y sus elevadas concentraciones en suero, tejidos y orina, hacen de la cefalexina el antibiótico de elección en un gran número de situaciones clínicas, tales como infecciones del aparato genitourinario, infecciones de las vías respiratorias bajas como neumonía, bronconeumonía, infecciones postoperatorias en cirugías de tórax, bronquitis y bronquiectasias. En infecciones de las vías respiratorias superiores como la amigdalitis bacteriana y faringitis, otitis media y externa, sinusitis y otras infecciones de oído, nariz y garganta. También las infecciones de la piel y tejido subcutáneo, como heridas infectadas, furunculosis, erisipela, celulitis, abscesos, linfangitis, piodermis así como infecciones de los huesos y las articulaciones, incluyendo osteomielitis y artritis séptica.

La dosis media de cefalexina para adultos es de 500 mg -
cada 6 horas y para niños de 50 mg/kg/día.



CEFAZOLINA.



CEFALEXINA.

CAPITULO VII.

MACROLIDOS Y LINCOMICINAS.

A).- QUIMICA.

Se han aislado numerosos antibióticos con estructura de -- anillo lactona macrocíclica a partir de varios actinomicetos del suelo y tres, primordialmente eritromicina, esparmicina y -- oleandomicina han demostrado ser eficaces en enfermedades del humano. Todos son compuestos complejos de más de 700, con la -- característica de contener azúcares que contienen nitrógeno.

Son bases débiles y son muy poco solubles en agua, forman -- ésteres, algunos de los cuales se absorben mejor en el aparato digestivo, pero pueden ser más tóxicos.

B).- ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA.

Los macrólidos son antibióticos de espectro estrecho, muy -- semejante al de las penicilinas naturales. Son efectivos con -- tra la mayoría de las bacterias grampositivas. En particular -- se les ha encontrado utilidad en el manejo de infecciones por estafilococo productor de penicilinas. Desafortunadamente es -- te germen desarrolla resistencia a los macrólidos con gran -- rapidez y dicha es cruzada para todos ellos incluyendo a la --

lincomicina y clindamicina, a pesar de su estructura química - diferente.

El mecanismo de acción antibacteriano de estos antibióti - cos consiste en la inhibición de la síntesis de proteínas.

C).- FARMACOCINETICA.

Todos los macrólidos se absorben en el aparato digestivo, - pero en la forma de bases libres son inactivados por los áci - dos gástricos. Esta desventaja puede ser superada mediante el uso de cápsulas de gelatina o tabletas con cubierta entérica.

Se obtiene mejor absorción con el uso de ésteres y se ha - recomendado el propionil lauril sulfato de eritromicina (esto - lato de eritromicina) para dicho fin. La administración paren - teral es difícil para este grupo de antibióticos debido a su mala solubilidad. Los macrólidos se hallan ampliamente distri - buidos en los tejidos y ahí permanecen por tiempo después que las cifras sanguíneas ya no son identificables. Se concentran en el hígado, bazo y pulmones. La excreción es fundamentalmente a través de la bilis, la cual puede contener mil veces la con - centración de la sangre. La dosis recuperable en la orina es -

de alrededor del 5 al 15%.

D).- TOXICIDAD.

Los macrólidos administrados como bases libres son de muy baja toxicidad aparte de trastornos digestivos. Sin embargo, - con los ésteres, se ha descrito ictericia y daño hepático asociado con eosinofilia. Esta complicación parece ser muy rara a menos que el tratamiento se continúe por 14 días o más. Todos los pacientes observados se recuperaron. Es incierta la causa del daño, pero se ha sugerido que constituye un fenómeno de - hipersensibilidad. Las manifestaciones alérgicas son muy raras con la base eritromicina, pero las erupciones cutáneas ocurren en aproximadamente 0.5% de los pacientes tratados con éster - propiónico

E).- ERITROMICINA.

Es el prototipo de los macrólidos, fue obtenido en 1952 de *Streptomyces erythreus*. Presenta un espectro estrecho, con actividad sobre estafilococo y bacterias sensibles a la penicilina G, lo que resulta una buena alternativa para tratar diversas infecciones en pacientes hipersensibles a la penicilina.

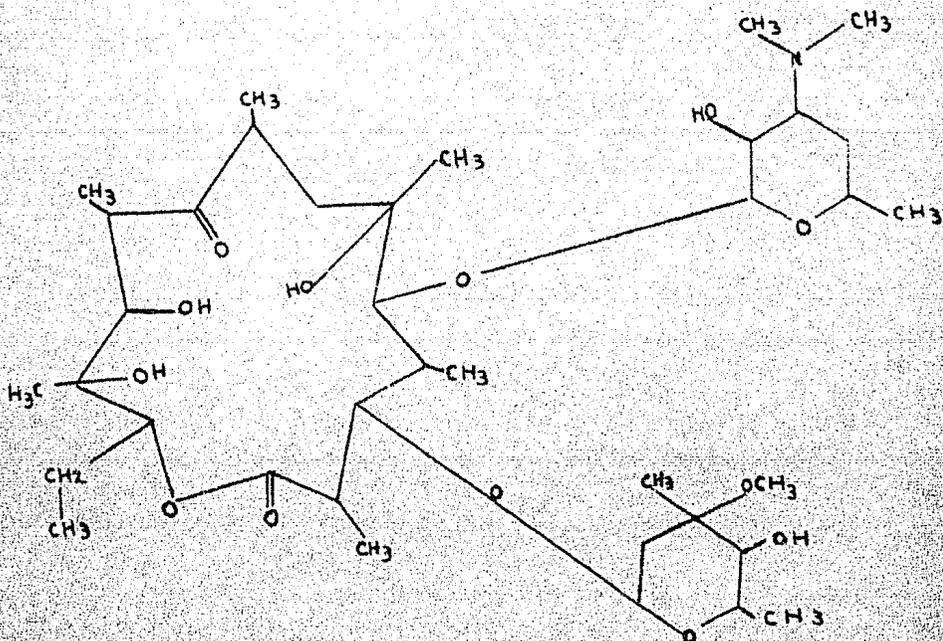
La eritromicina es bacteriostática o bactericida, dependiendo

do de la dosis y la infección. Usualmente en las infecciones dentales, dosis bajas son bacteriostáticas y dosis altas bactericidas, pero tiene acción principalmente bacteriostática. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de proteínas en la porción ribosomal 50S.

La eritromicina se difunde muy rápidamente en el cuerpo, y todos los tejidos excepto el cerebro la contienen en más altas concentraciones que las del plasma. Al igual que la penicilina, pasa hacia el líquido cefalorraquídeo en pacientes con meningitis. Este antibiótico se concentra en la bilis, orina y heces. Aunque los riñones tienen gran importancia en la eliminación de esta droga en el cuerpo, los mecanismos no renales son más importantes. Se puede encontrar una gran cantidad de este fármaco en la bilis y sólo un 15% en la orina. Durante la preñez, la eritromicina atraviesa la barrera placentaria, pero no daña el feto.

Como se dijo antes, la hepatitis colestática se ha asociado con el uso en forma de estolato. Los síntomas de esta alteración incluyen náusea, vómito y dolor abdominal seguido de ictericia, fiebre y una alteración de los leucocitos.

Dosificación; adultos 1 a 2 gramos al día divididos en 3 ó 4 tomas. Niños 30 a 50 mg/Kg/día divididos en 3 ó 4 tomas.



F).- LINCOMICINAS.

Aunque químicamente diferentes a los miembros del grupo de los macrólidos, la lincomicina y la clindamicina deben ser relacionados con ellos, ya que no sólo comparten el mismo espectro y campo de actividad, sino también el patrón de resistencia cruzada bacteriana con ellos.

La fuente de esta droga es el *Streptomyces Lincolnensis* hallado en una muestra de suelo en Lincoln, Nebraska. Se encuentra disponible como monohidrato del clorhidrato de lincomicina. Su espectro antimicrobiano es semejante al de la eritromicina y su empleo debería reservarse para pacientes que no pueden ser tratados con penicilina. No es inactivada por la penicilinasa estafilocócica y aunque en dosis bajas es bacteriostática con concentraciones 4 a 8 veces mayores es bactericida.

Su sitio de acción es sobre la síntesis proteica y no sobre la pared celular. La lincomicina parece tener ciertas ventajas sobre este grupo de antibióticos ya que es muy difusible entre los tejidos y hueso, donde puede ser concentrada. Debido a este factor, es particularmente útil en el tratamiento de la osteomielitis incluyendo el hueso alveolar.

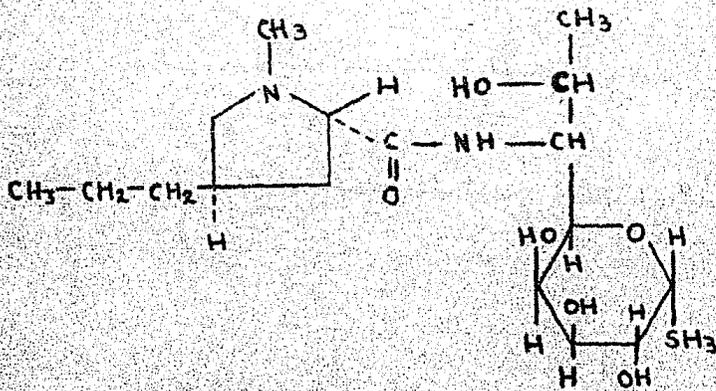
La lincomicina se absorbe sólo parcialmente en el sistema gastrointestinal y su eliminación se presenta en las heces, orina y bilis, siendo la vía biliar la más importante. Como se dijo antes se distribuye ampliamente en los tejidos corporales y penetra en la barrera placentaria. Hasta la fecha no se han observado efectos nocivos sobre el feto.

Cuando se administra por vía oral los efectos colaterales más importantes son sobre el aparato digestivo (vómito, náusea pero particularmente diarrea, la cual puede ser tan intensa que tenga que suspenderse la droga) sin embargo, un problema más grave es el desarrollo de una colitis hemorrágica intensa, la cual ha sido algunas veces fatal. Por tanto, se deben hacer algunas consideraciones importantes al utilizar esta droga.

La dosis por vía oral es de 500mg cada 6 a 8 horas entre alimentos; por vía intramuscular 0.6 - 1.2 g en dosis en 24 horas, o vía intravenosa 600mg en solución cada 8 - 12 horas.

La clindamicina es una modificación de la lincomicina, siendo el 7-cloro-7-desoxiderivado. Es bien absorbida por la vía oral y las cifras séricas son menos afectadas por el alimento

que la lincomicina. La dosis es de 150 a 450mg/6 horas. La ex -
 creción es al parecer sólo por las heces, algo en la orina y -
 algo en bilis. Los efectos tóxicos son similares a los de la -
 lincomicina; la diarrea es menos frecuente e intensa, pero las
 erupciones cutáneas son comunes. El espectro de actividad es --
 igual al de la droga progenitora.



ERITROMICINA

CAPITULO VIII.

TETRACICLINAS.

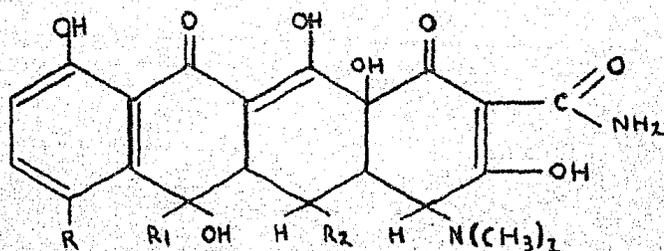
A).- DESCUBRIMIENTO Y QUIMICA.

Las primeras tetraciclinas descubiertas fueron aisladas de mohos del suelo. La primera tetraciclina fue investigada por Duggar en 1948 y se obtuvo a partir del *Streptomyces aureofaciens*, llamado así por el color amarillo oro de sus colonias en los medios de cultivo. Este medicamento recibió el nombre de aureomicina. En 1950 se aisló otro antibiótico estrechamente relacionado con la aureomicina, la Terramicina, que fue aislada de un cultivo de *Streptomyces rimosus*. Dos años después se determina su estructura química y se halló que eran compuestos tetracíclicos afines derivados de la naftacenocarbamida, que sólo variaban en cuanto a la presencia de un átomo de Cl en uno de ellos y un átomo de OH en el otro. Por lo tanto, los antibióticos fueron rebautizados como clorotetraciclina y oxitetraciclina. En 1953 se obtiene una tercera tetraciclina por deshalogenación catalítica de la clorotetraciclina. Posteriormente este mismo antibiótico pudo obtenerse directamente por fermentación empleando el *Streptomyces viridifaciens*.

Estas tres primeras tetraciclinas son compuestos anfóteros

cristalinos de color amarillo y muy poco solubles en agua. Se expenden como la sal clorhidrato, en cuya forma son solubles en agua alrededor de 70%, pero las soluciones son muy ácidas.

Todas las tetraciclinas poseen la estructura básica que se muestra enseguida.



	R	R1	R2	
Clorotetraciclina	-Cl	-CH ₃	-H	
Oxitetraciclina	-H	-CH ₃	-OH	
Tetraciclina	-H	-CH ₃	-H	
Demeclociclina	-Cl	-H	-H	
Metaciclina	-H	-CH ₂ [*]	-OH	* No hay -OH en
Doxiciclina	-H	-CH ₃ [*]	-OH	la posición 6.
Minociclina	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	

B).- ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA.

Las tetraciclinas tienen el espectro más amplio de actividad antimicrobiana de cualesquiera de los antibióticos conocidos. En concentraciones obtenibles en el cuerpo son solamente bacteriostáticas para grampositivas y gramnegativas otros organismos sensibles son espiroquetas, actinomyces y rickettsiae. Las tetraciclinas son drogas que por su acción bacteriostática retardan la multiplicación de las bacterias susceptibles inhibiendo su síntesis proteica. Dado que todas tienen el mismo efecto y mecanismo de acción, la resistencia a una implica resistencia a todas las demás.

Todas las tetraciclinas pueden bloquear el efecto bactericida de la penicilina (la penicilina es más efectiva sobre la multiplicación y crecimiento de las bacterias en tanto que -- las tetraciclinas ejercen su efecto volviendo lenta la velocidad de crecimiento bacteriano y la multiplicación) por lo tanto, la administración concomitante de estas drogas está contraindicada.

C).- FARMACOCINETICA.

Todas las tetraciclinas se absorben en el sistema gastrointestinal, pero su absorción no es completa. Dos factores limitan su absorción: primero, las soluciones muy ácidas formadas por los clorhidratos tienden a precipitar en medio neutro o alcalino, y segundo las tetraciclinas se combinan con iones bivalentes tales como calcio, aluminio, magnesio y hierro cuando ya no son absorbidos. Se ha observado esta interacción con productos lácteos y antiácidos debido a su contenido en calcio.

Las tetraciclinas se unen al calcio en el sistema gastrointestinal y no pueden ser absorbidas, de tal forma que sólo mínimos beneficios terapéuticos pueden esperarse. Por lo tanto, debe indicarse a los pacientes que se abstengan de estos productos por lo menos 1 1/2 horas antes o después de la administración de esta medicación por vía oral.

La administración parenteral está complicada por la acidez de las soluciones de los clorhidratos de las 3 tetraciclinas progenitoras, pero soluciones amortiguadas, se pueden administrar intramuscular o intravenosamente. Aunque no se recomienda este método de administración excepto en forma temporal, si el

paciente está vomitando. Estos medicamentos se distribuyen ampliamente como ocurre con el líquido del espacio subgingival, pero los valores en el SNC y LCR sólo representan 3 a 10% de los valores séricos. También pueden pasar a través de la placenta y se encuentran en pequeñas cantidades en la leche de las madres en lactancia. Tienen afinidad por tejidos como el hepático, tumoral, óseo y dental, por lo que se encuentran en ellos en altas concentraciones. Las tetraciclinas se excretan principalmente por los riñones y pueden ser recuperadas en la orina en su forma activa, y la excreción y reabsorción biliares son considerables.

D).- TOXICIDAD.

Los trastornos gastrointestinales constituyen un problema común en la terapéutica con tetraciclinas. Esto es debido en parte al efecto sobre la flora intestinal normal. La superinfección con *Candida* es frecuente y esto puede estar asociado con síntomas orales y también con prurito anal y vulvar. Otro problema desde el punto de vista odontológico consiste en que las tetraciclinas se depositan en zonas de calcificación ósea y en dientes provocando el manchado de los mismos, si son admi

nistradas durante los primeros meses de vida.No sólo es afectada la primera dentición,sino también el germen dental del - cual provienen los dientes del adulto.El manchado es antiestético,pero más grave es la tendencia a la caries.Los huesos, - particularmente los huesos largos muestran inhibición de crecimiento durante el periodo de administración.Estos efectos - son producidos ya sea que se trate a la embarazada o al niño después del parto..

La lesión hepática se observa frecuentemente cuando se administran altas dosis por vía oral o parenteral.Se han reportado varios casos de ictericia, fiebre, trastornos electrolíticos y muerte en embarazadas que fueron tratadas de pielitis, con tetraciclinas.Estos problemas son más frecuentes si se tienen - antecedentes de insuficiencia renal.

El síndrome de Fanconi se ha asociado con el uso de tetraciclinas vencidas o degradadas que se transforman en epímeros (epianhidrotetraciclinas) que dan origen a una lesión renal - caracterizada por glucosuria, proteinuria y aminoaciduria.Casos de fotosensibilidad han sido reportados con el uso de medicamentos de este grupo especialmente con; la oxitetraciclina

clorotetraciclina y la minociclina.

E).- DOSIS.

Las dosis por vía oral de las tetraciclinas varía según la naturaleza y la gravedad de la infección. Para la tetraciclina oxitetraciclina y clorotetraciclina es, en los adultos, de 1 a 2 gramos diarios. La dosis recomendada de demeclociclina es algo menor, desde 150mg cada 6 horas en las infecciones moderadas - hasta 300mg cada 6 horas cuando la infección es más grave. Las dosis para niños se calculan según el peso corporal. La dosis bucal para la metaciclina en adultos es de 150mg cada 6 horas o 300mg cada 12 horas; para los niños es de 10/mg/Kg por día - divididos en tres partes iguales, que se dan una cada hora. La dosis de doxiciclina para adultos es de 100mg cada 12 horas, - durante las primeras 24 horas y después 100mg una vez al día o dos dosis diarias cuando la infección es grave. Los niños recibirán de 4 a 5mg/Kg por día, divididos en dos dosis iguales, que se dan con 12 horas de intervalo en el primer día y des - pués se sigue con una sola dosis diaria de 2.5mg/Kg por día - en las infecciones graves se sigue administrando esta dosis - cada 12 horas. La dosis de minociclina para adultos es de 200 mg inicialmente, seguida de 100mg cada 12 horas; para niños la

dosis es de 4mg/Kg inicialmente, seguida por 2mg/Kg cada 12 -
horas.

CAPITULO IX.

SULFONAMIDAS.

A).- DESCUBRIMIENTO Y QUIMICA.

La primera sulfonamida fue sintetizada en 1908 como para - aminobencenosulfamida, aunque no se utilizó como un agente antibacteriano hasta 1936. Desde entonces se han sintetizado muchas, aunque son efectivas en algunas infecciones de origen dental, los antibióticos son más efectivos y seguros.

Por tanto, las sulfonamidas están indicadas en aquellas infecciones de origen dental donde no se pueden utilizar antibióticos. Las sulfonamidas están contraindicadas para aplicación tópica a la mucosa oral, debido a que son altamente alérgicas.

Las sulfonamidas son polvos cristalinos de color blanco o amarillo-blancuzco, inodoros, insípidos o levemente amargos. La mayoría de las sulfonamidas son poco solubles en agua u orina a menos que el pH sea de 8 o más. La sulfacetamida, sulfamidina, sulfafurazol y sulfametizol y sus derivados acetilados son más solubles que otras sulfonamidas en orina con pH neutro o levemente ácido (pH 6).

B).- ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA Y MECANISMO DE ACCION.

Las sulfonamidas tienen una amplia gama de actividad antibacteriana, pero en relación de peso a peso son menos activas que la mayor parte de los antibióticos y nunca son bactericidas estando solas. Todas tienen el mismo espectro antibacteriano. Las diferencias entre ellas se deben únicamente a su velocidad de absorción, difusión y excreción por el riñón. Las sulfonamidas son eficaces en contra de todos los cocos grampositivos y gramnegativos, así como en contra de muchos bacilos gramnegativos, particularmente *E. coli* y *Shigella*. No tienen acción alguna sobre los géneros *Salmonella* y *Proteus*, ni sobre los bacilos grampositivos. Vale la pena mencionar que los cocos, como el estreptococo y el estafilococo son relativamente resistentes a las sulfonamidas, mientras que el meningococo es extraordinariamente susceptible.

Las sulfonamidas son antagonizadas "IN VIVO" por el pus y tejido necrótico e "IN VITRO" por los aminoácidos, particularmente por la metionina. Su acción antibacteriana es inhibida por completo por cantidades muy pequeñas de PABA. Este compuesto está estructuralmente relacionado con las sulfanilidas y ac-

tualmente se sabe que éstas actúan compitiendo con el PABA - bloqueando así la síntesis de ácido dihidrofólico bacteriano.

C).- FARMACOCINETICA.

Las sulfonamidas usualmente se dan por la vía oral. Son rápidamente absorbidas en el estómago e intestino delgado y -- distribuidas ampliamente en los tejidos y líquidos corporales (incluyendo el SNC y LCR), la placenta y el feto. Por sus propiedades farmacológicas se pueden dividir en los siguientes grupos.

I.- ABSORCION Y ELIMINACION RAPIDA: Estas son el sulfatiazol y sulfisoxazol. Se usan en dosis diarias de 4 a 8g. en pacientes adultos y de 100 mg/Kg en niños. El sulfatiazol se usa poco en la actualidad por ser relativamente tóxico. El sulfisoxazol sí se usa, particularmente en las infecciones urinarias, pues su eliminación es rápida y da altas concentraciones en orina.

2.- ABSORCION RAPIDA Y ELIMINACION INTERMEDIA: Estos medicamentos se usan para el tratamiento de infecciones sistémicas, pues con ellas se logra la máxima concentración hemática.

A este grupo pertenecen la sulfadiazina, la sulfamerazina,

la sulfametazina y el sulfametoxazol. La dosis habitual de estas sulfonamidas es de 4 a 6g. diarios en adultos y de 100mg /Kg día en niños. Actualmente se usan preferentemente en combinaciones de varias sulfonamidas, pues así se disminuye la posibilidad de que se saturen en el plasma y cristalicen en el riñón.

3.- ABSORCION RAPIDA Y ELIMINACION LENTA: Estas son la sulfametoxina y la sulfametoxipiridazina. Su lenta excreción permite que se administren una sola vez al día, en una dosis total de 1g. el primer día y 0.5g. los subsiguientes. Por esta razón son particularmente útiles en tratamientos prolongados o en profilaxis sostenida.

4.- ABSORCION LENTA E INCOMPLETA: La sulfaguánidina, el ftalilsulfatiazol, el succinilsulfatiazol y el formosulfatiazol se absorben muy mal a partir del tubo digestivo. Por esta razón se usaron mucho en el tratamiento de las diarreas infecciosas agudas. En la actualidad ya no se acepta esta indicación, puesto que es posible que los antimicrobianos no tengan acción alguna en las infecciones intestinales sin componente sistémico.

Las sulfonamidas se distribuyen bien en los tejidos y comparadas con los antibióticos, con gran facilidad alcanzan el LCR. La concentración obtenida en el LCR varía con las diferentes sulfonamidas y está inversamente relacionada al grado de enlace plasmático.

Las sulfonamidas se excretan en orina, parte sin transformar y parte como el derivado acetilado (el cual es relativamente inactivo), pero queda suficiente sulfonamida activa para el tratamiento efectivo de las infecciones de las vías urinarias.

D).- TOXICIDAD.

Un gran número de reacciones tóxicas están asociadas con la terapéutica sulfonamídica; el más común son reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes se pueden detectar como urticaria, prurito, dermatitis febril y fotosensibilización. Las reacciones alérgicas menos frecuentes son el síndrome de Stevens Johnson, eritema nudoso y dermatitis exfoliativa. La sensibilidad hacia una sulfa generalmente indica sensibilidad a todas las sulfonamidas.

Otros efectos colaterales incluyen náusea, vómito, diarrea, cefalea, vértigo, tinitus y depresión mental. La terapéutica con

sulfonamidas puede ocasionar efectos tóxicos en el sistema -
urinario debido a la formación de cristales de sulfonamida -
en la orina. Es importante un volumen urinario adecuado para
disminuir este efecto. También debido a que algunas sulfonami
das no son solubles en medio alcalino, se administran agentes
como bicarbonato de sodio junto con la terapéutica para ha -
cer a la orina más alcalina.

El daño a la médula ósea es una complicación rara pero gra
ve de la terapéutica con sulfonamidas. La mayoría de las auto
ridades aceptan que el riesgo está muy aumentado con una do
sis total superior a 25-30g. en un solo curso de tratamiento
o por tratamientos repetidos.

E).- TRIMETOPRIM.

El trimetoprim es la diaminotrimetoxibencilpirimidina y -
se usa como antimicrobiano con un amplio espectro. Representa
un ejemplo de interferencia con las vías sintéticas metabóli
cas bacterianas en la tradición de las sulfonamidas, ya que -
actúa en un sitio diferente en el ciclo del folato. Las sulfo
namidas bloquean la síntesis de ácido dihidrofólico, mientras
que el trimetoprim interfiere con la conversión subsiguiente

a ácido tetrahidrofólico. Debe entenderse que la combinación de ambas sustancias será sinérgica y que las preparaciones disponibles contienen ambas. Mientras que las sulfonamidas solas son bacteriostáticas, esta combinación es bactericida. Por lo tanto, representa un competidor importante con los antibióticos de amplio espectro, los cuales a dosis terapéuticas son generalmente bacteriostáticos.

La absorción por la vía oral es rápida y las drogas escogidas para formar esta combinación se seleccionaron porque se absorben y excretan a la misma velocidad, de manera que la relación de ambas se mantiene constante. Por esta razón fue el sulfametoxazol la sulfonamida elegida. Se obtienen cifras sanguíneas satisfactorias en menos de una hora, con concentración máxima entre las 2 y 4 horas a partir de una sola dosis persistiendo hasta 7 horas, con cantidades detectables a las 24 horas.

Las concentraciones en los tejidos son mayores que las cifras en plasma, especialmente en pulmones y riñones. Los valores en las secreciones también exceden a las cifras del plasma, la concentración en la secreción prostática es el doble o triple que la del plasma.

La excreción es principalmente por orina, 40-50% aparece en 24 horas con una ingestión normal de líquidos. Se vigilará esta combinación de trimetoprim y sulfametoxazol; debe ser vigilada en cuanto a cristaluria y cambios hemáticos debidos a las sulfonamidas. Puesto que ambas drogas son sinergistas en sus efectos terapéuticos, podría interpretarse que sus efectos tóxicos también se incrementarían. Se han confirmado algunos pacientes con discrasias sanguíneas que fueron tratados con esta combinación. Se aconseja precaución en pacientes con padecimientos hemáticos o cualquier evidencia de disfunción renal.

Los mejores resultados se obtienen contra los organismos gramnegativos, particularmente aquellos que causan infecciones urinarias, pero muchos estreptococos y estafilococos también son destruidos. La combinación es útil en las infecciones torácicas y bacteremia por gramnegativos y los únicos organismos completamente resistentes parecen ser hasta la fecha *Pseudomona aureoginosa*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Treponema pallidum*

ANTIMICOTICOS.

Hasta hace poco, las infecciones por hongos ya fueran superficiales o generalizadas no habían podido ser tratadas satisfactoriamente en comparación con las infecciones producidas por bacterias. De hecho, la remoción de las bacterias mediante antibióticos ha sido seguida por el crecimiento excesivo de este grupo de organismos de los cuales *Candida albicans* es el más comúnmente observado. Se ha dependido de la aplicación local de antisépticos tales como los derivados de la anilina para el tratamiento de las micosis. Una gama limitada de antibióticos tienen actividad antimicótica, los principales de éstos son la griseofulvina, anfotericina B, nistatina y candidicina.

A).- NISTATINA.

La nistatina fue aislada en 1951 de un actinomiceto del suelo *Streptomyces noursei*. Tiene una estructura de tetraeno aún no bien dilucidada es muy poco soluble en agua, pero es soluble en los disolventes grasos.

La nistatina inhibe el crecimiento de la mayor parte de los hongos y es particularmente activa contra *Candida albicans*.

es inactiva contra bacterias. Se absorbe poco la droga en el aparato digestivo, pero no es inactivada. Aún cuando se administra por vía parenteral, la mayoría del medicamento permanece en el sitio de la inyección y poco o nada puede demostrarse en sangre.

Como podría esperarse por la poca solubilidad y escasa difusión, la nistatina tiene toxicidad muy baja y no se han descrito efectos colaterales. La nistatina es muy eficaz en el tratamiento local de candidiasis en cualquier parte del aparato digestivo desde la boca hasta el ano. También puede emplearse en asociación con antibióticos de amplio espectro para evitar la infección micótica del aparato digestivo. Es mucho menos efectiva en el tratamiento de la infección generalizada debido a la dificultad de obtener cifras adecuadas en sangre.

B).- ANFOTERICINA B.

Este antimicótico también proviene de un actinomiceto del suelo *Streptomyces nodosus*. Es un heptano de estructura desconocido, insoluble en el agua, pero forma sales que son lo suficientemente solubles para fines terapéuticos. La anfotericina B tiene espectro similar al espectro de la nistatina, pero es

más activo que este último contra los hongos similares a las levaduras.

Pequeñas cantidades son absorbidas en el aparato digestivo para que la droga alcance cifras adecuadas en sangre debe ser administrada por vía IV. Cuando se administra por esta vía, las cifras en sangre se alcanzan con rapidez y se mantienen, de manera que a las 24 horas, todavía se tiene la mitad de la cifra de concentración. Sólo una pequeña fracción de la dosis aparece en la orina. Muy poco llega al LCR.

Son habituales los efectos colaterales intensos. Estos incluyen fiebre, náusea, daño renal, anemia y trastorno electrolítico. Sólo se empleará la anfotericina B en enfermedades por hongos que pongan en peligro la vida tales como coccidiomycosis, histoplasmosis, meningitis criptocócica y el raro padecimiento de candidiasis generalizada. Para dichas infecciones, el tratamiento debe consistir en inyecciones intravenosas cada tercer día en dosis pequeñas (por ejemplo 1-10 mg) al principio aumentando posteriormente a un máximo de 1 mg/Kg. La dosis deberá administrarse en un gran volumen de solución de glucosa al 5% administrada durante 6 horas. La dosis total no deberá exceder de 3g.

CONCLUSION.

La observación de los principios esbozados en este trabajo asegurará un uso más apropiado de los medicamentos antimicrobianos y reducirá al mínimo los inconvenientes resultantes de su abuso. De tal manera que el Cirujano Dentista estará en posibilidad de:

- 1-. Discriminar la multiplicidad de nombres comerciales - que existen para un mismo antibiótico, así como las ventajas que los fabricantes atribuyen a sus productos.
- 2-. Elegir (con conocimiento de causa) el antibiótico que se ajuste a una situación clínica específica.
- 3-. Familiarizarse con un grupo reducido y confiable de estas drogas con la seguridad de obtener excelentes resultados.
- 4-. Controlar y reducir al mínimo los peligros de su empleo.

Por todo lo anterior considero que el Cirujano Dentista tiene la oportunidad de echar mano de una de las posibilidades terapéuticas más seguras, pero de la que más se ha abusado.

BIBLIOGRAFIA.

- Goodman y Gilman. BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA.
ED. Interamericana, México, 1978 pp. 954-III5
- Meyers y Jawetz. FARMACOLOGIA CLINICA. 4a. Ed.
ED. El Manual Moderno, México, 1980 pp. 602-622
- Ciancio Bourgault. FARMACOLOGIA CLINICA PARA ODONTOLOGOS.
ED. El Manual Moderno, México, 1982, pp. 41-59
- Carlos E. Biro. TERAPEUTICA ANTIMICROBIANA. 7a. Ed.
ED. Diógenes, México, 1980 pp. 14-35
- Hughes Stewart. TRATAMIENTO CONCISO CON ANTIBIOTICOS.
ED. El Manual Moderno, México, 1980 pp. 31-42
- Paul None. TERAPIA CON ANTIBIOTICOS.
Ediciones P.L.M. México, 1982 pp. 65-78
- Dunn Booth. FARMACOLOGIA, ANALGESIA, TECNICAS DE ESTERILIZACION Y CIRUGIA BUCAL EN LA PRACTICA DENTAL.
ED. El Manual Moderno, México, 1980 pp. 20-35
- Edward Frankel. "DNA" EL PROCESO DE LA VIDA. 12a. Ed.
Siglo XXI Editores. México, 1982 pp. 85-107
- Jawetz Melnick. MICROBIOLOGIA MEDICA. 9a. Ed.
ED. El Manual Moderno, México, 1981 pp. 101-157