



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

ANTIMICROBIANOS APLICACION CLINICA  
EN ODONTOESTOMATOLOGIA

TESIS

Que para obtener el Título de  
CIRUJANO DENTISTA

presenta

LYDIA QUINTANA VILLAR

MEXICO, D. F.

1983



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION.....	1
HISTORIA DE LOS ANTIBIOTICOS.....	3
CONCEPTOS GENERALES.....	8
MECANISMOS DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS.....	12
LAS RESISTENCIAS Y MUTANTES BACTERIANAS FRENTE A LOS ANTIBIOTICOS.....	22
CLASIFICACION DE ANTIMICROBIANOS.....	28
INDICACIONES DE LOS ANTIBIOTICOS.....	115
TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS CON ANTIBIOTICOS.....	129
MANEJO DE ANTIMICROBIANOS EN ODONTOESTOMATOLOGIA.....	151
INFECCIONES EN ODONTOESTOMATOLOGIA.....	153
LO QUE NO DEBE HACERSE EN EL EMPLEO DE LOS ANTIBIOTICOS.....	156
DECALOGO PARA EL CAMBIO DE ANTIBIOTICOS.....	161
ANTIMICROBIANOS CLAVES.....	163
CONCLUSIONES.....	165

## I N T R O D U C C I O N

Me ha interesado la idea de conocer más a fondo ese mundo tan vasto de los antimicrobianos, este tema de suma importancia clínica y farmacológica, de gran valor en el diario devenir de la consulta cotidiana. No obstante que se dispone de una bibliografía que sintetiza miles de trabajos la confusión es tremenda para el manejo de estas drogas tan poderosas como delicadas. El material de esta tesis es fruto principal de recopilación bibliográfica.

Deseando lograr hacer conciencia de los riesgos del uso indiscriminado de los antimicrobianos. A la vez enfatizar en sus óptimos resultados, cuando están indicados y en sus desastrosas consecuencias ante una contraindicación ó deficiente administración. Para lograr lo anterior será necesario recordar, que el diagnóstico acertado siempre dará la pauta a la insaturación del tratamiento adecuado.

Lo ideal es producir el efecto deseado sin causar daño alguno. Esto depende del diagnóstico preciso, del conocimiento exacto sobre la fisiología corporal.

Es nuestra obligación al prescribir algún antibiótico el conocer, los efectos secundarios y secuelas producidas en el organismo y saber tratarlos. Despertar el interés en el lector sobre este punto será para mí, la satisfacción más importante después de haber escrito esta tesis. Deseando que sea de complemento básico de información para todo el interesado que lea esta tesis.

## HISTORIA DE LOS ANTIBIOTICOS

La idea y aún el intento de usar sustancias derivadas de un microorganismo vivo para matar a otro son casi tan viejos como la ciencia misma de la bacteriología. De hecho, la aplicación de la terapia antibiótica, sin que fuese reconocida como tal, es mucho más antigua; hace más de 2 500 años, los chinos ya conocían las propiedades terapéuticas de la cuajada mohosa de soja para los furúnculos y otras infecciones del mismo tipo, en las que la empleaban como tratamiento básico. A través de los siglos encontramos en la literatura médica numerosas descripciones de los resultados favorables obtenidos, en ciertas infecciones localizadas, con la aplicación de tierra y plantas diversas, muchas de las cuales eran probablemente fuentes de mohos y bacterias de antibióticos.

Pasteur y Joubert fueron los primeros investigadores que reconocieron la potencia clínica de los microorganismos como agentes terapéuticos y relataron sus observaciones y consideraciones en 1877. Estos autores advirtieron que los bacilos del ántrax se desarrollaban rápidamente cuando la inoculación se hacía en orina estéril; pero, si se introducía al mismo tiempo una de las bacterias "comunes" del aire, los bacilos no solo no se multiplicaban, sino que morían

pronto. El mismo tipo de experimentos realizados en animales daba resultados semejantes. Pasteur y Joubert, comentando el hecho de que entre las especies inferiores la vida destruye a la vida aún con más fuerza que entre las especies superiores y las plantas, llegando a la conclusión sorprendente de que se podían dar al animal grandes cantidades de bacilo del ántrax sin provocar la infección, si se administran simultáneamente bacterias "ordinarias".

El uso terapéutico de los agentes antibióticos es 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. A fines del siglo pasado y a principios del siglo XX, se demostró la presencia en los cultivos bacterianos de varias sustancias antibacterianas; algunas fueron probadas clínicamente, pero su uso tuvo que ser abandonado debido a su elevada toxicidad. Sustancias elaboradas por el Chromobacter prodigiosum (*Serratia marcescens*), entre ellas la prodigiosina inhibían la multiplicación de ciertos microorganismos, pero eran demasiado venenosas para utilizarlas en la práctica clínica; así mismo Pseudomonas aeruginosa produce sustancias antibióticas, pero estas también resultaron demasiado tóxicas. En 1880, los ensayos clínicos hechos con "terapéutica de sustitución" eran otro aspecto de la apli

cación de la antibiosis al tratamiento de la infección. Estos ensayos consistían en la inoculación, a pacientes infectados, de microorganismos conocidos como no patógenos y que in vitro, inhibían el desarrollo de las cepas invasoras. Esta técnica fue utilizada, con cierto éxito, en el tratamiento de la tuberculosis, difteria, ántrax, cólera, peste y otras infecciones. Uno de estos "tratamientos de sustitución" basado en la implantación de *Lactobacillus acidophilus* en el intestino mediante la administración de grandes cantidades del cultivo en leche de este bacilo, fue muy estudiado y experimentado en los años de 1920 y siguientes - con la esperanza de encontrarle alguna utilidad en el tratamiento de ciertas enfermedades intestinales, pero, en la mayoría de los casos, los resultados fueron poco convenientes. Es interesante observar que el entusiasmo suscitado por este tipo de tratamiento ha vuelto a surgir desde que se generalizo el uso de los antibióticos, ya que algunos indicios hacen pensar que puede ser útil para mejorar en algunos enfermos la diarrea consecutiva a la administración de gran número de los medicamentos antimicrobianos actuales. Otro ejemplo es la implantación nasal de cepas patógenas de *Staphylococcus aureus* en portadores nasales de estafilococo patógenos.

La época moderna de la quimioterapia de la infección



comienzo, en 1936, con el uso clínico de la sulfanilamida. La "edad de oro" de la terapéutica antimicrobiana principia en 1941 con la producción en masa de la penicilina, compuesto descubierto en 1929 por Sir Alexander Fleming, estudiando cepas de estafilococos en el laboratorio del St. Mary's Hospital, en Londres. Fleming observó que el moho que había contaminado uno de sus cultivos causaba la lisis de las bacterias que lo circundaban. Cultivando en caldo aquel hongo, se mostraba notablemente inhibitorio y aún bactericida in vitro de varios microorganismos patógenos comunes. Como el moho pertenecía al género *Penicillium*, Fleming dio el nombre de penicilina a la sustancia antibacteriana producida por el moho. Este notable acontecimiento recién adquiere toda su dimensión cuando otros dos ingleses, Florey y Chain, y su grupo de Oxford, ya en plena guerra en 1940, dan a conocer los fantásticos resultados de su aplicación clínica. En este caso no se trata de una síntesis de sustancias "químicas" en el laboratorio, sino del aprovechamiento de un fenómeno de competencia e inhibición recíproca entre gérmenes. Esa inhibición del crecimiento de un ser vivo por otro es denominado "antibiosis" por Vuillemin en 1889. Pero es Waksman, descubridor de la estreptomycin, el que acuña en 1942 el término "antibióticos" para designar a esta nueva generación de antimicrobianos sumamente selectivos, produci

## CONCEPTOS GENERALES

Se ha logrado cierto número de conceptos importantes a base de amplios estudios de quimioterapia antibacteriana.

El espectro antibacteriano es la amplitud de actividad de un compuesto. Un agente antimicrobiano de espectro amplio es un agente capaz de inhibir gran variedad de microorganismos, incluyendo generalmente bacterias grampositivas y gramnegativas.

Potencia, o actividad por miligramo, de un agente quimioterápico suele expresarse según la concentración más baja en la cual un agente quimioterápico es capaz de inhibir la multiplicación de uno de los microorganismos susceptibles. Aunque la potencia varía considerablemente según el germen empleado para la prueba, la actividad por miligramos de algunos de los antibióticos contra sus microorganismos más susceptibles es mucho mayor que la actividad de las sulfamidas contra agentes más sensibles a ellas. Las diferencias de potencia se refleja en las dosis de los diversos quimioterápicos.

Actividad bacteriostática se refiere a la capacidad de un compuesto para inhibir la multiplicación de los microorganismos.

Actividad bactericida significa un efecto realmento

mortal, que solo puede demostrarse con técnicas más complejas que los métodos usuales de placa o de dilución en tubos utilizados para demostrar la actividad bacteriostática. Los compuestos bactericidas siempre son bacteriostáticos, pero no todos los bacteriostáticos son bactericidas.

La necesidad de conservar la continuidad de concentraciones sanguíneas es muy variable.

Esta es importante en el caso de las sulfamidas, pero puede ser menos en el caso de algunos antibióticos como la penicilina. En esta situación determinada, las concentraciones sanguíneas suelen poderse determinar conociendo la dosis y el peso del paciente. Las determinaciones de concentraciones en sangre solo tienen importancia si algún proceso, como la insuficiencia renal, hace imposible predecir los valores en sangre basándose en la dosis administrada.

Los términos sinergia antibiótica y antagonismos antibiótico suelen referirse a la magnitud de la actividad bactericida cuando se utilizan combinaciones de agentes quimioterápicos. Las actividades bacteriostáticas de tales combinaciones medicamentosas suelen ser aditivas. Por ejemplo, si dos antibióticos, como penicilina y estreptomina, ejercen mayor actividad bactericida cuando se administran juntos que aisladamente, se dice que existe el fenómeno de sinergia antibiótica. Aunque sus actividades bacteriostáticas

son aditivas, si un antibiótico bacteriostático interfiere con el efecto mortal de un antibiótico bactericida, el fenómeno se conoce como antagonismo antibiótico.

Los antibióticos se han clasificado en dos grupos, fundándose en la sinergia y el antagonismo. Los del primer grupo son penicilina, estreptomycin y bacitracina. En el segundo grupo se incluyen tetraciclinas, cloramfenicol y sulfamidas. Los miembros del primer grupo pueden ser sinérgicos, nunca antagonistas. Los miembros del segundo grupo pueden contrarrestar los efectos mortales de los antibióticos del primer grupo. Estudios más recientes indican que es difícil establecer generalizaciones. Sería necesario probar cada microorganismo con cada combinación de antibióticos para saber con seguridad las relaciones exactas en un caso de terminado. Esto resulta clínicamente muy difícil.

Estos conceptos de sinergia y antagonismo antibiótico se han utilizado tanto para justificar el empleo combinado de antibióticos en algunos casos, como para criticar la práctica de combinados.

Las indicaciones para el empleo combinado de antibióticos son el aumento de eficacia de la terapéutica contra un agente resistente, y la ventaja lograda de un posible efecto sinérgico mortal para retrasar el desarrollo de resistencias y para ampliar el espectro antibacteriano o la

fecciones mixtas o en casos en los cuales no podemos disponer de un diagnóstico bacteriológico seguro.

El empleo combinado de antibióticos, que a veces es innecesario y simple malgasto, tiene varios inconvenientes. Las combinaciones exponen al paciente a los efectos adversos de los diversos componentes, puede desarrollarse superinfección y, en raros casos, puede provocar un verdadero antagonismo antibiótico.

En resumen, las combinaciones de antibióticos pueden tener importantes indicaciones. Sin embargo, no deberán utilizarse sistemáticamente en forma de tratamiento de perdigonada.

## MECANISMOS DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS

Todos los antibióticos útiles clínicamente ejercen sus efectos antibacterianos a través de uno de los siguientes tres mecanismos fundamentales:

### 1) INHIBICION DE LA SINTESIS DE LA PARED CELULAR

#### La pared celular bacteriana y su síntesis

Las bacterias son pequeñas células que dentro de un volumen de unas cuantas micras cúbicas deben contener todos los componentes subcelulares y constituyentes químicos requeridos para su existencia como organismo completo. Estos son necesarios para extraer de los recursos, muchas veces limitados, de su ambiente externo las sustancias solubles - requieren para el metabolismo y la multiplicación de la célula. Estas sustancias, junto con otras sintetizadas por la célula, deben ser retenidas selectivamente en concentraciones que pueden exceder a las presentes en el ambiente externo hasta en quinientas veces. Esta concentración resulta en una presión osmótica interna relativamente elevada (20 a 35 atm en *Staphylococcus aureus*; 3 a 5 atm en *Escherichia coli*). La membrana citoplásmica, responsable del mantenimiento de este gradiente de concentración, es una estructura muy

frágil incapaz de soportar tales presiones. La estructura que proporciona el apoyo necesario y le da a la célula bacteriana su rigidez y su forma característica es la pared celular, que rodea a la membrana citoplásmica. El componente esencial de dicha pared es un mucopéptido, el peptidoglicano, cuya síntesis es impedida por el antibiótico por inhibición de los sistemas enzimáticos correspondientes; la droga se fija en la pared celular y cuando se produce la división de la bacteria, aparecen defectos en dicha pared, el microorganismo se hace osmóticamente sensible, penetra líquido en su interior, estalla y se lisa. Es así que actúan las penicilinas, cefalosporinas, bacitracina y ciclosporina.

## 2) INHIBICION DE LA SINTESIS DE PROTEINA

Antibióticos que inhiben la síntesis de proteína

Muchos de los agentes antimicrobianos de uso en clínica inhiben el crecimiento de las bacterias susceptibles formando o alterando la síntesis de proteínas en estos microorganismos. Los antibióticos comúnmente utilizados que interfieren con la síntesis de proteína en las bacterias comprenden: 1) cloramfenicol; 2) eritromicina; 3) tetraciclinas; - 4) lincomicina; 5) estreptomicina; 6) kanamicina, y 7) neomicina. El resultado final de la interferencia con la forma

ción de proteína en las bacterias puede ser bastante diferente dependiendo del antibiótico; algunas drogas tienen un efecto bacteriostático mientras que otras son bactericidas.

El cloramfenicol, la eritromicina, las tetraciclinas y la lincomicina son de acción bacteriostática. Los microorganismos susceptibles no pueden multiplicarse si se les siembra en un medio al cual le ha añadido una concentración adecuada de alguno de estos agentes, aunque muchas células pueden permanecer viables durante algún tiempo, por ejemplo, cambiando las células a un medio libre del antibiótico, las bacterias volverán a iniciar la síntesis de proteína, creciendo y multiplicándose.

La estreptomycin, la kanamicina y la neomicina tienen una acción bactericida. Las células en desarrollo de bacterias susceptibles expuestas a una de estas drogas mueren rápidamente perdiendo sus constituyentes internos hacia el medio que las rodea.

La acción letal de estos antibióticos es el resultado de la formación de proteínas "anormales", y no de una supresión de la síntesis de proteína.

#### Síntesis de proteínas en las bacterias

Las proteínas se sintetizan en el citoplasma de la célula bacteriana a través de una serie de acontecimientos organizados por enzimas adecuadas.



Puede decirse que la síntesis de proteína en la bacteria ocurre en dos etapas. En la primera, la formación que en última instancia determina la especificidad de la proteína es "transcrita" desde el material genético, DNA, de la bacteria hacia moléculas pequeñas de mRNA (ácido ribonucleicos mensajeros). En la segunda etapa, que se efectúa en el citoplasma, la información contenida en las moléculas de mRNA es "traducida" dentro de la secuencia adecuada de aminoácidos que le dan a la proteínas sus especificidad.

La "transcripción" de la información relacionada con la especificidad de la proteína se efectúa cuando se sintetizan moléculas de ácido ribonucleico de una sola cadena copia complementaria de porciones de una cadena del DNA en el organelo nuclear de la bacteria. La secuencia de los nucleótidos en el mRNA refleja el orden de los nucleótidos en el DNA y por lo tanto contiene la información que determina la secuencia en la cual los aminoácidos se unirán para formar una proteína específica.

La formación de la proteína ocurre realmente en el citoplasma de células, actuando la partícula ribosómica como una armazón. El ribosoma está compuesto de ácido ribonucleico y proteína y puede separarse en dos partes, una subunidad que tiene una constante de sedimentación de 30 Svedbergs (30S) y una subunidad más grande con tamaño de 50S.

El mRNA al parecer se une a la subunidad de 30 S del ribosoma. Los aminoácidos son llevados hacia el ribosoma por las moléculas de tRNA (ácido ribonucleicos de transferencia). Cada aminoácido tiene en esencia su propio tRNA ya que la enzima que los une es específica para sólo un tRNA y un aminoácido. Cada tRNA es a su vez también específico para una secuencia específica de nucleótidos (tripleta de nucleótido o "codón") en el mRNA. El tRNA es por lo tanto una molécula "de dos puntas" en la cual una punta es específica para un aminoácido y la otra es específica para una región de tres nucleótidos en el mRNA.

El tRNA que lleva un aminoácido (aminoacil-t-RNA) se fija a un ribosoma que contiene una molécula de mRNA. La fijación se efectúa a la subunidad de 30S del ribosoma. El orden de fijación del aminoacil-tRNA es determinada por la secuencia de los nucleótidos (secuencia de codones) en el mRNA que se mueve a lo largo del ribosoma. Dos o más moléculas aminoacil-tRNA se fija a un ribosoma a un tiempo. Los aminoácidos se unen por una unión peptídica y a la postre se forma una proteína por la repetición de este proceso.

El proceso puede ser interrumpido por los antibióticos en cualquiera de los siguientes pasos, por inhibición.

- 1) Fijación del mRNA a los ribosomas: Cloramfenicol.
- 2) Fijación del tRNA al ribosoma: Tetraciclina.

3) Formación de la unión peptídica entre el aminoácido sobre el tRNA y la cadena peptídica en crecimiento: Clo ramfenicol, eritromicina y lincomicina.

4) Reconocimiento entre el aminoacil-tRNA y su codón específico o mRNA: Estreptomina, kanamicina y neomicina.

### 3) ACCION SOBRE LA MEMBRANA CITOPLASMATICA.

Perfectamente distinta de la pared célula bacteriana existente una frágil estructura rica en lípidos conocida como la membrana citoplásmica. Esta estructura consiste de una sola capa de proteína y una sola capa de lípidos, principalmente fosfolípidos. La función principal de esta membrana citoplásmica bacteriana es controlar la composición interna de la célula actuando como una barrera permeable selectiva para numerosas sustancias de bajo peso molecular tales como aminoácidos, nucleótidos y iones inorgánicos. Esto permite que la bacteria concentre en forma selectiva algunas de estas sustancias dentro de la célula hasta 400 ó 500 veces mayor concentración que en el medio externo, conduciendo elevadas presiones osmóticas dentro de la célula. Se ha demostrado que el daño a la membrana citoplásmica es seguido por liberación de los solutos internos concentrados.

Además de su función como una barrera osmótica, la -

membrana también es rica en enzimas y es un sitio para la biosíntesis de otros componentes de la célula.

Diversos agentes antimicrobianos lesionan las bacterias al afectar directamente la función de la membrana citoplásmica como barrera osmótica. El anfotericín B, la tirocidina, la nistatina y quizá la novobiocina actúan en esta forma. Los antibióticos más comúnmente utilizados que actúan sobre la membrana celular son las polimixinas.

El efecto de la polimixina, un polipéptido básico, sobre la membrana citoplásmica bacteriana es muy similar al de un detergente catiónico. Este efecto puede reconocerse en muchas formas. En primer lugar, como han demostrado Few y Schulman, y también Newton, las polimixinas hacen que las células bacterianas susceptibles pero no las resistentes derramen su material intracelular incluyendo los nucleótidos (absorción a 260 milimicrones) y los iones inorgánicos. El examen de las bacterias al microscopio electrónico ha demostrado que las concentraciones de polimixina B limitantes del crecimiento expulsan del interior de las células la <sup>mayor</sup> parte del material electrónicamente intacta como un fantasma no refráctil. Segundo, hacen que la célula se empape de un colorante, el ácido  $\pi$ -tolil-a-naftilamina-8-sulfónico, que normalmente se excluye. Tercero, se ha demostrado que la polimixina se une principalmente en el área de la membra

dentro de la fracción membrana de los protoplastos enteros. La alteración de la membrana citoplásmica por drogas como - la estreptomycinina puede reflejar la capacidad de esta droga para inhibir la síntesis de proteína y en forma secundaria alterar la función de la membrana citoplásmica.

MECANISMOS DE ACCION Y EFECTOS DE LOS ANTIBIOTICOS		
Antibiótico	Proceso o estructura afectada	Efectos sobre las bacterias
Penicilinas	Síntesis de la pared celular	Bactericida
Cefalosporinas	Síntesis de la pared celular	Bactericida
Cicloserina	Síntesis de la pared celular	Bactericida
Vancomicina	Síntesis de la pared celular (y membrana citoplásmica)	Bactericida
Ristocetina	Síntesis de la pared celular	Bactericida
Bacitracina	Síntesis de la pared celular (y membrana citoplásmica)	Bactericida
Novobiocina	Síntesis de la pared celular (también en la síntesis de ácidos nucleicos y membrana citoplásmica)	Bacteriostático
Cloramfenicol	Síntesis de las proteínas	Bacteriostático
Eritromicina	Síntesis de las proteínas	Bacteriostático
Tetraciclinas	Síntesis de las proteínas	Bacteriostático
Lincomicina	Síntesis de las proteínas	Bacteriostático
Estreptomicina	Síntesis de las proteínas	Bactericida
Kanamicina	Síntesis de las proteínas	Bactericida
Neomicina	Síntesis de las proteínas	Bactericida
Polimixinas	Membrana citoplásmica	Bactericida

LAS RESISTENCIAS Y MUTANTES  
BACTERIANAS FRENTE A LOS ANTIBIOTICOS

Después de más de tres décadas de emplear los antimi  
crobianos, han aparecido cepas patógenas originales: neumo  
cocos, estafilococos, gonococos, meningococos, Haemophilus,  
Salmonella, Shigella, etc., explican fracasos frecuentes.  
Además la flora huésped intestinal, representada por las en  
terobacteriáceas, adquirió patogenicidad, favoreciendo infi  
nidad de mutantes de Eschericia, Klebsiella, Paracolon, Pro  
teus, Pseudomonas, que asociadas a las mutantes de estafilo  
coco epidémico son sumamente virulentas, con gran tendencia  
a las resistencias.

Las infecciones del hombre son ocasionadas en su gran  
mayoría por virus y en un porcentaje pequeño intervienen al  
gunas bacterias comunes: neumococos, estafilococos, estrep  
tococos, sensibles a la penicilina simple o algún antibióti  
co de espectro intermedio, cualquiera que sea el aparato -  
considerado, con excepción del intestino y vías urinarias, -  
donde actúan Salmonellas, Shigellas y coliformes sensibles  
a quimioterápicos. Sólo ocasionalmente se aíslan otras bac  
terias: Brucellas, pasteurellas y Rickettsias que requieren  
de los antibióticos de espectro amplio.

Por lo tanto los antibióticos de prescripción libre,

cuando se desconoce la etiología, sólo deben ser las penicilinas naturales, los antibióticos de espectro intermedio y los quimioterápicos, que cubren las bacterias patógenas originales, sin agredir la flora huésped intestinal. Los antibióticos de espectro amplio y aminoglucósidos que agreden dicha flora, sólo se justifican en sus indicaciones específicas, previo aislamiento de la bacteria y pruebas de sensibilidad.

Este esquema tan simple pocos lo siguen, pues el clínico prefiere el antibiótico de mayor espectro antibacteriano, incluso mezclan con el grupo de penicilinas y aminoglucósidos, que cubren tanto las bacterias patógenas originales, como las mutantes de enterobacteriáceas y estafilococo epidémico. Al principio los resultados son dramáticos, pero al transcurrir el tiempo, aparecen las mutantes más virulentas y rebeldes del grupo Klebsiella y pseudomonas, que no responden a nada, además de anaerobios y bacteroides. Un caso fácil de curar incluso sin bacteriología, lo convierten en difícil y a menudo aún fatal, a pesar de disponer de bacteriología fina.

Las infecciones respiratorias que se presentan por millones de casos y ocupan el primer lugar de morbilidad y mortalidad en todos los países de la tierra, son ocasionadas por virus y en un porcentaje pequeño por algunas bacte



rias; neumococos, estreptococos, estafilococos y Hemophilus, sensibles a la penicilina o algún antibiótico de espectro intermedio. El clínico cualquiera que sea su especialidad, prefieren los antibióticos de espectro amplio; -tetraciclinas, ampicilinas, cefalosporinas- o diversas mezclas con aminoglucósidos, que eliminan también a estas bacterias, pero favorecen mutantes muy virulentos de enterobacteriáceas y estafilococo epidémico, de elevada mortalidad, que ocasionan medio millón de casos fatales anualmente en el continente.

Las afecciones digestivas, que ocupan el segundo lugar en mortalidad y morbilidad en Latinoamérica, se relacionan más bien a intoxicaciones alimenticias, por deficiencia en su refrigeración, desarrollando enterotoxinas resistentes al calor. En un porcentaje pequeño actúan gérmenes-virus, amibas, salmonellas, shigellas, sensibles a los quimioterápicos. El clínico cualquiera que sea su especialidad se inclinan por los antibióticos de espectro amplio -cloramfenicol, ampicilinas, tetraciclinas y los aminoglucósidos. Como se eliminan por el intestino y orina alcanzan concentraciones hasta de 100 y 500 mcg/g, lo que origina enormes resistencias de las enterobacterias. Cuando pasan a la sangre y otros tejidos u órganos, ocasionando diversas infecciones, tan sólo es posible obtener niveles séricos de 10 mcg a 20

mcg/ml de estos antibióticos a menudo insuficientes, que se traduce en fracasos frecuentes.

Las infecciones urinarias, que ocupan por su frecuencia al tercer lugar en importancia, son el primer síntoma de la agresión a la flora intestinal, al permeabilizarse la pared intestinal mediante las endotoxinas de las enterobacteriáceas, al emplear antibióticos de espectro amplio o aminoglucósidos. Es fácil negativizar el urocultivo con cualquier antibiótico, pues las concentraciones a que se eliminan en las vías urinarias se elevan a 100 y 500 mcg/ml, pero son frecuentes las recaídas, por la dificultad de eliminar la bacteria a nivel del parénquima renal, donde la concentración del antibiótico no llega a 10 y 20 mcg/g.

Además hay paso continuo de las bacterias intestinales a las vías urinarias, de tal modo que se eliminan las Escherichias y aparecen Klebsiellas, Proteus o Pseudomonas que requieren nuevo antibiótico. En realidad sólo en los casos de sepsis con fiebre elevada, se emplearán los aminoglucósidos por corto tiempo, seguidos de quimioterápicos. La mayoría de este tipo de infecciones deben ser tratados con quimioterápicos, menos activos pero que no favorecen nuevas mutantes.

Las infecciones de la piel y el ojo se originan por virus, hongos y unas cuantas bacterias sobre todo estrepto

cocos, estafilococos, gonococos y coliformes sensibles a la penicilina o algún antibiótico de espectro intermedio o quimioterápicos. En aplicación tópica se usan liberalmente antibióticos de espectro amplio o aminoglucósidos, a concentraciones mayores de 1 000 mcg/ml, que favorecen resistencias bacterianas, pues los niveles que se pueden obtener en la sangre no son mayores de 10 y 20 mcg/ml y dentro del ojo no penetran, por lo que se fracasa en infecciones graves.

Las meninges son alcanzadas por distintos virus y bacterias patógenas originales: neumococos, estreptococos, estafilococos, Hemophilus influenzae, meningococos, sensibles y a los antibióticos de espectro intermedio: dicloxacilina, rifamicina y quimioterápicos del tipo sulfisoxazol, que son los que deben emplearse cuando no se ha determinado la etiología. Al aislarse la bacteria responsable cada una de -- ellas requiere terapia específica, eligiendo dos de los más activos de acuerdo con las pruebas de sensibilidad en tubo.

Sin embargo, desde un principio se prefieren los antibióticos agresores sobre la flora huésped intestinal, como son las penicilinas de espectro amplio, el cefazolin, -- los aminoglucósidos, que también pueden cubrir los patóge-- nos originales, pero con el inconveniente de favorecer ex-- tantes de estafilococo epidémico y de enterobacterias -- que por sus exotoxinas permeabilizan el intestino, invaden

la sangre y alcanzan las meninges, a tal grado que en la actualidad son las que predominan en los exámenes bacteriológicos del líquido cefalorraquídeo. Los aminoglucósidos, que son los que tienen cierta actividad, penetran con grandes dificultades al conducto raquídeo, por lo que la mortalidad es muy elevada.

## CLASIFICACION DE ANTIMICROBIANOS

## A) PENICILINAS NATURALES

## Parenterales

- a) penicilina sódica o potásica
- b) penicilina procaína y sódica o penicilina benzilpenicilina
- c) penicilina benzatínica
- d) penicilina benzatínica, procaína y sódica

## Bucales

- a) penicilina V bucal o fenoximetilpenicilina

## B) ANTIBIOTICOS DE ESPECTRO INTERMEDIO

## 1. penicilina antiestafilocócicas

- a) Dicloxacilina y flucloxacilina
- b) Oxacilina
- c) Cloxacilina
- d) Meticilina
- e) Nafticilina
- f) quinacilina

## 2. Macrólidos

- a) Eritromicina y yocamicina
- b) Propioleritromicina o estolate de eritromicina
- c) oleandomicina, trimetil o troleandomicina
- d) Leucomicina

e) Virginiamicina

f) Espiramicina

3. Grupos diversos

a) Lincomicina

b) Clindamicina

c) Rifamicina

d) Vancomicina

e) Novobiocina

C) QUIMIOTERAPICOS

a) Sulfamidas

Ftalilsulfatiazol

Sulfadiazina o sulfisoxazol

Trimetoprim sulfametoxazol

b) Nitrofuranos

Nitrofurantoina

Furazolidona

Nitrofurazona

c) Nitroquinoleina

d) Acido nalidixico

f) Metronidazol

D) ANTIBIOTICOS DE ESPECTRO AMPLIO

1. Cefalosporinas

## Parenterales

- a) Cefazolina
- b) Cefaloridina
- c) Cefalotina

## Bucales

- a) Cefalexina
- b) Cefradina

## 2. Penicilinas de espectro amplio

- a) Ampicilina
- b) Hetacilina
- c) Epicilina
- d) Amoxicilina
- e) Pivampicilina
- f) Ciclacilina
- g) Metampicilina
- h) Carbenicilina
- i) Fenilcarbenicilina
- j) Penicilina piperacilina

## 3. Grupos de tetraciclinas

- a) Clorotetraciclinas
- b) Oxitetraciclina
- c) Clorhidrato de tetraciclina
- d) Dimetilclorotetraciclina
- e) Doxicilina

f) Minociclina

4. Cloramfenicol

E) AMINOGLUCOSIDOS

- a) Estreptomicina
- b) Neomicina y paromicina, aminosidina
- c) Kanamicina, bekanamicina, akamicin
- d) Gentamicina, tobramicina, sisemicina

F) POLIMIXINAS

- a) Polimixina
- b) Colistina o colimicina



## P E N I C I L I N A S

El grupo de penicilinas señala los adelantos más notables en el campo de los antimicrobianos, cuyo punto de partida lo constituye la molécula de penicilina. Se ha incrementado la estabilidad de la penicilina ante ácidos obteniendo variantes resistentes a la desintegración por beta lactamasa; asimismo, fue posible aumentar su espectro antibacteriano.

La penicilina G, o bencilpenicilina, fue el primer antibiótico conocido y el más activo contra las bacterias a que comúnmente se encuentra el clínico. Fleming lo descubrió y su estudio fue hecho por Florey.

El descubrimiento de la penicilina data del año 1928 cuando Sir Alexander Fleming haciendo cultivos de Staphylococcus observa la contaminación de uno de estos cultivos con la espora de un hongo del género Penicillium. La falta de desarrollo de estafilococos alrededor del hongo, Fleming lo atribuyó a una sustancia elaborada por el Penicillium, y la bautizó con el nombre de penicilina. Posteriormente ensayos frente a otros casos mostraron la misma acción observada frente al estafilococo.

Estos hechos son publicados por Fleming en 1929, pero abandona la investigación por considerar a la penicilina -

una sustancia sumamente inestable. El estudio sistemático de la penicilina y su aislamiento se realiza diez años después por Florey y colaboradores en Oxford (1939). En ese tiempo la penicilina presenta muchas impurezas y era llamada penicilina cruda. La única manera de determinar con exactitud su actividad fue por medio de unidades. Fueron necesarios muchos años de intenso trabajo para obtener la penicilina en su estado puro y entonces se vio que una unidad corresponde a 0.6 microgramos, o bien 1 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 bencil penicilina fue la que mostró 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 convierten en la sal sódica o potásica que resulta estable.

## A) PENICILINAS NATURALES

## Penicilinas parenterales

penicilina sódica o potásica, I.M., I.V., venoclisis c/6 a 8 horas.

penicilina procaina o penicilina cloxisol, I.M., intervalos c/12 a 24 horas.

penicilina G benzatínica, I.M., intervalos c/7, 15 y 30 días.

penicilina G benzatínica, procaina y sódica, I.M., intervalos c/5 días.

## Penicilinas bucales

Fenoximetilpenicilina o penicilina V oral. Intervalos c/6 a 8 horas.

Las penicilinas naturales siguen siendo de elección para combatir las bacterias ordinarias a que se enfrenta el clínico, por su mayor actividad, atoxicidad, menor precio, facilidad en administración y desecificación, con pocos efectos secundarios sin alterar la flora enterobacteriana.

Las penicilinas se preparan en forma biosintética. En un tanque de fermentación se añade una cepa de mutantes de *Penicillium crysogenum*, por medio de rayos ultravioletas, hasta tener una concentración de 25,000 unidades por ml de

penicilina, obteniéndose la penicilina G. La adición del ácido fenilacético al medio de cultivo asegura un buen rendimiento; el agregado de ácido fenoxiacético da lugar a la fenoximetilpenicilina (penicilina V).

La condensación de l-valina y l-cisteína produce un dipeptido simple, el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), con un anillo betalactámico y un anillo tiazolidínico. El núcleo común a todas las penicilinas naturales y semisintéticas explica en parte las alergias cruzadas existentes entre ellas. La síntesis se completa por la acilación de la cadena lateral, mediante el radical bencilico en la penicilina G, o un radical fenoximetílico en la penicilina V.

El ácido aminopenicilánico (6-APA) resulta fácil de obtener, en grandes cantidades, desacilando la penicilina G, lo que hizo posible la producción de las penicilinas semisintéticas, cuyas cadenas laterales permiten lograr los distintos tipos de penicilinas, con propiedades variables y espectros antibacterianos diferentes.

PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS. La penicilina se prepara de cepas de *P. chrysogenum*. Existen 4 variantes de penicilina: F, G, X y K. La mejor es la penicilina G o bencilpenicilina.

La penicilina es estable en polvo, pero en solución se deteriora de manera lenta, aun cuando el calor la accele-

ra. No es resistente a la acidez estomacal, por lo que se absorbe poco por vía bucal, y requiere ser inyectada. Se destruye por una enzima: la penicilinasa, producida por varias bacterias, en particular el estafilococo, Proteus, *S. aeruginosa*, otros coliformes y el bacilo tuberculoso.

El espectro antibacteriano de la penicilina es impresionante, por cubrir las bacterias ordinarias, sumamente frecuentes, con las que se enfrenta el clínico, cualquiera que sea su especialidad; incluyen la mayor parte de bacterias grampositivas; un alto porcentaje de gramnegativas; infecciones por anaerobios y algunos bacteroides, y gran cantidad de coliformes. Está indicada en un 40 a 50 por ciento de infecciones por bacterias. Por otra parte, es sumamente activa como bactericida, superior a cualquier otro antibiótico en cepas sensibles, sin agredir la flora enterobacteriana.

FARMACOLOGIA. La penicilina G por vía bucal se inactiva en gran parte por el jugo gástrico, lo que hace necesario dar cinco veces más de la dosis parenteral. En ayunas, 250 mg (400,000 U) producen niveles séricos, después de una hora, de 0.6 meg/ml y a las 6 horas, de 0.1 meg/ml.

La fenoximetilpenicilina se absorbe mejor, por reducir la acidez gástrica y las concentraciones séricas, que son tres o cuatro veces mayores. Una dosis en ayunas de 250

mg (400,000 U), a la media hora eleva los niveles séricos a 1.5 y 2 mcg/ml; después de 500 mg (800,000 U) tales niveles son de 3 y 4 mcg/ml; a las cuatro horas disminuye a 0.3 mcg/ml, y a las 6 horas sólo hay rastros de penicilina.

Una buena dosis de fenoximetilpenicilina en el adulto es de 650 mg (1 millón de U) c/8 horas. Una dosis elevada equivale a 2 millones c/8 horas. Una dosis discreta es de 250 mg c/6 horas. La eliminación por la orina es de un 30 a 40 por ciento.

La penicilina G sódica o potásica muy soluble, y se emplea casi exclusivamente por vía parenteral, intramuscular o en venoclisis. La inyección intramuscular de 600,000 U eleva los niveles séricos a 6 y 8 mcg/ml, pero disminuye en forma rápida hasta ser eliminada en 4 a 6 horas. La dosis común en el adulto es de un millón de U, c/8 horas. Como es bactericida, elimina la bacteria, por lo que no es obligado, sostener los niveles sanguíneos. En venoclisis se aplica en dosis altas de 10 millones, sostiene elevados los niveles séricos, lo que es indispensable para luchar contra infecciones graves.

Ciertas bacterias atacadas por la penicilina pero no eliminadas, pueden reanimar su crecimiento en 3 a 4 horas. El probenecid es útil para mantener niveles séricos altos en la sangre.

Las penicilinas de absorción lenta, como la penicilina procaína o la penicilina clemizol, prolongan los niveles séricos hasta 24 horas. Esta última evita el efecto alérgico de la procaína. Una dosis de 600,000 U intramuscular eleva a las 2 horas los niveles séricos a 1 mcg/ml y prolonga los niveles de 0.06 mcg/ml a las 12 horas. Una dosis de un millón de U eleva poco los niveles, pero los prolonga más hasta 24 horas. La dosis común en el adulto es de 400,000 a 600,000 U c/12 horas o un millón de U c/24 horas. Está contraindicada la vía endovenosa.

La penicilina G benzatínica produce niveles séricos bajos, pero muy prolongados. La inyección intramuscular de 600,000 U sostiene niveles séricos de 0.02 mcg/ml durante una a dos semanas. Si se inyectan 1.2 millones de U, los niveles pueden prolongarse hasta un mes.

Las penicilinas se excretan por el riñón, mediante filtración glomerular y secreción tubular en 80 a 90 por ciento. El probenecid aumenta los niveles séricos, dos o tres veces, al disminuir su eliminación. En la disfunción renal son posibles manifestaciones de nefrotoxicidad, por obtener concentraciones altas en la sangre. El recién nacido sostiene más los niveles séricos, lo que permite intervalos de 12 horas para la aplicación intramuscular de penicilina sódica. En los ancianos se recomienda no dar dosis exageradas.

La penicilina se liga a la proteína sérica en 50 por ciento de los casos, pero no interfiere con su eficacia. La penicilina se difunde fácilmente por los tejidos y líquidos orgánicos. En la bilis, las concentraciones son 3 a 5 veces mayores, comparadas con las de la sangre. Atraviesa la placenta y penetra con dificultad el conducto cefalorraquídeo, pero en presencia de inflamación difunde mejor sobre todo - si se asocia al probenecid.

**RESISTENCIAS BACTERIANAS.** La penicilina es uno de los antibióticos que manifiestan menor tendencia a las resistencias bacterianas, a pesar de ser el antibiótico más antiguo. Sin embargo, el *Streptococcus viridans* pueden ser resistentes. *N. gonorrhoeae* presenta resistencia moderada, lo que obliga a aplicar dosis más altas. Es posible observar resistencias en ciertas cepas de neumococos cuando se emplea demasiado la penicilina.

**ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA.** La penicilina es bactericida. En cuatro horas acaba con la mayor parte de bacterias, pues pocas sobreviven. Es conveniente obtener concentraciones 5 a 10 veces superiores a las mínimas inhibitorias.

**FENOXIMETILPENICILINA (penicilina V).** La fenoximetilpenicilina, o penicilina V, y la fenoxietilpenicilina, o feneticilina, pertenecen al grupo de la penicilina G. Difieren en su mejor absorción por vía bucal, al resistir los ácidos



estomacales. Además, el riesgo de accidentes alérgicos graves es menor, comparado con la aplicación parenteral, pero su actividad es menor.

La fenoximetilpenicilina se prepara añadiendo su cadena lateral, ácido fenoxiácetico, al agar de fermentación de la penicilina. En cambio la feneticilina es una penicilina semisintética, producto de la reacción del cloruro de sodio en su cadena lateral, con el núcleo de la penicilina, el ácido 6-aminopenicilánico.

Además de la feneticilina, existen la fenoxipropil, - la fenoxi-isobutil y la fenoxibencilpenicilina, resistentes a los ácidos estomacales y algo más resistentes a la penicilinasa estafilocócica que a la penicilina G, pero muy inferior a la cloxacilina, por lo que se han descartado.

El espectro de la fenoximetilpenicilina es muy parecido a la penicilina G; en cambio, la feneticilina manifiesta menor actividad frente a la mayor parte de bacterias sensibles. La fenoximetilpenicilina, comparada con la penicilina G, es algo más activa contra el estafilococo, por ser inactivada más lentamente por la penicilinasa y de menor acción para gonococo, H. influenzae y coliformes. La mejor aplicación de la penicilina V bucal, es para combatir las infecciones por neumococos, estreptococos y estafilococos meningocócicos. La fenoximetilpenicilina por vía bucal proporciona su

yores concentraciones séricas que la penicilina G por la misma vía, y se equiparan a las proporcionales por la penicilina sódica y la penicilina procaína aplicada por vía parenteral.

La penicilina V bucal se excreta por la orina en 25 por ciento, en contraste con la penicilina G intravenosa, que se excreta con 80 por ciento; esto explica su acción sobre coliformes en vías urinarias. Asociada al probenecid eleva los niveles séricos al doble.

**PROFILAXIS.** Se emplean las penicilinas naturales, sobre todo la penicilina G benzatina, como profilácticas de las infecciones faríngeas causadas por estreptococo, en dosis de 1,2 millones de unidades cada 15 y 30 días, en pacientes que hayan tenido fiebre reumática. En las intervenciones de amígdalas y dentarias es útil la aplicación de benzatina unos días antes, para evitar bacteriemias transitorias de estreptococos, que son muy frecuentes.

**SUPERINFECCIONES.** Para la mayor parte de infecciones en el adulto es suficiente la dosis ordinaria de penicilina, o sea 1 millón de unidades, c/8 horas I.V., y la misma dosis de fenoximetilpenicilina por vía bucal.

Sólo en infecciones graves por anaerobios se prescribirá a dosis mayores en venoclisis, pues en estas casos hay el riesgo de las superinfecciones y síngre tóxica o séptica.

**TOXICIDAD.** Es el antibiótico de menor toxicidad. Sin embargo, en presencia de disfunción renal no se recomiendan dosis altas, por la posible presencia de ciertas manifestaciones tóxicas, del tipo de uremia, pérdida de la conciencia y movimientos clónicos; parecen tener cierto efecto las sales de Na y K existentes en la penicilina. Se ha informado también de casos de anemia hemolítica debida a dosis exageradas y prolongadas, y rara vez de nefritis.

**ALERGIAS.** Es el principal inconveniente del grupo de las penicilinas, pues las reacciones son cruzadas para todas las variantes. Son de dos tipos: a) enfermedad del sueño, caracterizada por fiebre y urticaria; b) choque inmediato, que puede por lo general aparecer después de la inyección, pero también es posible en la inyección intradérmica, al hacer la prueba de sensibilidad; hay colapso vascular, pulso imperceptible y pérdida de la conciencia. Esto puede asociarse a edema laríngeo o facial y urticaria o erupción generalizada. La procaina ocasiona taquicardia y cianosis. La penicilina procaina, inyectada por accidente en la vena, puede dar vértigo con sensación de muerte.

## B) ANTIBIOTICOS DE ESPECTRO INTERMEDIO

## 1. PENICILINAS ANTIESTAFILOCOCCICAS

(isoxazolpenicilinas)

## OXACILINA, CLOXACILINA Y DICLOXACILINA

Mediante el aislamiento del ácido 6-aminopenicilánico, que constituye el núcleo penicilínico, fue posible modificar la molécula de la penicilina por adición de diversas cadenas laterales, lo que permitió la síntesis de más de 2000 nuevas penicilinas, con distintas características, de las cuales tres son las más importantes:

- a) penicilinas resistentes a los ácidos estomacales.
- b) penicilinas resistentes a la penicilinasa.
- c) penicilinas de mayor espectro antibacteriano.

**PENICILINAS RESISTENTES A LOS ACIDOS.** La resistencia a los ácidos permite aplicar la penicilina por vía bucal, - tal como sucede con la fenoximetilpenicilina, pero aun así sólo se absorbe 25 por ciento, por lo que debe darse en dosis de un millón de unidades c/8 horas. Frente a las bacterias grampositivas, su actividad es parecida a la penicilina G cristalina, pero su acción es menor en caso de ciertos gramnegativos. Las penicilinas antiestafilocócicas, las re-

nicilinas de amplio espectro y las cefalosporinas bucales también son acidoresistentes por lo que pueden administrarse por vía bucal.

Las penicilinas antiestafilocócicas, o isoxazolpenicilinas, causa principal de la resistencia del estafilococo.

Esto fue posible al cambiar la cadena lateral que protege al anillo central  $\beta$ -lactamasa, donde actúa la penicilinasasa.

La meticilina fue la primera descubierta de este grupo, pero no resistía la acidez gástrica, por lo que es de uso parenteral exclusivamente, y su costo es elevado. Posteriormente se obtuvieron las penicilinas isoxazolil, resistentes a los ácidos y a la penicilinasasa, como son dicloxacilina, cloxacilina, y oxacilina, que se pueden administrar por vía bucal y parenteral a un costo mucho menor.

**PENICILINAS ISOXAZOLIL.** Estos derivados resultan de la reacción de una cadena lateral fenilisoaxazolítica por síntesis del ácido 6-amino-penicilínico. La cadena lateral fenilisoaxazolítica es la causa de las resistencias del estafilococo a las penicilinas ( $\beta$ -lactamasa), tal vez por bloqueo en la zona de fijación de la penicilina y la enzima.

La adición de un átomo de cloro a la oxacilina da la cloxacilina, y la de dos átomos produce la dicloxacilina. La cloxacilina proporciona niveles más altos que la oxacilina.

na; la dicloxacilina manifiesta mayor actividad, y los niveles séricos son dobles, comparados con los de la cloxacilina; parece relacionarse con el grado de fijación proteica y al actuar menos en el hígado por la adición de átomos de cloro su actividad antibacteriana, como cualquier otra penicilina, se basa en inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO. Cubre infinidad de mutantes del estafilococo, sumamente activas y superiores a cualquier otro antibiótico.

La resistencia de estos preparados a la penicilinasa no es absoluta, pues son hidrolizadas lentamente por esta enzima, además de estimular al estafilococo para producir más penicilinasa. Sin embargo, hasta la fecha no se ha informado de resistencias del estafilococo a estos derivados. Hay resistencias cruzadas entre estas penicilinas y las cefalosporinas frente al estafilococo dorado y el estafilococo de la epidermis o estafilococo blanco. Hay posibilidad de que su empleo indiscriminado favorezca resistencias del estafilococo, por lo que es preferible utilizar la penicilina sódica inyectable y la fenoximetilpenicilina; sólo en caso de fracaso se pasará a las penicilinas antiestafilocócicas.

FARMACOLOGÍA. Se absorbe fácilmente por vía bucal. La

dicloxacilina ocasiona niveles séricos dobles respecto de la cloxacilina, y cuádruples con relación a la oxacilina.

La inyección intramuscular eleva los niveles séricos del antibiótico. Se fija en la molécula proteica en una proporción mayor del 90%. El fenómeno de fijación es reversible, existiendo un equilibrio entre el antibiótico fijado en la proteína y el libre de suero, líquido y tejidos, líquido cefalorraquídeo, humor acuoso, líquido sinovial, líquido pleural, y estupo; atraviesa la barrera placentaria y pasa al cordón umbilical. Se excreta por el riñon mediante filtración glomerular y secreción tubular, con recuperación de 90%. Se elimina por la bilis.

La oxacilina es la penicilina 3-metil-5-fenil-4-isoxazolil empleada extremadamente en Estados Unidos. Un átomo de cloro la diferencia de la cloxacilina. Se absorbe con mayor dificultad y los niveles séricos son inferiores, por lo que en casos delicados se prefiere la vía parenteral. Su actividad frente al estafilococo es inferior, comparada con la cloxacilina, independientemente de descubrirse más pronto en el organismo.

La cloxacilina es la penicilina 3-clorofenil-5-metil-4-isoxazol. Es ocho veces más activa que la meticilina frente al estafilococo pues lo inhibe a una concentración de 0.1 a 0.25 mcg/ml. Su actividad es menor para el resto de las

bacterias, comparada con la penicilina G cristalina. Presenta algo menos resistencia a la penicilina comparada con la ampicilina. Su actividad se merma al ligarse en una proporción de 85% con las proteínas. Cuando se asocia el estafilococo beta-hemolítico y el estafilococo, se la prefiere a la penicilina G, porque la penicilinasa inactiva a los gérmenes. Administrada antes de los alimentos, da niveles séricos más altos, y los prolonga más después de los alimentos. Por vía intramuscular se obtienen niveles más altos. Por la orina se excreta en un 20% y por la bilis en 10%.

La dosis común es de 500 mgc/6 a 8 horas. El probenecid eleva y prolonga los niveles séricos. Estos son dobles si se compara con la oxacilina.

La dicloxacilina es la penicilina 3(2-6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolil, de reciente introducción en forma de monohidrato. Comparada con cloxacilina u oxacilina actúa más sobre neumococos, estreptococos y estafilococos. Los niveles séricos son dobles en relación con la cloxacilina y cuádruples con la oxacilina, sosteniéndose mejor las concentraciones por su mejor absorción y su lenta excreción. Se excreta por la orina en 70%; la cloxacilina en 62%, y la oxacilina en 55%. Su principal defecto es un enlace a las proteínas hasta en 95-97%, a la cloxacilina en 93-95% y a la oxacilina en 94-96%.



La flucloxacilina es la penicilina 3(2-cloro-6-fluoro fenil)-5-metil-4-isoxazolil. Su actividad y niveles séricos se equiparan a la dicloxacilina, con la ventaja de que su enlace a las proteínas sólo es de 94%, en contraste con 96% de la dicloxacilina. La dosis común es de 250 mg, bucal o I. M., cada 6 a 8 horas.

Otras penicilinas resistentes a la penicilinasa

La nafcilina 6(2-etoxil-1-naftamido) se caracteriza por su absorción irregular e incompleta, que se traduce en niveles séricos bajos. Por vía parenteral, a la dosis de 6 a 18 gramos, se ha empleado en infecciones graves estafilocócicas.

La difenicilina se asemeja a la oxacilina, de pobre absorción por ser poco estable a los ácidos estomacales. Incluso por vía parenteral se considera inferior a la oxacilina. La quinacilina se absorbe poco por vía bucal y su actividad es baja en la mayor parte de bacterias, con excepción del estafilococo.

**TOXICIDAD.** Se citan trastornos digestivos: náuseas, -diarrea, que se presentan debido a dosis altas, pero que no requieren la suspensión. Se ha sabido de aumento en la transaminasa glutámica oxalacética; hepatitis colestática; leucopenias pasajeras y nefropatías del tipo de la producida por la cefaloridina.

REACCIONES ALÉRGICAS. Se presenta en exantemas maculo papulares, de tipo sarampionoso, urticariano o eritematoso en un 3 por ciento de los casos. Las reacciones alérgicas - son cruzadas para todo el grupo de penicilinas. Se ha dicho que las dosis altas desplazan la bilirrubina, de consecuencias en el recién nacido.

Se citan superinfecciones por enterobacterianas y por hongos con dosis muy elevadas y prolongadas.

DOSEIFICACION. Es preferible la vía bucal en los casos comunes y la vía parenteral en infecciones graves, eligiendo la venoclisis en el adulto es de 2 g/24 horas, repartida a intervalos de 6 a 8 horas. La dicloxacilina se da en cantidad de 1 g/24 horas. En los niños, la cloxacilina se aplica a las dosis de 50 a 100 mg/kg/24 h, y la dicloxacilina a la dosis de 25 a 50 mg/kg/24 horas, repartida a intervalos de 6 a 8 horas. Por vía intramuscular hasta la mitad de esas cantidades, pero en infecciones graves se puede duplicar o triplicar.

Las infecciones por estafilococo epidémico son sumamente rebeldes y requieren terapéutica muy prolongada, de varias semanas; el antibiótico se retirará hasta eliminar totalmente la infección y normalizarse la sedimentación glomerular para evitar recaídas.

## 2. MACROLIDOS

Los antibióticos del grupo de los macrólidos se caracterizan por disponer de un anillo de lactona macrocíclica, con inclusión de un azúcar. Se incluyen entre estos eritromicina, oleandomicina, leucomicina y la yasmocina. Pertenecen a los antibióticos de espectro intermedio, que se distinguen de la penicilina por cubrir mutantes de estafilococo epidémico.

### ERITROMICINA

La eritromicina fue el primer antibiótico descubierto en 1952 por Macguire, aislado de cepas de *Streptomyces erythreus*. Desde el punto de vista químico, fue estudiado por Cermer.

Existen eritromicinas de tipos A, B, y C, cuya actividad es mayor para la primera. Es un polvo ligeramente amarillento, poco soluble en agua, pero se disuelve con facilidad en etanol y otros solventes orgánicos. Las soluciones neutras son estables por varias semanas a 5°C; a la temperatura ambiente, disminuye su actividad en pocos días, acentuándose con pH inferior a 5°C.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO.** Este medicamento es eficaz en las infecciones bacterianas comunes a las que enfrenta -

el clínico en su práctica diaria. Su espectro es muy parecido al de la penicilina, pues cubre los grampositivos, en particular neumococos, estreptococos y estafilococos. También actúa sobre ciertos gramnegativos, tales como *Hemophilus influenzae* y *H. pertussis*, gonococos, *Brucella melitensis* y *Mycoplasma pneumoniae*.

Para la gran mayoría de bacterias, la eritromicina es bacteriostática, por lo que su actividad es menor comparada con la penicilina, que es bactericida.

Al eliminar neumococos y estreptococos, este antibiótico favorece mutantes de estafilococo que responden a la eritromicina. Cuando no hay respuesta a la penicilina, se sustituye por eritromicina, con buenos resultados en la gran mayoría de casos.

**RESISTENCIAS ADQUIRIDAS.** Las cepas de *Staphylococcus aureus*, enterococo y neumococo aumentan su resistencia 500 veces después de 3-12 subcultivos en presencia del antibiótico. Las cepas de estreptococo beta, hemolítico y viridans, hasta 20 veces después de 20 subcultivos, pero las resistencias son moderadas. Las mutantes resistentes del estafilococo in vitro pueden ocasionar colonias no productoras de coagulasa. Se observan cambios semejantes in vitro con eritromicina.

**RESISTENCIAS CRUZADAS.** In vitro, hay ciertas resisten

cias cruzadas entre los macrólidos (eritromicina, oleandomicina, espiramicina); incluso en otros, como la lincomicina, que no pertenece a este grupo. En una epidemia por estreptococo beta hemolítico, éste fue sensible a la eritromicina y resistente a lincomicina, o viceversa; posteriormente resistió a ambos antibióticos. El grado de resistencia varía, observándose por lo menos dos tipos de mutantes.

Ocurren resistencias disociadas en algunas cepas de estafilococo, que surgen durante el tratamiento con eritromicina. Después de una exposición de 40 minutos, o sea en una generación, más del 90 por ciento de la población se hace resistente; la reversión a la sensibilidad se opera después de 90 minutos en ausencia de eritromicina.

FARMACOLOGIA. La eritromicina es lábil a la acidez estomacal, por lo que su absorción se dificulta por vía bucal por ese motivo se protege con capa entérica pero aun así los niveles séricos son bajos. La solución de estearato es resistente a la acidez estomacal. El propionil, que es un éster de eritromicina en forma de laurilsulfato o estolato de eritromicina, no tiene sabor y también resiste la acidez estomacal. Los alimentos afectan poco, y los niveles sanguíneos varían en cada preparación.

Las diferencias en los niveles parecen no ser importantes en los distintos preparados, según la respuesta clí

nica, si se comparan estolatos, estearatos y succinatos.

Los niveles se sostienen durante 6 a 8 horas y en cantidades de 0.1 mcg/ml hasta 8 y 12 h. Por vía parenteral, - una dosis de 10 mg/kg/24 h proporciona niveles adecuados en el plasma sanguíneo.

La eritromicina se difunde por tejidos y líquido orgánicos y atraviesa la placenta. Pasa con dificultad las meninges, pero se difunde mejor si éstas se inflaman.

La eritromicina se excreta en cantidades pequeñas por orina y bilis. Después de 1 g, los niveles urinarios varían de 13 a 45 mcg/ml. En la bilis, las concentraciones son de 10 mcg/ml con propionil, y 64 mcg/ml con la base, lo que explica que los niveles séricos sean más elevados con el primero.

**MODO DE ACCION.** Inhiben la síntesis proteica e interfiere en ribosomas, donde los aminoácidos son transferidos de ácidos ribo nucleicos a proteínas. Se afecta la síntesis de las macroproteínas, pues las de nueva formación se bloquean al término de la cadena péptida en crecimiento. La eritromicina penetra mejor en las bacterias grampositivas que en las gramnegativas.

**TOXICIDAD.** La eritromicina es uno de los antibióticos más inocuos y sólo tiene el riesgo de hepatotoxicidad moderada en ciertas sales. Los trastornos digestivos son los -

más frecuentes (náuseas, vómito, diarrea, cólicos, etc. ) con dosis altas y prolongadas; pocas veces hay que suspender la droga. Las reacciones; fiebre, eosinofilia, erupciones, tromboflebitis y dolor localizado a la inyección intramuscular.

La hepatotoxicidad se relaciona exclusivamente con el estolato de eritromicina y la triacetiloleandomicina. La -eritromicina y el estearato no producen estas manifestaciones clínicas y de laboratorio. Después de 10 días de su administración, pueden aparecer dolor abdominal, ícterus, prurito y hepatomegalia discreta. El laboratorio revela eosinofilia, elevación de la bilirrubina, de la fosfatasa alcalina y el tiempo de protombina. La biopsia hepática muestra -colestasis intrahepática e infiltración periportal. Al suspender la droga desaparecen los síntomas. Son posibles las recaídas si se insiste en el estolato, lo cual no acontece la eritromicina base o el estearato.

#### DOSIFICACION

Adultos y escolares:	1.5 a 2 g/24h (B)
Pre-escolares:	1/2 dosis
Lactantes, recién nacidos y prematuros:	30 a 50 mg/kg/24 h
Intervalos:	6 a 8 h
parenteral, I.V.:	1 ampolleta c/12 h (IM)

## YOSAMICINA

Un nuevo macrólido fue descubierto en 1964, bajo el nombre de Yosamicina, de una cepa del *Streptomyces norbonensis* estudiado por Okami, con espectro muy parecido a la eritromicina, pero sin resistencias cruzadas con ella.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO.** Los estudios *in vitro*, muestran sensibilidad frente a los grampositivos: neumococos, estreptococos, estafilococos, *C. diphtheriae*, algunos gram negativos: *N. gonorrhoeae*, *H. meningitidis*, *B. pertussis* y anaerobios.

Su acción más bien es bacteriostática que bactericida y la tendencia a las resistencias es lenta.

**FARMACOLOGIA.** La yosamicina se absorbe fácilmente por vía bucal y alcanza tejidos y líquidos orgánicos, particularmente pulmones, sangre, riñón, bazo e hígado. La administración de 1 g por vía bucal da niveles séricos a la hora - de 3 mcg/ml, sosteniéndose 6 h a 0.75 mcg/ml.

**RESISTENCIAS CRUZADAS.** Lo más característico de la yosamicina es que no manifiesta tendencia a las resistencias cruzadas con otros macrólidos frente al estafilococo, ventaja grande sobre la eritromicina y otros antibióticos de este grupo.

**TOXICIDAD.** Son pocos los efectos tóxicos de este an-



tibiótico y se presentan en un pequeño porcentaje de casos, en forma de trastornos digestivos: anorexia, vómitos, diarrea, distensión gástrica, comezón, erupción, etc. No se reporta hepatotoxicidad.

#### DOSIFICACION

Adulto: 1.5 a 2 g/24 h  
 Niños: 750 mg a 1 g  
 Lactantes: 30 a 50 mg/kg/24 h

#### PRESENTACIONES

Comprimidos de 500 mg  
 Suspensión: 250 mg/5 ml

#### TROLEANDOMICINA

(TRIACETILOLEANDOMICINA)

La triacetiloleandomicina o troleandomicina pertenece al grupo de los macrólidos. La oleandomicina, que es la sal original, se aisló el 1954 de cepas de *Streptomyces antibioticus*.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO. Es semejante al de la eritromicina, pero su actividad in vitro es menor dos o cuatro veces frente al estafilococo y diez veces en el caso de estreptococo. Sin embargo, la triacetiloleandomicina proporciona niveles séricos elevados, lo que compensa en parte -

esa desventaja, pues se absorbe mejor que la oleandomicina.

**RESISTENCIAS BACTERIANAS.** Manifiesta resistencias parciales cruzadas con el resto de los macrólidos, por lo que en caso de fracaso para cubrir mutantes diferentes de esta filococo, es preferible sustituirlas por grupos diferentes, como rifamicina o dicloxacilina.

**TOXICIDAD.** Es hepatotóxica, como el estolato de eritromicina, produciendo ictericia, hiperbilirrubinemia, pruebas hepáticas anormales, etc. También ocasiona náuseas, vómitos, diarrea, sensación de quemadura en el recto y dolor de cabeza; se informa de fenómenos anafilácticos.

#### DOSIFICACION

Adultos: 1 a 2 g/24 h  
 Niños: 1/2 dosis  
 Lactantes: 30 a 50 mg/kg/24 h  
 Intervalos: 6 a 8 h

#### LEUCOMICINA

La leucomicina, aislada en Japón, es un antibiótico de espectro intermedio, clasificado entre el grupo de los macrólidos por ciertas características.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO.** Actúa sobre todo en grampositivos: neumococos, estreptococos, estafilococos, clostridios,

B. diftérico, treponemas y sobre algunos gramnegativos: meningococos, gonococos, Hemophilus influenzae, Hemophilus pertussis, rickettsias; virus macromoleculares y linfogranuloma venéreo.

**FARMACOCLOGIA.** Se obtienen niveles séricos de 0.25 mcg/ml; en los huesos, de 5 mcg/ml en el pus después de la ingestión de 1 g a las 12 h.

**DOSEIFICACION.** En el adulto 4 a 5 g/24 h (5). En los niños 1/2 dosis.

## VIRGINIAMICINA

### Depsipéptidos

La virginiamicina pertenece a los depsipéptidos, y tiene cierto parentesco con los macrólidos.

El antibiótico más conocido es la virginiamicina, pero existen otros como ostreogricina, estreptogramina, mikamicina y pristinamicina.

Posee dos componentes que actúan sinérgicamente. El grupo A se relaciona estrechamente. El grupo B de depsipéptidos muestra resistencias cruzadas con los macrólidos. Los grupos A y B son bacteriostáticos, pero combinados pueden ser bactericidas.

**ESECTRO ANTIBACTERIANO.** La virginiamicina es bastan-

te activa sobre mutantes de estafilococo, pues las inhibe a concentraciones menores de 1 mcg/ml.

RESISTENCIAS BACTERIANAS. Por tener ciertas resistencias cruzadas con los macrólidos, cuando se fracasa con eg te grupo, es preferible emplear grupos distintos, como la - dicloxacilina o rifamicinas.

#### DOSIFICACION

Adultos:	2 a 3 g/24 h
Niños:	1/2 dosis
Lactantes:	40 a 50 mg/kg/24 h
Intervalos:	6 a 8 h
Duración:	10 días

### 3. GRUPOS DIVERSOS

#### LINCOMICINA Y CLINDAMICINA

La lincomicina es un antibiótico producido por *Streptomyces lincolnensis*, aislado por Manson en 1963. Se pudo purificar en 1962 obteniéndose un material estable muy soluble en agua, metanol y etanol. En 1964 se conoció su estructura química, distinta a los antibióticos conocidos.

Mediante alteraciones en su estructura química da lugar a un derivado: la clindamicina, de mejor absorción y actividad.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO.** La lincomicina cubre las bacterias ordinarias a que se enfrenta el clínico en su práctica diaria, sobre todo neumococos, estreptococos y estafilococos. Semeja al grupo de macrólidos sólo en el sentido de manifestar ciertas resistencias cruzadas. *Haemophilus influenzae*, gonococo y meningococo son sensibles a la eritromicina y resisten a la lincomicina, así como las cepas T de *Mycoplasma* y enterococo. En cambio, los cocos anaerobios y bacilos negativos anaerobios (*bacteroides*) son más sensibles a la clindamicina.

**RESISTENCIAS BACTERIANAS.** La mayor parte de las bacterias grampositivas fueron sensibles a 3 mcg/ml, o menos, de

lincomicina y a 0.4 mcg/ml de clindamicina. Alrededor de 98 por ciento de las cepas de estafilococo fueron sensibles a estas concentraciones. Las cepas resistentes a eritromicina y cloxacilina mostraron una mayor resistencia a la lincomicina. Las cepas resistentes a la lincomicina también lo fueron a otros antibióticos, en particular a la eritromicina. Las resistencias cruzadas son totalmente entre lincomicina y clindamicina. Ocasionalmente se observan cepas resistentes de *D. pneumoniae* (neumococo), *Streptococcus pyogenes* (estreptococo beta hemolítico, *Streptococcus viridans* y *C. diphtheriae*.

Estos medicamentos, asociados a la penicilina a dosis altas, constituyen la terapéutica de elección.

FARMACOLOGIA. Su administración puede ser bucal, intramuscular o endovenosa, obteniéndose niveles séricos adecuados. Por vía bucal, los niveles séricos son más altos en ayunas y más prolongados después de los alimentos. 500 mg a 1 g por vía bucal elevan los niveles séricos entre 1.8 y 5 mcg/ml, sosteniéndose unas 4 horas, 1.4 a 2.7 mcg/ml a las 6 horas y 0.3 a 1 mcg/ml a las 12 horas. Una dosis de 25 a 35 mg/kg/24 horas en los niños proporciona niveles séricos entre 4 y 9 mcg/ml, disminuyendo progresivamente hasta 1 mcg/ml a las 15 horas.

Los niveles séricos por vía intramuscular son más ele

vados. Una inyección de 300 a 600 mg proporciona niveles de 11 a 15 mcg/ml y 9 a 18 mcg/ml, respectivamente; la concentración promedio en 12 horas fue de 0.7 a 1.8 y 1.3 a 3.2 - mcg/ml.

La lincomicina no se liga demasiado a la proteína del suero. Se distribuye en todos los tejidos y líquidos orgánicos, encontrándose a concentraciones significativas en líquido peritoneal, pleural, bilis, huesos, cerebro y meninges.

Su excreción por la orina al darse por vía bucal corresponde de 2 a 9 por ciento, y por vía parenteral de 10 a 50 por ciento. La excreción por heces tiene cierta importancia; una dosis bucal de 1.5 da una concentración en heces - de 1 a 7 mcg/ml.

La clindamicina se administra por vía bucal o parenteral. La administración bucal de 150, 300 y 450 mg elevó los niveles séricos al cabo de una hora a 2.5 mcg, 3 mcg y 6 - mcg/ml; a las 6 horas 0.7 mcg, 1 y 2 mcg/ml, respectivamente. En niños una dosis de 2 mg/kg elevó los niveles séricos al cabo de media hora a 2 mcg/ml y a las 6 horas a 0.3 mcg/ml, no modificándose con los alimentos.

La clindamicina alcanza rápidamente tejidos y líquidos orgánicos: saliva, estúpido, pulmón, líquido pleural, -- próstata, huesos, etc.; penetra con dificultad al líquido -

cefalorraquídeo, pero se favorece al infiltrarse las meninges. Se excreta por orina, bilis y heces debido a concentraciones elevadas.

**TOXICIDAD.** Ocasiona trastornos digestivos, sobre todo diarrea. Las reacciones de hipersensibilidad consisten en prurito, erupción, urticaria, edema angioneurótico, fiebre, agranulocitosis y disfunción hepática con alteración a las transaminasas. La inyección intramuscular no es dolorosa y no es dolorosa y no son frecuentes las flebitis por vía en dovenosa. Inyectada por esta vía a dosis altas y por tiempo breve, se recomienda la venoclisis lenta, sin exeder de 50 mcg/kg/hora. No son frecuentes las superinfecciones. Como no altera la flora enterobacteriana, no hay riesgo de ocasionar mutantes virulentas, lo cual es una gran ventaja.

**DOSEIFICACION.** En el adulto se aplica por vía bucal en dosis de 1.5 a 2 g/24 horas, repartida a intervalos de 500 mg cada 6 a 8 horas. Por vía intramuscular, una ampollita de 600 mg cada 12 a 24 h. En venoclisis lenta, una ampollita de 600 mg cada 8 h. En los niños mayores, la mitad de la dosis. En lactantes, recién nacidos y prematuros, 30 a 50 mg/kg/24 h, repartidos a intervalos de 6 a 8 horas. Bucal y en venoclisis. En el prematuro, por vía intramuscular, 10 a 20 mg/kg/24 h, repartidos a intervalos de 12 horas.

La clindamicina se aplica a las mismas dosis. En in--



fecciones por anaerobios y bacteroides, tanto la lincomicina como la clindamicina se dan en venoclisis lenta, en dosis de una ampollita de 600 mg cada 8 horas, además de penicilina en venoclisis, 10 millones de unidades c/24 horas.

#### RIFAMICINAS

Las rifamicinas se aislaron de cepas de *Streptomyces mediterranei*. Su estructura química fue descrita por Bergamini. La rifamicina B es la más activa; su molécula ha sido modificada con ciertas ventajas; en el mercado se encuentran la rifamicina SV y la rifamicina B dietilamida.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO.** Espectro intermedio, cubre al bacilo tuberculoso, lo que significa ventaja, sobre todo en infecciones respiratorias. Son sumamente activas sobre neumococos, estreptococos y estafilococos, pues son inhibidos a concentraciones entre 0.01 y 1 mcg/ml, pero pueden ser mejores según el tamaño del inóculo y el tiempo de incubación. Es posible la existencia de un número pequeño de cepas resistentes de estafilococo. Su acción es bactericida.

**RESISTENCIAS BACTERIANAS.** No hay resistencias cruzadas con otros antibióticos de espectro intermedio, por lo que es de elección cuando se ha fracasado con otros grupos de antibióticos de espectro intermedio.

FARMACOLOGIA. Por vía bucal se absorbe poco, por lo que se prefiere la vía parenteral. La inyección intramuscular de 500 mg produce niveles séricos de 5 mcg/ml durante 8 h. Se liga con la proteína del plasma en más del 80 por ciento, y sólo en 14 por ciento se encuentra libre, Su eliminación se lleva a cabo sobre todo por la bilis, por lo que su concentración es muy elevada de manera que es específica en infecciones hepáticas, biliares, colecistitis, etc. así como en cirugía biliar frente a cualquier sospecha de infección.

TOXICIDAD. Se presentan náuseas, dolor de cabeza, disfunción hepática e ictericia.

#### DOSIFICACION

Adultos: 250 mg/8 horas, I.M.

Niños: 1/2 dosis

Lactantes: 20 mg/kg/24 horas

#### Infecciones graves:

Adultos: 500 mg/8 horas, I.V. o venoclisis

Niños: 1/2 dosis

Lactantes: 30 mg/kg/24 horas

## RIFAMPICINA

La rifampicina es el derivado más importante de la familia de las rifamicinas. Estas se originaron en las cepas del *Streptomyces mediterranei* en 1957. La rifampicina es un producto sintético obtenido de la rifamicina en 1964, entre 500 preparados experimentados.

ESPECTRO ANTITUBERCULOSO. Es semejante a la rifamicina, pero de mayor actividad, en particular sobre el bacilo tuberculoso. El estafilococo se inhibe a una concentración sumamente baja (de 0.0002 mcg/ml). Los neumococos, estreptococos, meningococos y *Haemophilus* también requieren cantidades pequeñas. El bacilo tuberculoso se inhibe a una concentración de 0.5% mcg/ml. Es el antibiótico más activo contra los estafilococos intraleucocitarios que originan las recaídas. La sensibilidad de *M. tuberculosis* varía según los reportes y métodos: 4 a 32 mcg/ml y 0.1-0.5 mcg/ml. Entre 1000 cepas de bacilo tuberculoso se aislaron algunas resistentes. Otras microbacterias distintas a *M. tuberculosis* también se observaron sensibles; 222 cepas mostraron gran sensibilidad; cepas de *M. marinum* fueron susceptibles a 1.6 y 2.5 mcg/ml; cepas de *M. kansasii* se inhibieron con 1.6 mcg/ml; cepas de *M. goodii* fueron más sensibles que las de *M. scrofulaceum*; las cepas de *M. fortuitum* y *M. smegm-*

tis presentaron alta resistencia. Las cepas de *M. rhodochrus* y *M. phlei* fueron susceptibles a 1.32 mcg/ml.

**ESTRUCTURA QUIMICA.** Hay no menos de cinco variantes en la producción de rifampicina: la forma B se oxida fácilmente con hidrólisis terminando en rifamicina; el producto reducido de la rifamicina S es la rifamicina SV, que muestra actividad sobre *M. tuberculosis*; otros derivados sintéticos son: 3-formilrifamicin, que incluye la rifampicina como el más importante, por su actividad sobre *M. tuberculosis*, y (3-4 betilpiperazinil-iminometil-rifamicina SV), estable a la temperatura ambiente y soluble en metanol y agua.

**MECANISMO DE ACCION.** Inhibe el DNA dependiente del RNA-polimerasa de la bacteria y bloquea la iniciación de la cadena RNA, inhibiendo la síntesis proteica sobre los ribosomas.

**FARMACOLOGIA.** La rifamicina, en contraste con las otras rifamicinas, se absorbe bien por vía bucal, originando niveles séricos elevados y sostenidos hasta por 12 horas por lo que su administración a intervalos de 8 a 12 h. Se excreta en particular por la bilis, aun cuando en menor grado que la rifamicina. En el estupo, las concentraciones son entre 5 y 10 mcg/ml. Su excreción por la orina es en cantidades apreciables.

Su absorción es algo mejor en ayunas, y a las 2 y 4 -

horas las concentraciones séricas son buenas. Se difunde fácilmente en los tejidos y líquidos orgánicos. Los niveles - en las vísceras a menudo son más altos que en sangre, sobre todo en el hígado. En el exudado de cavernas y huesos las - concentraciones obtenidas son buenas, pero en líquido cefalorraquídeo son menores. La administración de 600 mg de rifampicina da niveles sostenidos hasta de 12 h. El 90 por - ciento se excreta durante ese tiempo. La unión con la proteína sérica no afecta su actividad.

**TOXICIDAD.** Se producen reacciones de sensibilidad, como la aparición de erupción, trastornos gastrointestinales; disfunción hepática con elevación de las transaminasas y de la bilirrubina sérica y trombocitopenias por dosis elevadas pero generalmente no se requiere suspender la droga.

#### DOSIFICACION

Adultos: 900 mg/24 h (B)  
 Niños: 1/2 dosis  
 Lactantes: 20 mg/kg/24 h  
 Intervalos: 8 a 12 h  
 Duración promedio: 10 días  
 En la tuberculosis: tiempo indefinido

## ~~-----~~ VANCOMICINA

La vancomicina se aisló de cepas de *Streptomyces orientalis* en 1956.

**ESTREPTOCOCCO ANTIBACTERIANO.** Como todo antibiótico de espectro intermedio, manifiesta un espectro parecido a la penicilina, pero es muy activo sobre mutantes de estafilococo, estreptococo, *Streptococcus faecalis* y clostridios. Es bactericida.

**RESISTENCIAS BACTERIANAS.** La presencia de cepas resistentes de estafilococo es poco frecuente, por su uso limitado al prescribir exclusivamente por vía endovenosa. No tiene resistencias cruzadas con otros antibióticos.

**MODO DE ACCION.** Actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular, lugar distinto donde actúa la penicilina; forma complejos para la síntesis protéica de la pared celular.

**FARMACOLOGIA.** No se absorbe por vía bucal, y es de uso exclusivo por vía endovenosa, pues es necrosante al inyectarse en el músculo. Una dosis de 500 mg por vía endovenosa eleva los niveles séricos a 10 mcg/ml a las 2 h; de 3 mcg/ml a las 6 h; de 1 mcg/ml a las 8 h y de 0.5 mcg/ml a las 12 h. Los niveles se sostienen inyectando 500 mg/6 h, o bien en venoclisis continua, preferible en infecciones graves. En el disfuncionamiento renal los niveles séricos se -

conservan más elevados y prolongados. Se excreta en 90 por ciento por la orina.

**TOXICIDAD.** Es ototóxica por ataque al VIII par; las dosis elevadas aumentan su riesgo, así como la insuficiencia renal. Por vía intramuscular es necrosante y por vía endovenosa ocasiona tromboflebitis, por lo que se disolverá en 200 ml de suero rotando el sitio de aplicación. Puede causar náuseas, vómitos, fiebre, urticaria y erupción. Es posible la aparición de superinfecciones por gramnegativos. Los niveles séricos no serán mayores de 5 a 25 mcg/ml, y es necesaria la vigilancia en la disfunción renal.

**DOSIFICACION.** En el adulto se inyectan 500 mg cada 6 horas por vía intramuscular. En los niños, 40 mg/kg/24 h.

Se diluyen en suero fisiológico o glucosado 100 a 200 ml, y se aplica durante un período de 20 a 30 minutos.

#### NOVOBIOCINA

La catomicina se aisló de cepas de *Streptomyces spheroides* por Wallyck. La estreptonivicina salió de *Streptomyces niveus* y fue aislada por Smith. Posteriormente, se demostró que ambos antibióticos eran idénticos, recibiendo el nombre genérico de novobiocina.

**PROPIEDADES QUÍMICAS.** La novobiocina se encuentra en

forma de sales de calcio o sal monosódica. La sal cálcica es soluble en agua (3 mg/ml), y la sal monosódica es más soluble (200 mg/ml).

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO.** Pertenece a los antibióticos de espectro intermedio, por lo que actúa sobre las bacterias comunes (neumococos, estreptococos, estafilococos, Haemophilus, gonococos y meningococos).

Algunas cepas de Pasteurella y Proteus son sensibles, las enterobacterianas son resistentes.

Su actividad más bien es bacteriostática. Se liga a la proteína sérica en 90 por ciento, de modo que sólo 10 por ciento aparece libre en el plasma.

**RESISTENCIAS BACTERIANAS.** Presenta tendencia a las resistencias bacterianas, particularmente del estafilococo, incluso durante el tratamiento. No hay resistencias cruzadas con otros antibióticos.

**FARMACOLOGIA.** Se absorbe bien por vía bucal. Una dosis de 250 a 500 mg da niveles séricos entre 10 y 20 mcg/ml al cabo de 1 a 4 h. Penetra con dificultad al conducto cefalorraquídeo. Se excreta sobre todo por la bilis, por lo que su concentración es alta. Tres por ciento se excreta por la orina.

**TOXICIDAD.** Las resistencias de sensibilidad son frecuentes: erupciones maculopapulares, morbiliformes y urtica



rianas, que desaparecen pronto. Se informa de casos de eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica.

Manifiesta efectos adversos sobre la función excretora hepática, lo que es delicado en recién nacidos.

#### DOSEIFICACION

Adultos: 1.5 a 2 g/24 h (B)  
 Niños: 1/2 dosis  
 Lactantes: 30 a 40 mg/kg/24 h  
 Intervalos: 6 a 8 h

#### BACITRACINA

La bacitracina fue estudiada por Anker y Maloney en 1945. Se aisló de la flora bacteriana de heridas contaminadas que contenían gran número de bacilos aerobios. Se produce por cultivos de *Bacillus subtilis*. Químicamente es un polipéptido integrado por bacitracinas A, B, y C.

Se presenta como polvo blanco grisáceo de sabor amargo, muy soluble en agua. Es estable en forma de polvo o en pomadas, pero no en soluciones, por lo que requiere refrigeración para no perder actividad una vez disuelto. Interfiere la síntesis proteica de la pared celular.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO. Cubre un espectro parecido a la penicilina, muy activo contra estreptococo beta hemolítico

co y estafilococo dorado.

**TOXICIDAD.** Por vía parenteral es nefrotóxica, por lo que se emplea sólo en aplicación tópica.

**DOSIFICACION.** La solución debe contener 1000 U por ml y en unguento, 500 U/g. La solución se hace partiendo de las ampollitas que traen 10,000 y 25,000 U, los unguentos vienen en tubo.

#### GRAMICIDINA

Este antibiótico fue aislado por Dubos en 1939, antes de la penicilina. Es producido por esporas de bacilos aerobios (*B. brevis*). Los extractos crudos del cultivo de este bacilo originaron la tirotricina. La tirotricina contiene - 15 a 20 por ciento de gramicidina, cuya fracción es la más activa. Se conocen por lo menos cuatro gramicidinas producidas a partir de la tirotricina.

**ESEPECTRO ANTIBACTERIANO.** La gramicidina es muy activa sobre la mayoría de bacterias grampositivas aerobias y anaerobias, en particular sobre mutantes del estafilococo epidémico.

**TOXICIDAD.** Es muy tóxica por vía parenteral, por lo que se emplea exclusivamente en aplicaciones tópicas, particularmente en infecciones oculares.

### C) QUIMIOTERAPICOS

Los quimioterápicos han vuelto a tener importancia en el tratamiento de los padecimientos infecciosos, no obstante de ser menos activos que los antibióticos, por no alterar las floras bacterianas.

#### SULFAMIDAS

La sulfamida fue el primer quimioterápico descubierto sintetizado por Klarer y estudiado por Domagk en infecciones por estreptococo beta hemolítico.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO.** Cubren grampositivos: neumococos y estreptococos, y son de menor acción sobre estafilococos y clostridios. Sobre gramnegativos tienen actividad - en caso de meningococos y gonococos; pueden ser útiles en shigellosis y contra enterobacterias que dominan en las infecciones entéricas y urinarias.

**RESISTENCIAS ADQUIRIDAS.** Son muy frecuentes y afectan a la mayor parte de bacterias, lo que se traduce en fracasos frecuentes en la práctica clínica.

**RESISTENCIAS CRUZADAS.** Son totales para todo el grupo de sulfamidas.

**FARMACOLOGIA.** Las sulfamidas absorbibles se aprovechan

bien por vía bucal. La ingestión de 2 g eleva los niveles séricos hasta 100 mcg/ml. Las sales de sodio se emplean por vía parenteral. En la sangre se liga con las proteínas en una proporción variable: 45% para la sulfadiazina y 98% si es sulfadimetoxina. En el líquido cefalorraquídeo, los niveles corresponden a 30 y 80% de los obtenidos en la sangre.

Su excreción se hace fundamentalmente por los glómerulos, y en parte por los túbulos renales.

Las sulfamidas se clasifican en absorbibles y no absorbibles.

Las absorbibles incluyen: de corta acción, administradas cada 6 a 8 horas; de acción semirretardada, que se dan a intervalos de 24 horas, y de acción superprolongada, a intervalos de una semana.

#### SULFAMIDAS DE CORTA ACCION

Están la sulfanilamida y la sulfacetamida, que por menor actividad han sido descartadas; la sulfapirina, por su toxicidad, y en menor grado el sulfatiazol.

Los compuestos altamente solubles se emplean principalmente en infecciones urinarias, como el sulfisoxazol, - muy activo y de excreción rápida. Está indicado en infeccio

nes urinarias, es menos activa que el sulfisoxazol, pero más específica. El sulfisoxazol es suspensión, por no tener sabor, se utiliza en niños. También se presenta en tabletas y ampolletas. El sulfametizol se emplea en infecciones urinarias. La sulfacetamida se prefiere en aplicaciones tópicas, por ser menos alergizante. La sulfametacina es bastante activa y poco tóxica, por lo que está indicada en infeciones generales.

#### ~~SULFAMIDAS DE ACCION SEMIRRETARDADA~~

Se incluye el sulfametoxazol, muy semejante al sulfametaxazol, muy semejante al sulfisoxazol, pero se absorbe y se excreta muy lentamente, lo que permite al trimetoprim, - muy empleado para combatir Salmonellas, sin desequilibrar la flora intestinal, como sucede con los antibióticos.

El sulfactidol, en tabletas y suspensiones, es útil en pielonefritis. El sulfamoxol, con presentaciones de comprimidos, suspensión, supositorios, ampolletas para I.V., se aplica en infecciones generales, enteritis y pielonefritis.

#### SULFAMIDAS DE ACCION RAPIDA DE

Por su acción y excreción sumamente lenta, se administran cada 24 horas, pero tienen el inconveniente de producir reacciones graves de sensibilidad, por lo que se han restringido en la actualidad. Sus indicaciones particulares son como sustitutos de la penicilina en la profilaxia de la fiebre reumática, cuando existe alergia a ella y en aplicaciones prolongadas por pielonefritis subagudas o crónicas. La sulfametoxipiridacina probablemente sea la más tóxica. - Le siguen la sulfadimetoxina y la sulfametoxidina. El sulfadimetoxina y la sulfametoxidiacina. El sulfacemizol es de uso intramuscular, y es el único producto inyectable de este tipo.

#### SULFAMIDAS DE ACCIÓN SUPERPROLONGADA

En este grupo se encuentra la sulfadoxina, que se administra en dosis de 1 g por semana, y se emplea en infecciones urinarias, así como en bronquitis crónicas con cierta acción sobre la malaria. La sulfametopicina es útil en pielonefritis.

#### SULFAMIDAS NO ABSORBIBLES

Se prescriben en casos de diarrea, principalmente en

niños, pues actúan tópicamente, sin riesgo de toxicidad al no absorberse. Incluso se manejan sin peligro en recién nacidos y prematuros. También se utiliza en cirugía de colon, para bajar la cuenta bacteriana. El succinsulfatiazol es algo menos eficaz, y la sulfaguanidina, algo tóxica.

**COMPUESTOS ESPECIALES.** El sulfamylon se aplica en quemaduras, por su acción sobre pseudomonas.

La sulfasalazina es un compuesto de sulfapirina y ácido salicílico, empleado en colitis ulcerosa con ciertos resultados; es tóxica.

**TOXICIDAD.** Trastornos gastrointestinales: anorexia, vómito, diarrea. Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica. Alteraciones renales: cristalurias, hematurias, oligurias, necrosis tubular, nefritis intersticial. Trastornos neurológicos: hiperbilirrubinemia y kernicterus. Reacciones de hipersensibilidad: dermatitis por contacto, fiebre, artralgia, enfermedad del suero y síndrome de Steven Johnson, que puede ser fatal, implicándose en particular las sulfamidas de acción prolongada; entre 116 casos de niños menores de 15 años se registraron 20 muertes, y de 37 adultos murieron 9. Las sulfamidas absorbibles no deben darse a recién nacidos ni prematuros, porque la conjugación de la bilirrubina es muy imperfecta, con riesgo del kernicterus. Hay reportes de

actividad teratológica.

**PRECAUCIONES.** Se prefieren las sulfamidas más solubles; es conveniente dar un aporte liberal de líquidos y alcalinizar la orina. Se evitarán las sulfamidas de acción prolongada: hay hipersensibilidad cruzada para el grupo. Se requieren controles hematológicos si se prolonga la terapéutica por algunas semanas. No se emplearán en embarazadas, recién nacidos ni prematuros. No se permite la exposición al sol y tomar sulfamidas. Se suspenderán en presencia de erupciones, ictericia o púrpura.

#### DOSIFICACION

Sulfamidas de acción corta:

Sulfadiazina	Intervalos, 6 horas
Sulfisoxazol	Adultos: 4 a 6 g/24 horas
Sulfametacina	Niños: 1/2 dosis
Sulfacetamida	Lactantes: 100 a 300 mg/kg /24 horas

Sulfamidas de acción  
semirretardada:

	Intervalos, 12 horas
Sulfametoxazol	Adultos: 2 a 3 g/24 horas
	Niños: 1/2 dosis
	Lactantes
Sulfamorol	Adultos: 1 g/24 horas
	Niños: 1/2 dosis
	Lactantes: suspensión 1/2 cucharadita c/12 h

Sulfamidas de acción retardada:

Sulfametoxipiridacina	Intervalos, 24 horas
Sulfadiretoxina	Adultos: 1 g/24 horas
Sulfametoxidacina	Niños: 1/2 dosis



## TRIMETOPRIM

El trimetoprim se introdujo en Inglaterra en 1960, - perteneciendo al grupo de sulfamidas. Fue sintetizado por - Hitching, y se emplea mezclado al sulfametoxazol (Batrim).

ESPECTRO ANTIBACTERIANO. Semeja a las sulfamidas, es más potente y hay menos cepas resistentes.

SINERGISMO. El trimetoprim es sinérgico con el sulfametoxazol; existen comprimidos que contienen 80 mg de trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol (Batrim). El trimetoprim adquiere mayor potencia cuando se asocia a una sulfamida; - una bacteria puede ser resistente a sulfamidas, pero sensible al trimetoprim, y de esa manera es como actúa.

RESISTENCIAS. Las enterobacterias se hacen resistentes al trimetoprim con 500 mcg/ml después de 12-35 pasos. - Cepas de *Klebsiella* y *Haemophilus influenzae* pueden hacerse resistentes durante el tratamiento. Cepas de *S. coli* y *K. aerogenes* aisladas de la orina, manifestaron resistencias - al trimetoprim por el factor R.

ABSORCION Y EXCRECION. Se absorbe fácilmente por vía bucal; 100 mg elevan los niveles séricos a 1 mcg/ml al cabo de 1 a 3 horas; 250 mg dan niveles de 2 a 3 mcg/ml y se sostiene por 6 a 12 horas. 54% de la droga se une a las proteínas séricas y se excreta por la orina, obteniéndose concen-

traciones de 50 a 100 mcg/ml; persiste en cantidades pequeñas hasta 5 días.

El trimetoprim se asocia con el sulfametoxazol, por ser sinérgico, y aumenta su actividad antibacteriana.

**MODO DE ACCION.** El trimetoprim inhibe la síntesis del ácido tetrahidrofólico, que es esencial como precursor del anabolismo proteico. Las sulfamidas inhiben la síntesis bacteriana del ácido dihidrofólico; el trimetoprim actúa en el siguiente paso de la biosíntesis. Al asociarse estas dos drogas, adquieren mayor potencia.

**TOXICIDAD.** El trimetoprim se tolera mejor que el sulfametoxazol, con manifestaciones tóxicas semejantes a las sulfamidas, puede haber náuseas, vómitos y erupción. Hay alteraciones hematológicas por dismetabolismo del ácido fólico. El trimetoprim es particularmente tóxico en fetos y recién nacidos, por lo que se evitará darle a la embarazada, a la lactante y a los niños, así como cuando existe disfunción hepática o renal.

#### NITROFURANOS

Este grupo de quimioterápicos, a semejanza de las sulfamidas, actúa sobre bacterias grampositivas y gramnegativas. Incluyen la nitrofurantoína, utilizada en infecciones

urinarias. La furazolidona, para infecciones entéricas. La nitrofurazona y el nifuroxide, en aplicaciones tópicas de infecciones cutáneas.

#### NITROFURANTOINA

La nitrofurantoina se presenta en cristales color amarillo sin olor, que se decoloran a la exposición del sol, lo que debe evitarse.

**ESPECTRO ANTIBIÓTICO.** Manifiestan cierta actividad sobre algunos grampositivos, gramnegativos y enterobacterias. En realidad, sólo son útiles en las vías urinarias, - por obtenerse concentraciones muy elevadas en la orina.

**FARMACOCINIA.** Se absorbe fácilmente por la boca. Las sales de sodio son más solubles y se aprovechan por vía parenteral. Los macrocristales de nitrofurantoinas se absorben de manera más lenta, con niveles en la orina más bajos y prolongados; se cree tolerarse mejor. Los niveles séricos son muy bajos por su destrucción rápida, y sólo un tercio se recupera en la orina. Los niveles séricos no exceden de 2.5 mcg/ml.

**RESISTENCIAS BACTERIANAS.** Es posible obtener resistencias por pases sucesivos en presencia de dosis altas, y pueden emerger cepas resistentes durante el tratamiento. No -

hay resistencias cruzadas con otros quimioterápicos. In vitro existe antagonismo con el ácido nalidíxico, por lo - que se asociarán. Su modo de acción es desconocido.

**TOXICIDAD.** Las reacciones tóxicas se presentan 10%, - en contraste con las sulfamidas, que es de 3%, de acuerdo - con un estudio en más de 2,000 casos. Las náuseas y los vómitos son las manifestaciones más frecuentes, por lo que se aconseja tomar los comprimidos después de los alimentos.

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen erupción, urticaria, fiebre, escalofríos, tos, disnea, neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar debida a terapéutica prolongada, así como discrasias sanguíneas, neutropenias y anemia megaloblástica; también las neuropatías, que predisponen el disfuncionamiento renal, del tipo de trastornos sensoriales, reflejos deprimidos, dolor de cabeza, vértigos y neuritis - periférica.

**DOSIFICACION.** En el adulto se prescribe 50 a 100 mg/6 a 8 horas. En niños, 1/2 dosis. En lactantes mayores de 3 - meses, 5 mg/kg/24 horas. Duración; 10 días o más. Pocas vaces se emplea la vía endovenosa: 5 mg/kg/24 horas, en suero glucosado si hay sepsis.

## FURAZOLIDONA

Se presenta en cristales amarillos sin olor, insoluble en agua y alcohol, algo soluble en cloroformo. Requiere protección contra la luz.

**ESPECTRO ANTIBACTERIANO.** Muy parecido al resto del grupo de nitrofuranos. Su acción es bactericida y actúa sobre grampositivos y gramnegativos. Se emplea exclusivamente en infecciones entéricas, por su acción sobre Shigella y Salmonella, además de actuar sobre las enterobacterias virulentas. No tiene el inconveniente de los antibióticos de crear nuevas mutantes. También manifiesta actividad sobre estafilococo, giardias y tricoxemas.

**TOXICIDAD.** Iguales reacciones a las del grupo de nitrofuranos. No debe mezclarse a otras drogas, y la ingestión de alcohol está contraindicada. No se utilizará en lactantes menores de tres meses.

DOSIFICACION		PRESENTACION	
Adultos:	100 mg/6 a 8 horas	Tabletas:	100 mg
Escolares:	50 mg/6 a 8 horas	Suspensión:	17 mg/5 ml
Preescolares:	25 mg/6 a 8 horas		
Lactantes:	10 mg/kg/24 horas		
Intervalos:	6 a 8 horas		
Duración:	5 a 10 días		

## NITROFURAZONA

La nitrofurazona tiene el espectro antibacteriano del grupo de nitrofuranos, pero es algo menos activa, por lo que se aprovecha en aplicación tópica y es posible obtener altas concentraciones. Por actuar sobre estafilococo y coli formes, que son las bacterias dominantes, su empleo es extenso, ya sea en solución, unguento o en gasa impregnada.

**TOXICIDAD.** Pueden ocasionar reacciones de sensibilidad, erupción y prurito. Se emplean con discreción por ese motivo y no es conveniente prolongar su uso.

**DOSEIFICACION.** Para uso tópico se aplican soluciones al 0.2% y 0.02%; crema unguento o pomada, al 0.2%; en instilación oftálmica, 0.02% y para la ética, al 0.2%.

## NIFUROXIMA

Quinioterápico contra hongos, con particular actividad sobre Monilia albicans. Asociado a la furazolidona se utiliza en vaginitis por tricomonas y monilias. Se aplican supositorios dos veces al día durante una semana.

## ACIDO HALIDIXICO

Se presenta en cristales de color amarillo pálido, ligeramente soluble en agua; en álcalis diluidos hay franca solubilidad.

**ESECTRO ANTIBACTERIANO.** Es específico contra bacterias gramnegativas y no tiene acción sobre grampositivos. Es bactericida.

Aun cuando su actividad no es muy grande en *Shigella* y *Salmonella*, que intervienen en las infecciones entéricas, esta droga es útil por contener concentraciones elevadas en el intestino al darse por vía bucal. Tienen igual efecto sobre las enterobacterias.

**RESISTENCIAS.** Las resistencias se producen fácilmente por el paso de las bacterias en caso de concentraciones aumentadas progresivamente. Pueden emerger cepas resistentes durante la terapéutica.

**FARMACOLOGIA.** Se absorbe fácilmente por vía bucal. - Una dosis de 1 g eleva los niveles séricos a 25 mcg/ml, pero con variantes acentuadas. Asociado a los alcalinos aumenta su solubilidad, así como los niveles de sangre y orina. Si la prescripción es de 1 y 2 g se elevan los niveles séricos entre 4 y 60 mcg/ml.

Se excreta casi totalmente por la orina y por los he-

ces en 4%. Su metabolismo es rápido en forma de ácido hidróxido, También activo, que aparece en el 15% en la orina. En el disfuncionamiento renal pasan pocos componentes activos y aparecen productos perjudiciales. En los prematuros es in adecuado su excreción.

**MODO DE ACCION.** Inhibe la síntesis del DNA, que interviene en la síntesis proteica.

**TOXICIDAD.** Pueden ocurrir náuseas, vómitos y convulsiones. Entre 519 pacientes aparecieron reacciones en 219, del tipo de trastornos visuales, alucinaciones y desórden sensorial. De 97 reacciones cutáneas febriles, en 24 hubo erupciones urticarias; en 17, eritema, y en 15, maculopapulares. Se informó de un caso de parálisis bilateral transitoria del sexto par, con altas dosis.

**DOSEIFICACION.** En el adulto la dosis es de 1 g/6 a 8 horas en la fase aguda, y de 1 a 2/24 horas en los casos crónicos. En niños, media dosis. En lactantes, 50 a 100 mg/kg/24, repartidos a intervalos de 8 horas. Duració: 10 días.

#### ACIDO OXILINICO

El ácido oxilínico presenta un espectro parecido al ácido nalidíxico frente a los gramnegativos, y parece tener mayor actividad, además de cubrir el estafilococo.



Presenta resistencias parecidas con el ácido nalidixico. Se absorbe por vía bucal, y dosis ordinarias es de 250 mg/6 horas, lo que eleva los niveles séricos a 1.8 mcg/ml y las concentraciones en la orina a 40 mcg/ml. Las manifestaciones tóxicas consisten en náuseas, vómitos e insomnio.

#### METRONIDAZOL

Es un polvo cristalino soluble en 100 mcg/ml de agua y en 5 mg/ml de alcohol. Es un potente tricarbazol a concentraciones de 2 a 7.5 mcg/ml. Tiene actividad antiparasitaria y protozoaria.

Actúa, además sobre el bacilo de *Vibrio cholerae*, *Trichostrongylos pallidus* y giardiasis.

**FARMACOCINÉSIS.** Se absorbe por vía bucal. Una dosis de 200 mg ocasiona niveles séricos entre 2.5 y 15 mcg/ml. El 60% se excreta por la orina a concentraciones de 50 y 390 mcg/ml.

**DOSEIFICACION.** En el hombre: 250 mg/6 a 8 horas por 10 días. En la amebiasis: 500 mg/6 horas por 10 días. En casos graves: 500 mg/5 a 6 horas por 10 días. Niños: media dosis. Lactantes: 50 mg/kg/24 horas. En el absceso amebiano: 500 mg/8 horas por 10 días. En la giardiasis: 250 mg/12 h por 5 días; niños 1/2 dosis. Lactantes 50 mg/kg/24 h por 5 días.

## D) ANTIMIÓTICOS DE ESPECTRO AMPLIO

## 1. CEFALOSPORINAS

La investigación de las cefalosporinas se inició con el aislamiento de una cepa de *Sephalosporium acremonium* por Bratzu en la descomposición de las aguas negras en Cerdeña. Este *Sephalosporium* inhibe diferentes bacterias debido a que fueron firmemente aisladas en Oxford por Miles y Cole. De estos antimióticos destacó principal interés la cefalospo- rina C y fue el punto de partida para la obtención de las cefalosporinas actuales.

La primera cefalospo rina de importancia en terapéuti- ca se obtuvo sustituyendo una cadena lateral (ácido antra- cádico) de la cefalosporina C, por el ácido tetracíclico para obtener la cefalotina.

La cefalotina es un antimiótico bactericida de amplio espectro que incluye al *Stafilococo aureus* de penicili- nasa. La dosis oral para adultos es de 4 g al día. Cabe al- ministrarse un gramo cada seis horas, pero desafortunadamen- te 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 hasta

12 g diarios. La dosis media de 4 gramos al día es muy elevada si se compara con la de otros cefalosporinas, y esto se debe a que la cefalotina se inactiva en el hígado. Otra desventaja de este antibiótico es su uso en recién nacidos porque desplaza la bilirrubina de la albúmina y puede ocasionar kernicterus.

#### CEFALORIDINA

La cefaloridina tiene la misma actividad antimicrobiana que la cefalotina y la ventaja de no presentar dolor al inyectarse y no sufrir transformaciones metabólicas en el organismo, por lo tanto, la dosis media para adultos de cefaloridina, es de un gramo cada 12 horas.

La cefalexilina cuando se administra a dosis menores de 4 gramos al día en adultos produce nefrotoxicidad y en pacientes con insuficiencia renal este problema aparece con dosis menores.

El espectro de la cefaloridina abarca enterobacterias, tanto productoras de penicilinas, estreptococos, excepto el D e enterococos en que su acción es pobre; stafilococos, gonorreos, meningococos, bacilos gramnegativos con excepción de pseudomonas y proteus indel positivos. La es inequívoca, tiene poca acción sobre el traqueoma filio.

## CEFASOLINA

Es una cefalosporina semisintética de amplio espectro de acción bactericida para administración parenteral.

Alcanza elevados niveles hemáticos que se mantienen - hasta diez horas; su ligadura a las proteínas es del 74%. - 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 enterobacterias. Entre los gérmenes gramnegativos es activa contra gonococo, *E. coli*, *Neisseria pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhi* y *Shigella*.

Comparativamente con la cefalexilina tiene la ventaja de ser efectiva frente a gramnegativos y no produce nefrotoxicidad.

**DOSIIFICACION.** La dosis media es de 30 a 40 mg/kg/día repartida en 3 aplicaciones. En infecciones graves que ponen en peligro la vida pueden administrarse 100 mg/kg/día.

La cefazolina debe administrarse con precauciones en pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina y no debe administrarse a pacientes alérgicos a las cefalosporinas.

## CEFALEXINA

La cefalexina es un antibiótico de amplio espectro y acción bactericida del grupo de las cefalosporinas pero de administración oral.

La cefalexina es activa contra bacterias grampositivas y gramnegativas.

Es resistente a las penicilinas antiplasmólicas y las concentraciones inhibitorias máximas contra estafilococos - productores de penicilinas y no productores de penicilinas son muy semejantes.

Es activa contra *Staphylococcus haemolyticus*, *Diplococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* y *Enterobacterium Aphytheriae*. Cocos gramnegativos especialmente *N. gonorrhoeae* y bacilos gramnegativos comunes, tales como *E. coli*, *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* s. p., *Shigella* spp. y varias cepas de *Haemophilus influenzae*.

**FARMACOLOGÍA.** 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 se conjuga a las proteínas del suero en una proporción del 0% al 10%, dependiendo del método empleado para la valoración. Esta unión es laxa. La vida media de este antibiótico en el suero humano es ligeramente mayor de una hora.

La cefalexina es estable en el organismo y se secreta con la orina conservando toda su actividad antibiótica y recuperándose en 24 horas del 80% al 100% de la dosis administrada. Las concentraciones mayores en orina se alcanzan entre una y seis horas después de su administración; tiempo durante el cual se ha recuperado la casi totalidad del antibiótico.

Las pruebas de toxicidad han mostrado que la cefalexina es un antibiótico virtualmente atóxico.

La cefalexina es un antibiótico bactericida de amplio espectro que proporciona tratamientos seguros y efectivos - en infecciones que incluyen una amplia variedad de microorganismos. 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 urinario, del aparato respiratorio, de los tejidos blandos y de la piel - debidas a microorganismos susceptibles. En las infecciones muy severas y rápidamente progresivas, cuando es necesario

un control inmediato, puede iniciarse el tratamiento con cefazolina.

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

### CEFTRADINA

La cefradina es una cefalosporina semisintética investigada y lanzada al mercado por Squibb bajo el nombre de "Veracef".

Químicamente es muy parecida a la cefalexina y se obtiene a partir de la cefalexina de la que sólo se diferencia por contener en su anillo benzénico dos dobles ligaduras, (la cefalexina presenta en el anillo tres dobles ligaduras). Por la diferencia en la doble ligadura cefradina es químicamente dihidrocefalexina.

En los estudios "in vitro" es prácticamente imposible distinguir la cefradina de la cefalexina ya que las concentraciones inhibitorias mínimas de los microorganismos son idénticas para ambos antibióticos con muy raras excepciones y éstas son en favor de la cefalexina.

La presentación inyectable de cefradina es inferior a las cefalosporinas inyectables y notablemente inferior a la cefazolina.

## 2. PENICILINAS DE ESPECTRO AMPLIO

### AMPICILINA

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

La actividad de la ampicilina frente a las bacterias grampositivas es ligeramente inferior a la actividad de la penicilina G pero supera a esta última en eficacia contra el *Streptococcus faecalis* (enterococo). Tanto la ampicilina como la penicilina G son inactivadas contra el estafilococo productor de penicilinasa por que ambos son inestables frente a la penicilinasa.

Algunas cepas de *E. coli* son resistentes a la ampicilina; una parte de ésta por su capacidad para formar enzima que destruye a la ampicilina (amidasa y/o beta lactamasas). Muchos *Proteus* y muchas *Escherichias* son formadoras de beta lactamasas y por lo tanto resistentes a la ampicilina.

La ampicilina es un antibiótico con acción bactericida sobre todas las cepas susceptibles. Su mecanismo de acción antibacteriano es exactamente el de la penicilina G, sobre la pared celular.

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 recuperará sólo el 30 % del antibiótico en la orina, en cambio cuando se administra la misma cantidad por vía endovenosa o intramuscular se recupera en la orina del 60% al 70% de la dosis administrada.

La ampicilina difunde bien a través de los tejidos, - alcanza el líquido amniótico del feto y atraviesa las meninges en pequeñas cantidades; cuando existe meningitis se lo gran altas concentraciones del antibiótico 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 sensibilidad, 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 ordinarias de ampicilina y el 20% de los pacientes que reciben dosis elevadas (6 gramos diarios).

El rash a la ampicilina es de tipo eritematoso (sensibilización a los polímeros) y de tipo urticarial o papular en la reacción alérgica clásica de las penicilinas.

por su amplio espectro, la ampicilina está indicada -

en infecciones de las vías respiratorias altas y bajas, infecciones de la piel y los tejidos blandos, infecciones de las vías urinarias, meningitis por gérmenes susceptibles e infecciones intestinales. Además es un valioso sustituto - del cloramfenicol en muchas salmonelosis.

#### EPICILINA

La epicilina es una ligera modificación de la ampicilina. La modificación consiste en la introducción de los hi drógenos al anillo bencénico de la ampicilina, por lo que, químicamente puede llamarsele dihidro-ampicilina.

La epicilina fue lanzada al mercado por Squibb.

La epicilina tiene el mismo espectro y las mismas características de la ampicilina.

#### CARBENCILINA

Es una penicilina biosintética con actividad sobresaliente contra Pseudomonas. También tiene acción frente a - Proteus y E. coli. Sin embargo, como el Pseudomonas fácilmente desarrolla resistencia a los antibióticos, la carbencilina se administra simultáneamente con un aminoglucósido que presenta también acción contra Pseudomonas.

### HETACILINA

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

### AMOXICILINA

Beecham ha investigado recientemente este antibiótico derivado de la ampicilina. Está en el mercado con el nombre de "Amoxil". Químicamente es la D-alfa para hidroxil-amino - bencil penicilina. Sólo se diferencia de la ampicilina por contener un grupo hidroxilo en posición para.

La amoxilina tiene 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 antibiótico.

### ISOGAECILIL PENICILINAS

Este grupo de penicilinas semisintéticas son muy estables frente a la penicilinasa y frente a las beta lactama--sas de los bacilos gramnegativos. Son efectivas contra ba

terias grampositivas, principalmente contra estafilococo re  
sistente a otros antibióticos.

Los miembros más importantes de estas penicilinas son la oxacilina, la cloxacilina, la dicloxacilina y la flucloroxacilina. Son estables en el ácido clorhídrico del estómago.

CARACTERISTICAS. Las isoxazolil penicilinas pueden administrarse por vía oral o por vía 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 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. La flucloroxacilina tiene la misma actividad an  
tibacteriana que la cloxacilina pero sus niveles hemáticos son el doble. Aunque la dicloxacilina tiene ventajas en su absorción por la vía oral y mayor en el organismo, su administración intramuscular es muy dolorosa. Las isoxazolil penicilinas han sido combinadas con la ampicilina para lograr un antibiótico de amplio espectro que incluya al estafilococo productor de penicilinasa.

### 3. TETRACICLINAS

Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro y de acción bacteriostática. Fueron lanzadas al mercado en un momento muy propicio, cuando sólo se empleaba la combinación de penicilina y estreptomicina para cubrir mayor variedad de bacterias.

La primera tetraciclina fue investigada por Suggar en el año de 1958. Se obtuvo a partir del *Streptomyces*, llamado así por el color amarillo oro de sus colonias en los medios de cultivo. Este antibiótico recibió el nombre de Aureomicina y fue lanzado al mercado por los lab. Lederle.

En el año de 1950 un grupo de investigadores de Pfizer aisla otro antibiótico estrechamente relacionado con la Aureomicina, la Terramicina, que fue obtenida del *Streptomyces rimosus*. En 1952 se conoce la fórmula de estos antibióticos que sólo se diferencian porque el primero presenta un cloro en el carbón 7 de su fórmula y el segundo, un grupo hidroxilo en el carbón 5, razón por la cual los llaman clortetraciclina y oxitetraciclina respectivamente.

En el año de 1953 se obtiene la tetraciclina por hidrogenación catalítica con paladio de la clortetraciclina. Posteriormente este mismo antibiótico pudo obtenerse directamente por fermentación empleando el *Streptomyces viridifaciens*.

Estas tres primeras tetraciclinas son sustancias cristalinas, de color amarillo y poco solubles. En terapéutica se emplea el clorhidrato correspondiente por ser más solubles y más estable. La aureomicina siempre ha sido la menos estable de todas las tetraciclinas.

El espectro de estos antibióticos es el más amplio de los antimicrobianos actuales. No sólo actúan sobre bacterias grampositivas y gramnegativas, también abarcan el treponema pálido y otros treponemas, a las rickettsias y a los agentes del grupo psitacosis linfogranuloma.

La diferencia en actividad antibacteriana de estas tetraciclinas es mínima y la resistencia de la E. coli y -- otras enterobacterias aumenta a medida que transcurre el tiempo, debido a la transferencia de factores R por conjugación entre las bacterias.

La dosificación para adultos es de 1 gramo al día 250 mg cada 6 horas y para niños 25 mg/kg/día, en cuatro tomas.

#### DEMETILCLORTETRACICLINA

La primera de estas tetraciclinas fue la demetil-clortetraciclina. Fue obtenida en 1960 a partir de una mutante del Streptomyces aureofaciens. En contraste con la aureomicina, la demetil-clortetraciclina o lodermicina es muy esta

ble. Su absorción es mejor que la de las anteriores tetraciclina y su excreción renal es más lenta por ligarse más a las proteínas. Con esta tetraciclina se emplea una dosis menor con las primeras tetraciclina; esto se debe a su mayor absorción por la vía oral.

Si se administra a la dosis de las primeras tetraciclina causa mayores trastornos gastrointestinales. La dosis para adultos con tetraciclina es de 150 mg cada 6 horas o bien 300 mg cada 12 horas. Debido al problema frecuente de fotosensibilidad que produce este antibiótico, los pacientes que lo reciben deben evitar exponerse a la luz solar.

#### NETACILINA

Esta tetraciclina es muy semejante a la demetil-clor tetraciclina y su desulfación es exactamente la misma. Los trastornos gastrointestinales son mayores y más frecuentes que con las tetraciclina anteriores. Químicamente es la metilén oxitetraciclina y fue investigada por Ifizer en 1962.

También con la netacilina, los fenómenos de fotosensibilidad son más frecuentes que con las tetraciclina que se manejan a la dosis de un gramo diario para adultos.

## DOXICILINA

La doxicilina es una tetraciclina muy similar en su actividad a la metaciclina y dimetil clortetraciclina pero es mejor absorbida por la vía oral. Químicamente la doxicilina es 6 deoxi 5 oxitetraciclina y fue investigada por Pfizer en 1966 y lanzada al mercado con el nombre de Vibramicina.

Debido a que su absorción es tres veces mayor que las dos tetraciclinas anteriores y su excreción es mucho más lenta, la dosis diaria es de 100 mg, excepto el primer día en que es conveniente duplicar la dosis. La irritación del aparato digestivo con esta tetraciclina es mayor, a tal grado que la mayoría de los pacientes que la reciben se quejan de estos problemas y muchos enfermos interrumpen el tratamiento después de la primera toma, por marcada intolerancia a la droga.

## MINOCICLINA

La minociclina es la tetraciclina mejor absorbida por la vía oral de las aquí enumeradas. Ha mostrado mayor actividad que la tetraciclina sobre el estafilococo resistente, estreptococo pyogenes, estreptococo faecalis y E. coli.



En las restantes enterobacterias presentan acción similar a las demás tetraciclinas. Químicamente la minociclina es 7 dimetiamino -6 demetil -6 deoxitetraciclina. Nombre comercial Minocin (Lederle). La dosis para adultos es de 200 mg al día (100 mg cada 12 horas); para lograr mayores niveles inicialmente, se recomienda que la primera toma sea de 200 mg.

Los efectos colaterales más notables son mareo y trastornos del equilibrio.

#### ESECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD DE LAS TETRACICLINAS

**FIJACION AL TEGIDO DENTARIO.** Uno de los efectos colaterales más conocidos de las tetraciclinas es su fijación a los dientes del niño por la administración de este antibiótico a la madre durante el 5o. mes de embarazo, o bien por su administración al niño después del nacimiento. La fijación de la tetraciclina puede acompañarse de hipoplasia dentaria.

**LESION HEPATICA.** La lesión hepática se observa frecuentemente cuando se administran altas dosis por vía oral o parenteral. Se han reportado varios casos de ictericia, fiebre, azotemia, trastornos electrolíticos y muerte en mujeres embarazadas que fueron tratadas de pielitis con tetraciclinas. Estos problemas son más frecuentes cuando existe

insuficiencia renal.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES. Por la acción irritante directa de las tetraciclinas sobre la mucosa gástrica, - se han observado con frecuencia náuseas y vómitos. Muchas - veces las diarreas son debidas a superinfección (desarrollo de microorganismos resistentes a la acción del antibiótico).

#### CLORTETRACICLINA

La clortetraciclina (Aureomicina) es un producto obtenido del *Streptomyces aureofaciens*, y tiene una amplia actividad no sólo frente a muchos grampositivos y gramnegativos, sino también frente a la *Rickettsias*, *Mycoplasma* y *Bdsonia*. Muchas especies de *Staphylococcus aureus* y algunas bacterias gramnegativas como *Proteus vulgaris* y las *Pseudomonas* se vuelven rápidamente insensibles frente a este antibiótico. Se pueden presentar diarreas moderada, con heces voluminosas y desligadas, debida a una irritación local o a la alteración de la flora intestinal por acción del antibiótico.

La dosis es de 1 a 2 g/día en tomas fraccionadas con 6 horas de intervalos. La dosis para la administración intravenosa en los adultos no debe exceder de 2 g al día (1 g cada 12 horas) por el riesgo que entraña de hepatitis tóxica.

## OXITETRACICLINA

La oxitetraciclina (Terramicina) es un antibiótico producido por el *Streptomyces rimosus* y está íntimamente relacionada en su composición química con la clortetraciclina (Aureomicina). Se puede administrar por vía oral e intravenosa. La vía intravenosa se debe reservar para los casos de enfermedades graves o en aquellos en que no se pueda emplear la vía oral. Las soluciones de oxitetraciclina deben ser tamponadas adecuadamente.

#### 4. CLORAMFENICOL

El cloramfenicol fue el primer antibiótico de amplio espectro descubierto. Fue aislado en forma cristalina en 1948 por dos grupos de investigadores. Es antibiótico bacteriostático, sintético, pero inicialmente se obtuvo del *Streptomyces venezuelae*.

Su amplio espectro es muy parecido al de las tetraciclinas, abarca a las bacterias grampositivas, gramnegativas, rickettsias y a los agentes del grupo psittacosis-linfogranuloma. Su actividad sobre los cocos grampositivos es inferior al que presenta la penicilina y las tetraciclinas, pero es de los antibióticos más efectivos frente a *Salmonella* y *Haemophilus*.

La forma de la molécula del cloramfenicol y su bajo peso molecular le permite gran penetración a través de los tejidos; alcanza en el líquido cefalorraquídeo niveles del 50% de los seróticos en ausencia de inflamación meningea (cifra no alcanzada con los demás antibióticos).

El Cloramfenicol se inactiva en el hígado, principalmente por conjugación glucurónica, a tal grado, que sólo el 10% de la dosis administrada se recupera en la orina con actividad antibiótica. El mecanismo de acción del cloramfenicol es inhibiendo la síntesis proteica al actuar sobre el -

ribosoma de transferencia.

#### EFFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD

Superinfecciones (principalmente moniliasis) son los efectos colaterales que se observan más frecuentemente por modificación de la flora intestinal. En ocasiones aparecen francas estomatitis, probablemente por acción directa del antibiótico sobre el epitelio de la boca, con cambio atróficos en la lengua. Las náuseas y vómitos son menos frecuentes que con las tetraciclinas.

APLASIA MEDULAR. Se han observado muchos casos de anemia aplásica fatal por la administración de cloranfenicol. Todo paciente tratado con este antibiótico muestra depre---sión de la médula ósea que se detecta por reducción en número de reticulocitos (formas jóvenes de los glóbulos rojos) y posteriormente pantoцитopenias.

SINDROME GRIS. La administración de cloranfenicol a niños prematuros y recién nacidos es sumamente peligrosa - por la elevada frecuencia de muerte por "síndrome gris" causada por este antibiótico. Este síndrome se inicia después de dos a tres días de concluido el tratamiento y consisten- te en vómitos, distensión abdominal, hipotermia, coloración grisícea de los tegumentos y colapso circulatorio que se - continúa con la muerte a las pocas horas.

## E) AMINOGLUCOSIDOS

Los aminoglucósidos son inhibidores de la síntesis proteínica en los microorganismos. Son bactericidas y posee un espectro antibacteriano amplio, pero muestran algunos efectos tóxicos característicos en el hombre.

## ESTREPTOMICINA

La estreptomicina, descubierta en 1944, difiere de la penicilina por ser una base orgánica y no un ácido. No es absorbida por el tubo digestivo, tiene un espectro antibacteriano mucho más amplio, aunque generalmente de menor potencia, y posee acción directa tóxica en el manífero. En la actualidad, la principal utilidad de este antibiótico es para tratar la tuberculosis, y en combinación con la penicilina; la sinergia entre los dos productos puede tener gran importancia en determinados casos.

RESISTENCIA BACTERIANA. Una desventaja única de la estreptomicina es la extraordinaria tendencia de las bacterias a desarrollar resistencia a la misma. El desarrollo de resistencia se ha demostrado por diversos microorganismos, tanto en tubo de ensayo como in vivo. Aunque la resistencia a la mayor parte de los quimioteráuticos se desarrolla lenta

y gradualmente, ocurre muy rápidamente cuando se utiliza estreptomycin.

Puede desarrollarse no solo resistencia a la estreptomycin; también en pacientes tratados con estreptomycin se han aislado microorganismos que han resultado dependientes del medicamento y que no crecen en ausencia del mismo.

**METABOLISMO.** La estreptomycin no se absorbe en grado notable administrada por la boca. Puede inyectarse por vía intramuscular con intervalos de seis a 12 horas y dosis total de 1 a 2 g por día. En estas condiciones, las concentraciones sanguíneas de la droga alcanzan 10 a 25 microgramo/ml. Como la mayor parte de organismos sensibles son inhibidos por concentraciones de 1 microgramo/ml, los niveles sanguíneos usuales parecen ser muy adecuados.

La distribución de estreptomycin en la economía es principalmente extracelular. La droga no penetra bien en el líquido cefalorraquídeo, pero en casos de meningitis sí lo hace.

La mayor parte de la estreptomycin es eliminada por el riñón. Parece que el antibiótico se filtra por los glomérulos y no es reabsorbido. El aclaramiento renal de estreptomycin es menor que el de insulina, probablemente como consecuencia de una fijación parcial proteínica a nivel del plasma.

**TOXICIDAD.** La estreptomomicina es directamente tóxica para el octavo par craneal, y puede causar trastornos vestibulares y auditivos tanto en el hombre como en los animales de experimentación. Si se administra diariamente 1 g de estreptomomicina por más de un mes, aparecen en la mayor de personas trastornos de equilibrio y vértigo. Las dosis mayores o la administración intrameningea, aceleran el desarrollo de estos trastornos. Además de lesión vestibular, la estreptomomicina puede causar trastorno importante de la audición, incluso sordera completa, que puede ser permanente.

Otros efectos adversos resultantes del empleo de la estreptomomicina tienen poca importancia si se comparan con los ejercidos sobre el octavo par craneal. Se han descrito también diversas reacciones alérgicas y eosinofilia.

#### NEOMICINA, KANAMISICINA, GENTAMICINA Y TOBRAMISICINA

La neomicina es un antibiótico nefrotóxico y ototóxico muy útil para quimioterapia intestinal y aplicaciones tópicas. Esta droga se aisló de cultivos del germen del suelo *Streptomyces fradiae*. Tiene un espectro bacteriano mucho más amplio que la bacitracina y la polimixina, inhibe bacterias grampositivas y gramnegativas y tiene acción incluso sobre el bacilo tuberculoso. Sin embargo, los hongos son re



sistentes. Químicamente la neomicina, junto con la estreptomina y la kanamicina, pertenece al grupo de los aminoglucósidos. La neomicina ha sido útil para tratamiento tópico de infecciones cutáneas. Con este fin suele combinarse con otros antibióticos, incluso con esteroideos antiinflamatorios. Se han observado unos pocos casos de sensibilización cutánea después de su empleo tópico. Para empleo general, - la neomicina ha sido substituida por la gentamicina (Garamycin) y, más recientemente, por la tobramicina (Nebcin).

La kanamicina (Kantrex), junto con la neomicina, pertenecen al grupo de la estreptomina. Difiere de ella por el desarrollo mucho más lento de resistencia de las bacterias. Puede causar también lesión auditiva. A pesar de este inconveniente, y de la necesidad de darla por vía intramuscular, la kanamicina es muy útil en infecciones provocadas por gérmenes gramnegativos como *Pseudomonas* que pueden ser resistentes a todos los demás antibióticos. Se ha recomendado por algunos autores su empleo profiláctico antes de la prostatectomía, al comprobar que disminuyen las probabilidades de infección urinaria. La kanamicina se debe emplearse durante más de una semana.

La gentamicina (Garamycin) es un antibiótico aminoglucósido que está pasando a ser el producto de elección para muchas infecciones graves provocadas por bacilos gramnegati

vos. Administrada junto con carbenicilina es eficaz incluso en infecciones por *Pseudomonas*. Los dos antibióticos no deben mezclarse en la misma solución intravenosa porque se produciría inactivación de la gentamicina. Como se elimina principalmente por el riñón, sus dosis deben adaptarse cuidadosamente en caso de trastorno renal. En pacientes con funciones renales normales la gentamicina se administra en dosis de 1 a 2 mg/kg por vía intramuscular, cada 8 a 12 horas. La semidesintegración del antibiótico en el suero de tales pacientes requiere de dos a cuatro horas, y el intervalo entre las dos dosis es de tres a cuatro semidesintegraciones. En pacientes con trastorno renal la semidesintegración de la gentamicina se ha calculado que era el triple o el cuádruple de la concentración sérica de creatinina. El intervalo entre las dosis en estos pacientes debe aumentarse según se requiera.

La tobramicina (Nebein), un nuevo aminoglucósido, se parece mucho a la gentamicina tanto estructuralmente como por sus indicaciones clínicas. Con el empleo de cualquiera de estos antibióticos puede producirse ototoxicidad, nefrotoxicidad, y bloqueo neurovascular. A pesar de estos inconvenientes, la gentamicina y la tobramicina se hallan entre los antibióticos más útiles en varias infecciones.

## F) POLIMIXINAS

La polimixina B es un elemento de una serie de antibióticos polipéptidos producidos por *Bacillus polymyxa*, germen del suero. Este antibiótico tiene poderoso efecto bactericida sobre bacilos gramnegativos, por desgracia, si se administra al hombre en dosis mayores de 4 mg/kg al día, también tiene tendencia a causar lesión tubular renal. Esta parece ser por efecto tóxico directo, fácilmente demostrable en animales de experimentación.

La principal utilidad de la polimixina es la aplicación tópica. Hay preparados para este fin y el producto suele combinarse con bacitracina o neomicina para ampliar el espectro antibacteriano. Las polimixinas también son útiles para tratar infecciones urinarias graves. El empleo de la polimixina por vía general; la dosis diaria no excederá de 3 a 4 mg/kg en el adulto. Además de la acción nefrotóxica, el empleo general de polimixina puede producir efectos sobre el sistema nervioso central, como vértigo y parestesias.

La colistina es un antibiótico polipéptido, muy similar por su espectro antimicrobiano y su toxicidad a la polimixina B. La colistina es menos nefrotóxica y tiene menores probabilidades de producir parestesia. Se usa en dosis de 2 a 5 mg/kg al día por vía intramuscular (Coly-Mycin).

## INDICACIONES DE LOS ANTIBIOTICOS

Antimicrobianos que no agreden la flora huésped intestinal, cuya prescripción es libre, únicos justificados cuando no se dispone de diagnóstico etiológico preciso.

## A) PENICILINAS NATURALES

## Parenterales

- a) Penicilina sódica o potásica
- b) Penicilina procaína y sódica o penicilina clemizol
- c) Penicilina benzatinica
- d) Penicilina benzatinica, procaína y sódica.

## Bucales

- a) Penicilina V bucal o fenocimetilpenicilina

A través de varias décadas las penicilinas naturales han conservado su actividad y potencia frente a las bacterias ordinarias, causa de las infecciones comunes a que se enfrenta el clínico, cualquiera que sea su especialidad. - Además de precio bajo, no alteran la flora enterobacteriana independientemente de manifestar escasa resistencia, salvo el estafilococo y otras bacterias menos frecuentes.

Son de elección contra infecciones por neumococos, estreptococos, estafilococos ordinarios no productores de penicilinas, meningococos, gonococos, B. anthracis, estreptococos anaerobios, clostridios, B. diftérico, Hemophilus influenzae, espirales, asociados de fusospirilares, troyone-

mas, etc., que representan más del 40 por ciento de todas - las infecciones.

La penicilina sódica o potásica por vía parenteral es la más empleada por su actividad. La penicilina V bucal o - fenoximetilpenicilina, exenta de reacciones graves de sensi - bilidad. Las penicilinas de acción prolongada, la penicili - na procaína y sódica y la penicilina clemisol, se pueden in - yectar a intervalos de 12 y 24 h, en contraste con la peni - cilina sódica a intervalos de 3 h; el clemisol suple a la - procaína y evita la alergia a esta sustancia. La penicilina benzatina, inyectada a intervalos de una a dos semanas, y - la fórmula mixta de benzatina, procaína y sódica, puesta a - intervalos de 5 días en infecciones agudas estreptocócicas, sobre todo faringoamigdalitis.

Deben iniciar la terapia en todo proceso sospechoso - de ser infeccioso bacteriano, cuando no se dispone de diag - nóstico etiológico.

## B) ANTIBIOTICOS DE ESPECTRO INTERMEDIO

### 1. Penicilinas antiestafilocócicas

- a) Dicloxacilina y flucloxacilina
- b) Oxacilina
- c) Cloxacilina
- d) Neticilina
- e) Nafcilina
- f) Quinacilina

## 2. Macrólidos

- a) Eritromicina y yasmomicina
- b) Propionileritromicina o estolato de eritromicina
- c) Oleandomicina, triacetil o troleandomicina
- d) Leucomicina
- e) Virginiamicina
- f) Espiramicina

## 3. Grupos Diversos

- a) Lincomicina
- b) Clindamicina
- c) Rifamicinas
- d) Vancomicina
- e) Novobiocina

Los antibióticos de espectro intermedio derivan su nombre por presentar un espectro antibacteriano parecido a las penicilinas naturales, pero además cubren infinidad de mutantes de estafilococo epidémico que satura los hospitales en una proporción de 30 por ciento. Son específicos para combatir el estafilococo, que es muy rebelde, por lo que a menudo se requiere sustituir uno por otro, y su porcentaje de prescripción hospitalaria sería mayor de 30 por ciento.

Se aplican después de fracasar con las penicilinas naturales, pues su actividad, a excepción del estafilococo, es menor para el resto de las bacterias. En la consulta, en que dominan las infecciones ordinarias no muy virulentas, pueden iniciar la terapia, pues cubren la mayor parte de bacterias comunes; son muy manejables, y la mayoría se administran por vía bucal y no desequilibran las floras, lo

que permite su aplicación prolongada; su toxicidad es escasa, pues sólo se presentan ciertos trastornos digestivos y los macrólidos manifiestan ligera hepatotoxicidad.

Los macrólidos comprenden la eritromicina, que según el Departamento de Química y Fármacos de E.M.A. es uno de los antibióticos más prácticos para el clínico. Propionil-eritromicina o estolato, que proporciona mayores niveles séricos. La oleandomicina; triacetil o troleandomicina, de menor actividad biológica, pero resistencias más bajas. La leucomicina, que se repeta con escasa hepatotoxicidad. La virginiamicina, más reciente. La espiramicina, con escasa actividad. La yosamicina, con espectro muy parecido a la -eritromicina, pero sin resistencias cruzadas entre sí, de -tal manera que al fracasar con alguno de ellos, se sustituye por otro de grupos distintos.

#### Grupos distintos

La lincomicina, comparada con la eritromicina, manifiesta menos resistencias frente a mutantes de estafilococo, anaerobios y bacteroides. En cambio no actúa sobre *M. influenzae*, *M. meningococo* y *G. gonococo*, por lo que es preferi--ble la eritromicina como substitutivo de la penicilina en caso de alergia. Hay ciertas resistencias cruzadas con la eri--tromicina.

La clindamicina es un producto sintético que se obtie

ne mediante alteraciones en la estructura química de la lincomicina tiene mayor absorción y actividad, sobre todo contra anaerobios y bacteroides.

Las penicilinas antiestafilocócicas tienen como características su resistencia a la penicilinasa, y por lo tanto no se hacen resistentes a la infinidad de fagos de estafilococo epidémico de hospital, siendo específicas para combatirlos. Aunados a la penicilina sódica son los antibióticos claves, pues se puede decir que son por sí solos bastan en gran número de infecciones.

La cloxacilina proporciona niveles algo más altos que la oxacilina. La dicloxacilina y la flucloxacilina producen niveles séricos más elevados, lo que permite administrar la mitad de la dosis por vía bucal. La cloxacilina y la dicloxacilina se pueden dar por vía bucal, intramuscular y endovenosa, en pacientes infectados de estafilococo con respuesta positiva en la mayoría de casos. Frente al resto de bacterias, su actividad es menor comparada con las penicilinas naturales.

Las rifamicinas incluyen la rifampicina por vía bucal y la rifamicina por vía parenteral. Su actividad es menor frente a las penicilinas antiestafilocócicas, pero mayor comparada con los macrólidos en mutantes de estafilococo.

La novobiocina presenta el inconveniente de las resis



tencias frecuentes del estafilococo.

La vancomicina de uso endovenoso exclusivo ha concervado gran actividad en infecciones graves por estafilococo; es de elección cuando hay alergia a la dicloxacilina; ocasiona tromboflebitis y sordera.

La bacitricina inyectada es nefrotóxica; en aplicación tópica es uno de los mejores antibióticos para combatir infecciones de heridas quirúrgicas, laceraciones, úlceras, etc., por estafilococo.

#### C) QUIMIOTERAPICOS

- a) Sulfamidas
  - Ftalilsulfatiazol
  - Sulfadiazina o sulfisoxazol
  - Trimetoprim sulfametoxazol
- b) Nitrofuranos
  - Nitrofurantoina
  - Furazolidona
  - Nitrofurazona
- c) Nitroquinoleína
- d) Acido nalidíxico
- f) Metronidazol

Los quimioterápicos actúan en las enterobacterias (Shigellas, Salmonellas y coliformes), que dominan en las infecciones entéricas y urinarias. Aun cuando su actividad es menor, comparada con los antibióticos de espectro amplio y aminoglucósidos, no agreden la flora huésped intestinal, - ventaja primordial.

Las sulfamidas fueron los primeros antimicrobianos - descubiertos; la sulfamida sintetizada por Klarer y estudiada por Domagk. El ftalilsulfatiazol, útil en diarreas de - prematuros, recién nacidos y lactantes, por carecer de toxicidad al no absorberse. Sulfadiazina y sulfisoxazol, indicados en infecciones que se presentan por millones de casos - al año, como son diarreas infecciosas e infecciones de vías respiratorias altas virales, asociadas con invasión secundaria bacteriana. El trimetoprim-sulfametoxazol en enteritis por Shigella, Salmonella y coliformes y en pielonefritis ligadas a enterobacteriáceas.

Los nitrofuranos incluyen la nitrofurantoina, eficaz en infecciones urinarias comunes por enterobacteriáceas. La furazolidona en infecciones entéricas por Shigella, Salmonella y coliformes. La nitrofurazona en aplicación tópica en infecciones cutáneas, oculares, de oídos, etc. La nitroquinoleína tiene indicaciones parecidas.

El ácido nalidíxico en infecciones entéricas y urinarias por enterobacterias y en infecciones moderadas generalizadas por enterobacteriáceas.

El metronidazol específico en amebiasis.

Antibióticos agresores sobre la flora huésped intestinal que sólo se justifican previo aislamiento de la bacteria, pruebas de sensibilidad y técnicas rigurosas de aislamiento.

## D) ANTIBIOTICOS DE ESPECTRO AMPLIO

## 1. Cefalosporinas

## Parenterales

- a) Cefazolina
- b) Cefaloridina
- c) Cefalotina

## Bucales

- a) Cefalexina
- b) Cefradina

## 2. Penicilinas de espectro amplio

- a) Ampicilina
- b) Hetacilina
- c) Epicilina
- d) Amoxicilina
- e) Pivampicilina
- f) Ciclacilina
- g) Metampicina
- h) Carbenicilina
- i) Fenilcarbe nicilina
- j) Penicilina piperacilina

## 3. Grupo de tetraciclinas

- a) Clorotetraciclina
- b) Oxitetraciclina
- c) Clorhidrato de tetraciclina
- d) Dimetilclorotetraciclina
- e) Doxiciclina
- f) Minociclina

## 4. Cloramfenicol

## E) AMINOGLUCOSIDOS

- a) Estreptomina
- b) Neomicina y paromomicina, aminosidina
- c) Kanamicina, bekanamicina, akamicin
- d) Gentamicina, tobramicina, sisomicina

## F) POLIMIXINAS

- a) Polixina
- b) Colistina o colimicina

Los antibióticos de espectro amplio, aminoglucósidos y polimixinas tienen como particularidad agredir la flora huésped intestinal y favorecer infinidad de mutantes de estafilococo epidémico y de enterobacteriáceas, sumamente virulentas y resistentes a los antibióticos, causa de las infecciones, de elevada morbilidad y mortalidad.

La causa fundamental es su uso indiscriminado, ya que se emplean sólo o asociados como escopetazos para tratar - todo tipo de infecciones, en particular cuando se desconoce la etiología.

Entre los antibióticos de espectro amplio se incluyen las cefalosporinas, las penicilinas de espectro amplio: ampicilina, hetacilina, epicilina, amoxicilina, ciclacilina, pivampicilina, metampicilina, carbenicilina, fenilcarbenicilina, penicilina piperacilina.

El cloramfenicol. El grupo de tetraciclinas: clorotetraciclina, tetraciclina, oxitetraciclina, clorhidrato de tetraciclina, doxiciclina, minociclina. El grupo de aminoglucósidos: estreptomina, neomicina, paromicina, aminosidina, kanamicina, bekanamicina, akamicin, gentamicina, tobramicina, sisomicina. El grupo de polimixinas: polimixina, colistina o colimicina.

De tres bacterias patógenas originales (neumococo, estreptococos y estafilococo ordinario), causa de las infec--

ciones fatales antes de la "era de los antibióticos", ahora existen centenares de mutantes de estafilococo epidémico y enterobacteriáceas, *Escherichia coli*, grupo *Klebsiella*, *K. pneumoniae*, *K. cloacae*, *K. enterobacter*; Grupo *Paracolon* - (*Serratia*, *Citrobacter*, *Arizona*, *Edwardsiella*, *Providencia*, *Hafnia*); grupo *Proteus* (*P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*); *Pseudomonas aeruginosa*; enterococos; - además de anaerobios y bacteroides, que ocasionan un millón de infecciones fatales en los hospitales del Continente -- anualmente, resistente a los antibióticos conocidos.

Los coliformes, que sólo intervenían el 10 por ciento de infecciones fatales, al descubrirse el primer aminoglucósido (la estreptomina), asociado a menudo a la penicilina y sulfamidas, en la década 1940-1950 elevó su porcentaje a 30 y 40 por ciento. Con la aparición de los primeros antibióticos de espectro amplio (cloramfenicol y kanamicina) en la década de 1950-1960, la frecuencia subió a 50 y 60 por ciento. Con los nuevos aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, sisomicina, akamicin) a menudo asociados a las penicilinas semisintéticas (ampicilina, cloxacilina, carbenicilina y cefalosporinas) en las dos últimas décadas, 1960- - 1970, 1970-1980, las infecciones fatales por enterobacteriáceas llegaron a una cifra increíble de 80 y 90 por ciento.

Investigaciones recientes acerca de las enterobacte--

riáceas no pueden ser más alarmantes y dramáticas. Olarte, experto en enterobacteriáceas, comenta que la actual clasificación existente no se puede aceptar, ya que mutantes bacterianas clasificadas como patógenas, pueden no serlo y - otras mutantes no clasificadas en tipo fagos sí lo son en caso de ser toxígenas; mediante estas enterotoxinas hay de sequilibrio electrolítico y salida del agua, origen de la - diarrea. Además permeabilizan los vasos sanguíneos intestinales, lo que hace posible el paso de las enterobacteriá--- ceas a la circulación, origen de las superinfecciones morta les, no siendo posible el control de este tipo de infecciones al ser de origen endógeno. La propiedad toxígena puede pasarse de una bacteria a otra, e incluso a especies diferentes, lo cual es sumamente grave por existir millones de ellas en el intestino. Ciertas enterobacteriáceas adquieren propiedades invasoras. Los antibióticos de espectro amplio (tetraciclinas, cloramfenicol, ampicilinas) muestran grandes resistencias frente a las enterobacterias, entre otras cosas porque también es posible transferir la resistencia - de una bacteria a otra de especies diferentes a estos anti bióticos. Escherichia se puede pasar a Shigellas y ésta a Salmonellas. Como la aparición de enterobacteriáceas toxige nas se relaciona íntimamente con los aminoglucósidos y anti bióticos de espectro amplio, llevan el riesgo de ser elimi-

nados, por lo menos hospitalario, al favorecer este tipo de mutantes toxígenas.

Las indicaciones de los antibióticos de espectro amplio y aminoglucósidos son muy limitadas. Las cefalosporinas equivalen a la asociación penicilina-dicloxacilina. Cubren bacterias patógenas originales, mutantes de estafilococo y algunos coliformes. Su aplicación específica es para tratar infecciones graves, cuando hay alergia a la penicilina. La cefazolina proporciona niveles séricos más elevados. La cefaloridina eleva los niveles a la mitad y la cefalotina a la cuarta parte.

Las penicilinas de espectro amplio (hetacilina, amoxicilina, pivampicina) sólo se diferencian por proporcionar niveles séricos más elevados, comparados con la ampicilina. La metampicilina se dice resistente a la penicilinasa.

Son menos activas que la penicilina simple en la mayoría de las bacterias patógenas originales, salvo en enterobacterias (*Shigella* y *Salmonella*) donde son específicas, pero se requieren pruebas de sensibilidad que no respondan a los quimioterápicos (furazolidona o trimetoprim-sulfametoxazol) y la infección sea grave. En la fiebre tifoidea hay otra indicación cuando *Salmonella typhi* resista al cloranfenicol.

La carbenicilina, la fenilcarbenicilina, se han emplea

do en infecciones graves por *Proteus* y *Pseudomonas*, con resultados discutibles. Su mejor aplicación es el empleo tópico en solución al 1/100 sobre quemaduras extensas, asociadas a dicloxacilina bucal.

El cloramfenicol es específico para fiebre tifoidea, cuando hay sensibilidad de *Salmonella typhi*. Es preferible iniciar la terapia con penicilinas de espectro amplio a las dosis de 6 g/24 h los primeros tres días, seguida de cloramfenicol 3 g/24 h, una semana, y a continuación trimetoprim-sulfametoxazol, 2 comprimidos c/8 h, 5 días más.

El grupo de tetraciclinas (clorotetraciclina, oxitetra-ciclina, dimetilclortetraciclina, doxiciclina), les res-tan pocas aplicaciones clínicas, por las grandes resisten-cias de las bacterias patógenas originales. La minociclina cubre el estafilococo. So específicas frente a brucelosis, *Pasteurella* y *Rickettsias* (tifo).

Los aminoglucósidos (estreptomizina, neomicina, parom-icina, aminosidina, kanamicina, akamicin, gentamicina, to-bramicina, sisomicina) tiene cierta actividad sobre las en-terobacterias y estafilococo. Son específicos contra mutan-tes de enterobacteriáceas que saturan los hospitales.

Tan pronto se emplean con cierta libertad, aparecen -nuevas mutantes más virulentas y resistentes. Para estar -justificados su prescripción, dada su ototoxicidad y nefroto-



xocidad además de las resistencias cruzadas entre todo este grupo y la propiedad de convertir en toxígenas a las enterobacteriáceas, que igual que las resistencias frente a los antibióticos pueden ser transmitidas de una bacteria a otra incluso a especies diferentes, se requiere de la identificación de la enterobacteriacea, pruebas de sensibilidad en tubo de dilución, determinación de los niveles séricos, si la infección es grave y rebelde a la penicilina, antibiótico de espectro intermedio o quinoloterápicos. Las polimixinas son menos activas que los aminoglucósidos para combatir las enterobacteriáceas y no actúan en estafilococos. Manifiestan cierta especificidad sobre Pseudomonas, pero las cepas resistentes son cada vez más frecuentes. La colimicina es menos tóxica que la polimixina.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES  
BACTERIANAS CON ANTIBIÓTICOS

Bacterias patógenas originales grampositivas

1) NEUMOCOCOS

El neumococo pertenece a la familia de lactobacteriáceas; tribu, Streptococcae; género, Diplococcus; especie, - Diplococcus pneumoniae.

Estructura química: por métodos inmunológicos se dividen en 4 grupos: tipos I, II, III y IV. Se calcula un total de 77 tipos reconocidos.

Las infecciones por neumococos son sumamente frecuentes. Se manifiestan por neumonías, bronconeumonías, otitis, mastoiditis, bacteriemias, meningitis, endocarditis, peritonitis, etc.

Los antibióticos más activos para combatir el neumococo son del grupo penicilinas, por ser bactericidas con escasa tendencia a las resistencias. Penicilinas naturales: parenterales: a) penicilina sódica o potásica; b) penicilina procaína y clenizol; c) penicilina benzatínica; penicilinas bucales: fenoximetilpenicilina o penicilina V; penicilinas semisintéticas de espectro intermedio: dicloxacilina, cloxacilina, oxacilina; de espectro amplio, ampicilina, netacilina

na, amoxicilina, pivampicilina, metampicilina; cefalosporinas. Le siguen los antibióticos de espectro intermedio bacteriostáticos, algo menos activos con moderada tendencia a las resistencias; incluyen los macrólidos: eritromicina, oleandomicina, leucomicina, virginiamicina, espiramicina; - otros grupos: lincomicina, clindamicina, novobiocina, ristocetina, vancomicina, rifamicina. En tercer lugar se encuentran los antibióticos de espectro amplio: tetraciclinas y cloramfenicol, bacteriostáticos con resistencia más acentuada a esta bacteria; rifampicina y cefalosporinas son bactericidas y las resistencias raras. Una mezcla de 2 sulfamidas: trimetoprim-sulfametoxazol, es activa pero tóxica.

Resistencias a los antibióticos del neumococo. Resistencias a los antibióticos de espectro amplio: tetraciclinas y cloramfenicol. Con frecuencia a los de espectro intermedio -eritromicina y lincomicina. Las resistencias al grupo de penicilinas son raras pero posibles.

La mortalidad por infecciones neumocócicas ha decaído con los antibióticos. Las neumonías neumocócicas, con mortalidad de 20 a 30 por ciento, y la meningitis por este germen con mortalidad de 100 por ciento, ha reducido hasta 5 por ciento.

## 2) ESTREPTOCOCOS

El estreptococo es de la familia de lactobacteriáceas; tribu: Streptococae; género: Streptococcus; especie: Streptococcus pyogenes.

Las infecciones por Streptococcus pyogenes (estreptococo beta hemolítico), las integran más de 27 tipos serológicos diferentes. Producen faringitis, amigdalitis, abscesos periamigdalinos; angina de Ludwig, otitis, mastoiditis, sinusitis, fiebre reumática, bronconeumonías, rinitis, escarlatina, bacteriemias, meningitis, piodermatitis, celulitis, impétigo; infecciones ginecológicas: metritis, endometritis, anexitis, fiebre puerperal, aborto séptico; infecciones quirúrgicas, endocarditis, etc.

Los antibióticos más activos por ser bactericidas y de escasa tendencia a las resistencias son el grupo de las penicilinas: penicilinas naturales parenterales: penicilina sódica potásica, penicilina procaína, penicilina clemizol, penicilina benzatínica; bucales: penicilina V o fenoximetil penicilina; penicilinas semisintéticas: dicloxacilina, cloxacilina y oxacilina; penicilinas de espectro amplio: ampicilina, hotacilina, amoxicilina, pivampicilina, netampicilina, cefalosporinas parenterales y bucales. Le siguen los antibióticos de espectro intermedio por ser bacteriostáticos y con resistencias algo más frecuentes: macrólidos: eritromi-

cina, yasomicina, oleandomicina, leucomicina; otros grupos: lincomicina, clindamicina, rifamicina. Por último se encuentran los antibióticos de espectro amplio: tetraciclinas y -cloramfenicol, bacteristáticos con resistencias mayores, en contraste con las penicilinas de espectro amplio, cefalosporinas rifampicina que son bactericidas y de escasa resistencia

*Streptococo viridans* (*estreptococo viridans* o alfa he hemolítico) ocasionan endocarditis subaguda, bacteriemias, meningitis, artritis reumatoide, otitis recurrente, bronconeumonías, etc. La penicilina sódica a dosis elevadas, sola o asociada a dicloxacilina, es de elección, administrada en venoclisis lenta. En casos de alergia intentar dar cefalosporina o vancomicina parenteral.

El *estreptococo gamma* no hemolítico causa amigdalitis crónica, sinusitis, broncoquiestasias, infecciones dentales. Son de elección las penicilinas naturales y antibióticos - de espectro intermedio.

Las infecciones por *Erysipelothrix* ocasionan dermatosis que semejan la erisipela; las penicilinas naturales y - los antibióticos de espectro intermedio.

Las infecciones por el *estreptococo anacerebio* ocasiona infecciones graves quirúrgicas, ginecológicas, bacteriemias, meningitis, peritonitis, infecciones dentales. La pe

nicilina sódica en venoclisis a la dosis de 10 millones de U.I. c/24 h, sola o asociada a dicloxacilina o clindamicina, en venoclisis lenta, es de elección. En casos de alergia a la penicilina, se intenta la rifamicina o cefalosporina parenteral o la vancomicina.

### 3) STAPHYLOCOCCUS PYOGENES (STAPHYLOCOCCO ORDINARIO)

Las infecciones por estafilococo ordinario o callejero alcanzan cualquier tejido o líquido orgánico, causando bronconeumonías, neumonías, abscesos, empiemas, bacteriemias, septicopiemias, meningitis, sinusitis, otomastoiditis, peritonitis, piodermatitis, oftalmías purulentas, onfalitis, abscesos múltiples, metritis, vaginitis, aborto séptico, heridas quirúrgicas infectadas, osteomielitis, etc.

Son específicos los antibióticos de espectro intermedio, dicloxacilina, lincomicina, eritromicina, rifamicina. Las cefalosporinas también son muy activas, pero no conviene su empleo en el hospital, al favorecer enterobacteriemia virulenta. Los aminoglucósidos tienen cierta actividad, pero son demasiados tóxicos. La bacitricina en solución (1000 U.I./ml) en aplicación tópica es de elección en heridas quirúrgicas infectadas o en cualquier infección cutánea.

Existen otras variantes de estafilococos, como Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus citreus y albus, que in

tervienen poco en patología, pero que requieren de los mismos antibióticos cuando aumenta su virulencia.

#### 4) BACILUS ANTHRACIS

Las infecciones por *B. anthracis* originan ántrax maligno, cutáneo, pulmonar e intestinal. Las penicilinas naturales y los macrólidos se prefieren.

#### 5) CLOSTRIDIOS

Las infecciones por Clostridios incluyen las causas por *Cl. welchii*, *Cl. septicum*, *Cl. sporogenes*, *Cl. novyi* y *Cl. histolyticum*. Dan lugar a gangrena gaseosa, fiebre puerperal y peritonitis consecutiva a perforaciones intestinales. La penicilina sódica en dosis masivas de 20 a 40 millones de U. I. c/24 h en venoclisis lenta, sola o asociada a dicloxaciclina, es de elección. Si hay alergia a la penicilina se intentará la cura con cefalosporinas parenterales, o bien rifamicina intravenosa, asociada a leucomicina, o - bien vancomicina en venoclisis. Puede requerirse la inter--vencción quirúrgica en caso de avanzar la infección. En infecciones por *Cl. tetani*, origen del tétanos, son útiles - las penicilinas y los macrólidos.

#### 6) C. DIFTERIAE

Las infecciones por el bacilo diftérico ocasionan la difteria faríngea y amigdalina, el crup y la traqueítis descendente grave. Los antibióticos más activos son eritromicina y penicilina. La antitoxina es fundamental para salvar la vida.

#### 7) ESPIROQUETAS

Las infecciones por espiroquetas incluyen treponema pálido, que produce la sífilis en todas formas; trepanomatosis, que ocasiona el pian, la frambesia tropical y el mal del pinto. Spirocheta obermeieri, causante de la fiebre recurrente. Las espiroquetas asociadas a bacilos fuciformes dan lugar a estomatitis, anginas, diarreas infecciosas e infecciones mucosas cutáneas. Infecciones leptospiroquetósicas que desencadenan el síndrome de Weil. Spirillum sodoku. Las penicilinas naturales: penicilina sódica, procaína, clemizol o benzatínica son de elección por su actividad y escasas resistencias. En caso de alergia a la penicilina se utilizan los macrólidos, sobre todo eritromicina, antibióticos de espectro amplio; tetraciclinas y cefalosporinas.

#### 8) LISTERIA

Las infecciones por listeria pueden desarrollar infec



ciones ginecológicas y meníngeas. Son sensibles a eritromicina, penicilina y tetraciclinas.

Bacterias patógenas originales gramnegativas

#### A) N. MENINGITIDIS (MENINGOCOCCO)

Las infecciones por *N. meningitidis* (meningococo) incluyen 4 tipos: I, II, III y IV. Los padecimientos más comunes originados por esta bacteria son: bacteriemia, meningitis cerebroespinal, epidémica, neumonías, artritis, pielitis, epidimitis, conjuntivitis e iridocoroiditis.

Los antibióticos más activos frente al meningococo - son las sulfamidas; sulfadiazina y trimetoprim-sulfametoxazol, las penicilinas naturales, sobre todo la penicilina sódica en venoclisis a dosis altas; antibióticos de espectro intermedio; macrólidos; eritromicina o leucomicina; no actúan dicloxacilina, lincomicina y clindamicina; antibióticos de espectro amplio; ampicilinas, cefalosporinas, cloranfenicol, tetraciclinas y rifamicinas. El tratamiento de elección es la rifamicina a dosis altas en venoclisis y la penicilina. En los portadores se ha intentado dar rifamicina y minociclina, que es una tetraciclina.

Resistencias al meningococo. En la actualidad son posibles las resistencias a cualquier antibiótico, por lo que

son indispensables las pruebas de sensibilidad en tubo de dilución, sobre todo en meningitis meningocócica. En la última epidemia del Brasil sólo fue eficaz la rifamicina.

#### B) NEISSERIA GONORRHEAE (GONOCOCCO)

Las infecciones por *N. gonorrhoeae* (gonococo) se presentan con mayor frecuencia en el adulto, pero también afectan al niño e incluso al recién nacido. Las infecciones más comunes incluyen oftalmía purulenta neonatorum, vulvovaginitis, ovaritis, anexitis, prostatitis, pelviperitonitis, uretritis, gonorrea aguda y crónica, pericarditis, endocarditis, artritis, encefalomielitis.

Los antibióticos más activos son la penicilina en dosis altas, la espiectinomicina, que es específica y a menudo basta una sola dosis; cefalosporinas, rifampicina, tetraciclina o cloramfenicol; antibióticos de espectro intermedio: macrólidos -eritromicina, oleandomicina, sulfamidas: trimetoprim-sulfametoxazol.

Resistencias del gonococo. En la actualidad se requieren pruebas de sensibilidad, pues incluso la penicilina y la estreptomina pueden presentar resistencias, y con mayor razón otros antibióticos.

La dicloxacilina, lincomicina y clindamicina no son activos.

### C) HEMOPHILUS INFLUENZAE

Las infecciones por Hemophilus comprenden Hemophilus influenzae, Hemophilus pertussis y Hemophilus ducreyi.

Hemophilus influenzae ocasiona meningitis, bacterie mías, bronconeumonías, laringotraqueobronquitis, laringitis, otitis, etc.

Los antibióticos más activos son los de espectro amplio: cloramfenicol, tetraciclina y penicilinas de espectro amplio. Entre las penicilinas naturales, las parenterales. De los antibióticos de espectro intermedio, los macrólidos, en particular la eritromicina. En el grupo de quimioterápicos, la sulfadiazina y el trimetoprim-sulfametoxazol son activos, y por último algunos aminoglucósidos: la estreptomina tiene cierta actividad. En la mayor parte de - las infecciones por Hemophilus influenzae, sobre todo cuando afecta al aparato respiratorio, basta la penicilina simple. En la meningitis se requieren dosis altas de penicilina en venoclisis lenta, o penicilinas de espectro amplio si hay sensibilidad. Entre las cefalosporinas el cefamandol se considera algo más activo.

Resistencias de Hemophilus influenzae. Hay informes - de resistencia a estreptomina, sulfamidas, tetraciclina, cloramfenicol y ampicilinas, lo que hace más necesario efectuar pruebas de sensibilidad en infecciones graves por esta

bacteria, sobre todo en meningitis.

*Hemophilus pertussis* produce la tosferina y es más rebelde a los antibióticos. Se preferirá la eritromicina y sólo en caso de fracaso se pasa a una penicilina de espectro amplio: amoxicilina, ampicilina o metampicilina.

Las infecciones por *Hemophilus ducreyi* causan el chancro blanco, que responde a sulfamidas, trimetoprim-sulfameto<sup>z</sup>azol, eritromicina, si hay sensibilidad.

#### D) BRUCELLA

Las infecciones por *Brucella* comprenden tres tipos: *Brucella melitensis*, muy virulenta; *Brucella abortus*, menos virulenta y *Brucella suis*. Ocasionan la brucelosis aguda y crónica.

Los antibióticos que manifiestan cierta actividad -- frente a estas bacterias son tetraciclinas, estreptomina y sulfamidas. Las tetraciclinas se dan a dosis de 2 g/24 h durante tres semanas; o minociclina o doxiciclina, 1 comprimido de 100 mg c/12 h por el mismo periodo. Es posible utilizar esquemas a base de los tres medicamentos: tetraciclina, 500 mg c/8 h por 5 días; trimetoprim-sulfameto<sup>z</sup>azol, 1 a 2 comprimidos c/8 h por días; eritromicina, 500 mg c/12 h por 5 días.

## F) PASTEURELLA

Las infecciones por Pasteurella comprenden Pasteurella pestis, causante de la peste y Pasteurella tularensis, de la tularemia.

Los antibióticos de elección son el grupo de tetraciclinas (clorhidrato de tetraciclina, oxitetraciclina, cloro tetraciclina, dimetilclorotetraciclina, minociclina, doxiciclina; en segundo lugar las sulfamidas: sulfadiazina o trimetoprim-sulfametoxazol, así como la estreptomina.

## Enterobacterias

## 1) SALMONELLA

Las infecciones por Salmonella incluyen más de 1,000 variedades, que originan infecciones localizadas del intestino: enteritis, enterocolitis, diarreas infecciosas, o - bien generalizadas -bacteriemias, bronconeumonías, meningitis, osteomielitis, peritonitis, pielonefritis, hepatitis, etc.

Los antibióticos más activos son los de espectro amplio: cloramfenicol, penicilinas de espectro amplio (ampicilina, hetacilina, amoxicilina, pivampicina, clindamicina, metampicilina; algunos quimioterápicos actúan, como la furazolidona y el trimetoprim sulfametoxazol.

Resistencia de Salmonella. La resistencia de Salmonella a los antibióticos de espectro amplio y quimioterápicos de manera que se requieren pruebas de sensibilidad para administrar los antimicrobianos en este tipo de infecciones. Incluso Salmonella typhi, que ocasiona la fiebre tifoidea, puede ser resistente al cloramfenicol a las penicilinas de espectro amplio. Por este motivo se recomienda el siguiente esquema: amoxicilina o ampicilina, 1 g c/5 h, 3 días; cloramfenicol, 750 mg c/6 h, 5 días; trimetoprim-sulfametoxazol: 2 comprimidos de 250 mg c/8 h, 5 días más.

En las infecciones localizadas, como enteritis y diarreas infecciosas por Salmonella, se preferirán los quimioterápicos; en las infecciones generalizadas, los antibióticos.

## 2) SHIGELLA

Las infecciones por Shigella incluyen varios tipos, recientemente clasificados por Olarte siguiendo el esquema serológico de diagnóstico de Ewing. Grupo A: Shigella dysenteriae 1 (bacilo de Shiga); Shigella dysenteriae 2 ( bacilo de Shmitz); Shigella dysenteriae 3; Shigella dysenteriae 4; Shigella dysenteriae 5. Grupo B: Shigella flexneri 1 a 6 - (Sh. paradysenteriae) bastante frecuente. Grupo C: Shigella boydii con 15 serotipos. Grupo D: Shigella sonnei, con cier

ta frecuencia. Producen la disentería bacilar, enterocolitis, síndrome disentérico, diarreas infecciosas, perforaciones intestinales peritonitis.

Los antibióticos más activos son los de espectro amplio como penicilinas de espectro amplio: ampicilina, hetacilina, amoxicilina, ciclacilina, pivampicina, metampicina, el cloramfenicol y tetraciclinas. Los quimioterápicos: trimetoprim-sulfametoxazol, la furazolidona y sulfadiacina.

Los aminoglucósidos y polimixinas tienen cierta acción, pero por vía bucal no se absorben y por vía parenteral son muy tóxicos.

Resistencias de Shigella. En la actualidad, las resistencias de esta bacteria a los antibióticos de espectro amplio, aminoglucósidos y quimioterápicos son frecuentes, por lo que son indispensables las pruebas de sensibilidad en tubo de dilución para aplicarlos.

### 3) VIBRION COLERA

Las infecciones de Vibrión colera causan el cólera - asiático. Los antibióticos de espectro amplio son los indicados, pero su acción es muy relativa y lo fundamental es - la hidratación.

#### 4) AMIBA HISTOLITICA

Las infecciones por amiba histolítica son sumamente frecuentes y son causa de gran número de diarreas infecciosas, enteritis, colitis, síndrome disentérico, abscesos hepáticos y pulmonares.

Los antibióticos de elección son los quimioterápicos: metronidazol, emetina, cloroquina, diversos yódicos y arsenicales. Las tetraciclinas tienen cierta acción, pero son más los inconvenientes que las ventajas al agredir a la flora intestinal con todas sus consecuencias.

#### 5) MYCOBACTERIUM TUBERCULOSUS

Las infecciones por Mycobacterium tuberculosis causan la tuberculosis en todas sus formas: tuberculosis pulmonar, meníngea, ósea, hepática, renal, cutánea, etc.

Los antimicrobianos más útiles son los quimioterápicos: isoniacida, ácido paraaminosalicílico, etambutol.

Entre los antibióticos están la rifampicina y la cicloserina, que son de espectro amplio; los aminoglucósidos: estreptomina, kanamicina. Los más importantes son rifampicina, etambutol, isoniacida.

#### 6) CHLAMYDIUM

Chlamyidium se divide en dos subgrupos: subgrupo A (C.



trachomatis) y subgrupo B (*C. psittaci*). El grupo A afecta al hombre y ocasiona tracoma, conjuntivitis de inclusión, - uretritis, salpingitis y proctitis, neumonías del lactante, así como linfogranuloma venéreo. El grupo B ataca a los pájaros, que transmiten al hombre la ornitosis o la psitacosis.

Los clamidios son bacterias modificadas y no virus, - al disponer de pared celular, y se diferencian por ser incapaces de reproducirse, salvo en medio intracelular. Disponen de DNA y RNA; por lo tanto, son susceptibles a ser inactivados por los antibióticos.

Los antibióticos de elección son sulfamidas: sulfadiazina, sulfisoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol, eritromicina y tetraciclinas. En infecciones oculares se aplican tópicamente.

Resistencias bacterianas. Se ha informado de resistencias a estos antibióticos, por lo que a menudo es difícil la curación a pesar de emplearlos alternativamente.

## 7) RICKETTSIAS

Comprenden tres grupos *Rickettsias prowaseki*, que causa el tifo; *Rickettsias mooseri*, responsable del tifo endémico; *Rickettsias akari*, que desarrolla la rickettsiasis pustulosa; *Rickettsia reumatium*, de Africa del sur. La rickettsiasis ocasiona el llamado tifo clásico o epidémico, -

la fiebre de las Montañas Rocosas y la fiebre Q.

Los antibióticos de espectro amplio: tetraciclinas y cloramfenicol, son sumamente activos frente a estos gérmenes, pues el cuadro clínico desaparece en pocos días.

El grupo de tetraciclinas es de elección: clorotetraciclina, oxitetraciclina, clorhidrato de tetraciclina, dimetil clorotetraciclina, doxiciclina, minociclina.

#### HONGOS

Los hongos más frecuentes que intervienen en procesos son Monilia albicans, causa el algodoncillo que afecta la - mucosa bucal y también la piel. Las tiñas, donde actúan Trichophyton rubrum, T. tonsurans, T. interdigitalis, T. verrucosum, Microsporum audouini, M. canis, M. gypseum y Epidermophyton floccosum. Otras infecciones por hongos incluyen - histoplasmosis, blastomicosis, criptococosis y tolurosis, - aspergilosis.

El antibiótico de elección contra Monilia es la nistatina; en tiñas: Trichophyton rubrum, T. tonsurans, etc. la griseofulvina, en la histoplasmosis, blastomicosis y criptococosis, la anfotericina intravenosa. La flucitosina es activa contra Cryptococcus neoformans, Candida albicans y Tolurosis glabrata. El clotrimazol, derivado sintético del - imidazol, es muy activo sobre varios hongos cutáneos, pero

es muy tóxico y sólo se recomienda en aplicación tópica.

El miconazol por vía intravenosa se emplea en infecciones generalizadas por hongos (*Blastomyces brasiliensis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasmosis capsulatum*, *tolurosis* y *aspergilosis*).

#### ENTEROBACTERIACEAS

Las enterobacteriáceas han podido tipificarse en infinidad de fagos, que orientan acerca del grado de patogenicidad. Sin embargo, últimas investigaciones demuestran que sólo comprobando su propiedad toxígena mediante experimentación sobre animales, puede determinarse tal cosa, de modo que se impone una revisión total acerca de estas mutantes bacterianas.

Las enterobacteriáceas, que suman centenares, se pueden clasificar en cinco grupos básicos; grupo I: *Escherichia coli*; grupo II: *Klebsiella*: *K. pneumoniae*, *K. cloacae*, *Enterobacter*; grupo III: *Paracolon*, *Edwardsiella*, *Providencia*, *Hafmorgagni*; grupo IV: *Proteus*: *P. morgagni*, *P. rettgeri*, *P. mirabilis*; grupo V: *Pseudomonas aeruginosa*. Por separado está el enterococo o *Streptococcus faecalis*.

Estas bacterias, al adquirir propiedad toxígena, se hacen patógenas, y como permeabilizan la pared de los vasos sanguíneos intestinales, alcanzan cualquier tejido o líquido

es muy tóxico y sólo se recomienda en aplicación tópica.

El miconazol por vía intravenosa se emplea en infecciones generalizadas por hongos (*Blastomyces brasiliensis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasmosis capsulatum*, *tolurosis* y *aspergilosis*).

#### ENTEROBACTERIACEAS

Las enterobacteriáceas han podido tipificarse en infinidad de fagos, que orientan acerca del grado de patogenicidad. Sin embargo, últimas investigaciones demuestran que sólo comprobando su propiedad toxígena mediante experimentación sobre animales, puede determinarse tal cosa, de modo que se impone una revisión total acerca de estas mutantes bacterianas.

Las enterobacteriáceas, que suman centenares, se pueden clasificar en cinco grupos básicos; grupo I: *Escherichia coli*; grupo II: *Klebsiella*: *K. pneumoniae*, *K. cloacae*, *Enterobacter*; grupo III: *Paracolon*, *Edwardsiella*, *Providencia*, *Hafmorgagni*; grupo IV: *Proteus*: *P. morgagni*, *P. rettgeri*, *P. mirabilis*; grupo V: *Pseudomonas aeruginosa*. Por separado está el enterococo o *Streptococcus faecalis*.

Estas bacterias, al adquirir propiedad toxígena, se hacen patógenas, y como permeabilizan la pared de los vasos sanguíneos intestinales, alcanzan cualquier tejido o líquido

do orgánico, ocasionando sepsis, bacteriemias, choque séptico, meningitis, colestitis, pielonefritis, oftalmías, peritonitis, infecciones quirúrgicas, infecciones ginecológicas, endometritis, metritis, anexitis, pelviperitonitis, fiebre puerperal, aborto séptico, vulvovaginitis, urosepsis, osteomielitis, onfalitis, infecciones dérmicas, infecciones de recién nacido y prematuros, infecciones en oncología y discracias sanguíneas -leucemias, hipoplasias y aplasias.

Los antibióticos específicos y más activos son los aminoglucósidos: estreptomina, neomicina, paromicina aminosidina, kanamicina, gentamicina, bekamicina, tobramicina, sisomicina, amikacin, las polimixinas, con la colimicina, cuya actividad es menor en Pseudomonas; penicilinas de espectro amplio: carbenicilina, indanilcarbencilina, penicilina piperacilina, ticarcilina de acción más específica sobre Pseudomonas aeruginosa, pero de poca acción sobre otras enterobacteriáceas. Cefalosporinas especiales, cefamandol activa en Hemophilus influenzae, enterobacter, Serratia y - Proteus, cefaxitina, de mayor actividad comparada con las cefalosporinas ordinarias frente a Escherichia, Enterobacter, Klebsiella, Proteus, bacteroides, pero de menor acción sobre grampositivos.

RESISTENCIAS DE LAS ENTEROBACTERIACEAS A LOS ANTIBIOTICOS. Las resistencias que rápidamente adquieren todos los

antibióticos agresores de la flora intestinal frente a las enterobacteriáceas, bien sea de espectro amplio: tetraciclinas, cloramfenicol, penicilinas de espectro amplio, cefalosporinas, aminoglucósidos, polimixinas. Los aminoglucósidos más activos y con menores resistencias son amikacin, gentamicina, sisomicina y tobramicina, pero tan pronto como se emplean con cierta liberalidad en los hospitales, rápidamente se hacen resistentes. Todos los antibióticos que agreden la flora intestinal sólo se podrán usar en infecciones graves cuando se ha aislado la enterobacteriácea, se afectan pruebas de sensibilidad en tubo de dilución aislado al paciente con técnicas rigurosas y determinando los niveles séricos para controlar su toxicidad. Manejados empíricamente son sumamente peligrosos y se inactivan con rapidez, a tal grado que pocos hospitales pueden afirmar que este tipo de antibiótico les sea útil.

Las asociaciones del grupo de penicilinas con aminoglucósidos, como son penicilina-kanamicina, ampicilina-gentamicina, cefalosporina-amikacin, carbencilina-sisomicina, cloxacilina-gentamicina, aun cuando las pruebas in vitro de muestran sinergismo, sólo se podrían justificar en meningitis por enterobacteriáceas, pues si se emplean con cierta frecuencia, se inactivan totalmente todos los antibióticos conocidos. El clínico se ha quedado desarmado frente a infecciones graves.

## ANAEROBIOS Y BACTEROIDES

Las infecciones por anaerobios y bacteroides cada vez son más frecuentes, igual que el estafilococo epidémico y las enterobacteriáceas, por el empleo de antibióticos agresores de la flora intestinal, en particular cuando se emplean indiscriminadamente asociaciones del grupo de penicilinas con aminoglucósidos.

Comprenden *Bacteroides fragilis*, *Clostridium ramosum* y *Fusobacterium*; alcanzan cualquier tejido o líquido orgánico, pero tienen predilección por boca, oídos, senos, pulmón, hígado, peritoneo, abscesos del cerebro, útero, infecciones quirúrgicas; por lo tanto, ocasionan infecciones respiratorias (otitis, sinusitis, neumonías, bronconeumonías, abscesos pulmonares, bronquiectasias, empiemas); infecciones quirúrgicas (peritonitis, apendicitis, abscesos hepáticos, abscesos subfrénicos, heridas infectadas); infecciones ginecológicas (sepsis puerperal, aborto séptico, endometritis, abscesos tuboováricos); infecciones de la boca (estomatitis, gangrenas); infecciones urinarias (pieloflebitis); infecciones neurológicas (meningitis y abscesos cerebrales).

Los antibióticos más activos son: penicilina simple a dosis elevadas en venoclisis; clindamicina, lincomicina y eritromicina; también actúa el metronidazol y la rifampicina.

Los antibióticos de espectro amplio cloramfenicol, tetraciclina, ampicilinas, cefalosporinas pueden actuar en cepas sensibles, pero desequilibran demasiado las floras bacterianas.

Nuestra conducta en todos los casos de infecciones graves con sospecha, cuando hay olor nauseabundo o crepitación, es la utilización de penicilina sódica en venoclisis, a dosis de 10 millones de U.I. c/24 h, asociada a clindamicina o lincomicina en dosis de 1.2 g a 2.4 g/24 h por venoclisis o por vía intramuscular durante 5 a 10 días, con respuesta aceptable en la gran mayoría de casos.



## MANEJO DE ANTIMICROBIANOS EN ODONTOESTOMATOLOGIA

1. La cavidad bucal es séptica y por lo tanto cualquier intervención quirúrgica puede originar infecciones.

2. Las bacterias predominantes son estreptococos, estafilococos, anaerobios y coliformes, así como fusospiroquetas.

3. Son útiles los colutorios a base de desinfectantes como solución de benzalcomium.

5. Si hay infección es conveniente dar por vía bucal fenoximetilpenicilina o por vía parenteral penicilina clenzol, procaína o benzatina, que cubren bacterias comunes.

6. Cuando no hay respuesta se administrarán antibióticos de espectro intermedio: dicloxacilina, lincomicina o macrólidos, específicos para mutantes de estafilococo.

7. En casos delicados se asociará penicilina parenteral y un antibiótico de espectro intermedio.

8. En infecciones graves se inyectará penicilina a dosis masivas en venoclisis asociada a dicloxacilina o clindamicina que cubren bacterias comunes, estafilococos, coliformes y anaerobios con bacteroides.

9. En infecciones graves y rebeldes a estos antimicrobianos se requiere investigar las bacterias y mediante pruebas de sensibilidad en tubo se prescribirá el antibiótico -

específico:

Floras mixtas por estafilococos y coliformes: cefalosporinas parenterales. Enterobacteriáceas o polimixinas.

10. La mejor profilaxis de infecciones graves bucales es evitar los antibióticos agresores sobre la flora huésped intestinal como son los de amplio espectro: tetraciclinas, cloranfenicol, ampicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y sobre todo las mezclas con aminoglucósidos.

INFECCIONES EN ODONTOESTOMATOLOGIA

Sin diagnóstico bacteriológico

1. Fenoximetilpenicilina: 1 millón de U.I. (650 mg)/8 h, 10 días. Niños: 1/2 dosis. Lactantes: 1/4 de dosis.

2. Penicilina sódica: 1 millón de U.I./8 h, I.M. 5 a 10 días. Niños: 1/2 dosis. Lactantes: 1/4 de dosis.

penicilina clemizol o penicilina procaína: 1 millón - de U.I./12 a 24 h, I.M. 5 a 10 días. Niños: 1/2 dosis. Lactantes: 1/4 de dosis.

Si no hay respuesta: Antibiótico de espectro intermedio.

3. Dicloxacilina: 250 mg (2 cápsulas de 125 mg, o una cápsula de 250 mg)/6 a 8 h, una o varias semanas; o una inyección de 250 a 500 mg/8 h, I.M. o en venoclisis. Niños: - 1/2 dosis. Lactantes: 1/4 de dosis.

Cloxacilina u oxacilina: 500 mg (2 cápsulas de 250 mg) /6 a 8 h, una o varias semanas; o una o dos inyecciones de 250 mg/8 h, I.M. o en venoclisis. Niños: 1/2 dosis. Lactantes: 1/4 de dosis.

4. Lincomicina: 500 mg (una cápsula)/6 a 8 h, o una - ampollita de 500 mg/8 a 12 h, I.M. 10 días. Niños: 1/2 dosis. Lactantes: 1/4 de dosis. Jarabe: 1/4, 1/2 y una cucha

radita/8 h. Gotas: 5 a 30/8 h.

Clindamicina: 300 mg (2 cápsulas de 150 mg)/6 a 8 h, o una ampollita de 600 mg/8 h, IM. Niños: 1/2 dosis. Lactantes: 1/4 de dosis, o Macrólidos (eritromicina, yosamicina o leucomicina) 500 mg/6 a 8 h, 10 días. Niños: 1/2 dosis. Lactantes: 1/4 de dosis.

5. Rifamicina: 250 mg (una ampollita)/8 a 12 h, I.M. 5 a 10 días. Niños: 1/2 dosis. Lactantes: 1/4 de dosis. Suspensión: 1/4, 1/2 y una cucharita.

#### Infecciones delicadas

Penicilina sódica: 1 millón de U.I./8 h, I.M. asociada a dicloxacilina o clindamicina, una ampollita/8 h, 5 a 10 días, seguida de dicloxacilina o clindamicina por una semana más. Niños: 1/2 dosis. Lactantes: 1/4 de dosis.

#### Infecciones graves

Penicilina sódica: 10 Millones de U.I. asociada a 2 g de dicloxacilina o clindamicina en venoclisis lenta, 5 días seguida exclusivamente de los antibióticos de espectro intermedio por una semana más.

## Alergia a la penicilina en infecciones graves

### 1. Cefalosporinas parenterales:

Cefazolina o cefaloridina: 1 g/6 a 8 h, I.M. o en venoclisis lenta 5 a 7 días, seguida de rifampicina: 300 mg - (una cápsula)/8 h, una semana más. Niños: 1/2 dosis. Lactantes: 1/4 de dosis.

2. Rifamicina: 500 mg/8 h, en venoclisis lenta seguida de rifampicina: 300 mg (una cápsula)/8 h una semana más. Niños: 1/2 dosis. Lactantes: 1/4 de dosis.

3. Vancomicina: 500 mg/8 h en venoclisis lenta 5 días seguida de rifampicina: 300 mg (una cápsula)/8 h una semana más. Niños: 1/2 dosis. lactantes: 1/4 de dosis.

LO QUE NO DEBE HACERSE EN EL EMPLEO  
DE LOS ANTIBIOTICOS

1. Inicialmente no debe emplearse ningún escopetazo de antibióticos, bien sean tetraciclinas, cloramfenicol, ampicilinas, cefalosporinas o mezclas con aminoglucósidos. Las razones son obvias: la mayor parte de las infecciones del hombre son virales y en porcentaje discreto, intervienen unas cuantas bacterias, sobre todo neumococos, estreptococos, sensibles a la penicilina simple o algún antibiótico de espectro intermedio: cloxaciclina, lincomicina, o un macrólido, que basta en la mayoría de los casos; en caso de fracaso se sustituyen unos por otros sin contar con bacteriología. Los antibióticos de espectro amplio son menos específicos sobre estas bacterias, por su menor actividad o mayor tendencia a las resistencias y el inconveniente grave de alterar las floras bacterianas; de tres enemigos aparecen centenares de mutantes de estafilococo o enterobacteriaceas; una infección fácil de curar la convierten en grave y rebelde, incluso con bacteriología.

2. No emplear antibióticos agregores sobre la flora intestinal, bien sea de espectro amplio o aminoglucósidos, más que en infecciones graves y rebeldes, previa identificación de la bacteria, y pruebas de sensibilidad.

Estos antibióticos favorecen enterobacteriáceas que secretan endotoxinas y permeabilizan el intestino, lo que ocasiona superinfecciones difíciles de controlar, pues como es lógico no funcionan las técnicas rigurosas de aislamiento. La consecuencia no puede ser más grave, pues no hay manera de controlar las infecciones.

3. No usar cantidades exageradas de los antibióticos y no prolongarlas demasiado salvo en ciertas infecciones. La dosis del grupo de penicilinas se ha exagerado al no ser tóxicas, lo que favorece superinfecciones fatales sobre todo por las llamadas penicilinas de espectro amplio: ampicilinas, hetacilina, amoxicilina, pivampicilina, metampicilina, cefalosporinas, etc. Su duración no será mayor de 5 a 7 días, y se suspenderán inmediatamente en caso de agravarse el paciente, sustituyéndolas por cloxacilina, con objeto de que se restablezca la flora y continuar actuando sobre el estafilococo más resistente.

4. Ningún antibiótico de espectro amplio se prolongará más de lo conveniente. Si no hay respuesta en pocos días es preferible sustituirlos por antibióticos de espectro intermedio que cubren las bacterias patógenas originales, sin introducir nuevas mutantes.

5. Evitar el empleo de los aminoglucósidos: kanamicina, gentamicina, tobramicina, akamicin, sisonicina; si no -

está en presencia de una infección grave por enterobacteriáceas, diagnosticada mediante hemocultivo y pruebas de sensibilidad. Estos antibióticos son sumamente, tóxicos por su ototoxicidad y nefrotoxicidad; requieren del control de los niveles séricos que no deben rebasar 10 a 15 mcg/ml para tener cierta seguridad con ellos. Aun cuando específicos sobre las enterobacteriáceas, con el tiempo favorecen nuevas mutantes aún más resistentes y agresivas, además de permeabilizar el intestino, ocasionando fácilmente superinfecciones entrando en un callejón sin salida.

6. Las asociaciones de aminoglucósidos, sobre todo con el grupo de penicilinas; penicilina-kanamicina; ampicilina-kanamicina; cefalosporina-tobramicina; carbenicilina-gentamicina, etc., están totalmente contraindicadas, porque se inactivan todos los antibióticos. La ampicilina, por ejemplo, tiene resistencias parciales en los coliformes con las cefalosporinas; los aminoglucósidos manifiestan ciertas resistencias cruzadas entre ellos, lo que explica los fracasos.

7. Evitar las penicilinas de espectro amplio, pues no tienen ninguna ventaja sobre la penicilina ordinaria y si el inconveniente de favorecer centenares de mutantes de estafilococo, epidémico y enterobacteriáceas de difícil control y tratamiento.



8. El empleo de las penicilinas de espectro amplio inactivan en gran parte a las cefalosporinas, carbenicilina, etc., por tener ciertas resistencias cruzadas frente a los coliformes y la consecuencia es la falta de respuesta de estos antibióticos tan útiles en infecciones graves.

9. No emplear el criterio bacteriológico para prescribir el antibiótico, salvo cuando se ha valorizado en funciones de la clínica. En la gran mayoría de los casos el examen bacteriológico confunde más al clínico, ya que la bacteria aislada puede no ser la responsable. Solamente se pedirán estudios bacteriológicos en infecciones graves y rebeldes, particularmente en hemocultivo y pruebas de sensibilidad en tubo.

10. No favorecer bacterias resistentes como son las mutantes de estafilococo y enterobacteriáceas, responsables de las infecciones de elevada morbilidad y mortalidad de difícil control y tratamiento. Las tetraciclinas, el cloramfe nicol y las penicilinas de espectro amplio, manejadas con liberalidad, son las responsables de la aparición de mutantes supervirulentas de estafilococo, con procesos supurativos que requieren de toda la gama de antibióticos de espectro intermedio para su curación. Aquellos antibióticos y las cefalosporinas favorecen mutantes muy virulentas y rebeldes de enterobacteriáceas: Escherichias, Klebsiellas, Pa

racolon, Proteus, Pseudomonas, etc., que obligan a pasar a los aminoglucósidos, resolviendo temporalmente el problema, pero al favorecer nuevas mutantes más agresivas y resistentes se entra en un callejón sin salida.

Las mezclas con amiglucósidos: penicilina-kanamicina; ampicilina-gentamicina; cefalosporina-trobamicina; carbenicilina-trobamicina, etc., no sólo favorecen las mutantes más virulentas y rebeldes del grupo Kleisiella, sino los anaerobios y bacteroides, responsables de infecciones graves.

## DECALOGO PARA EL CAMBIO DE ANTIBIOTICOS

1. La sustitución de un antibiótico por otro se justifica cuando no hay respuesta al cabo de algunos días.

2. Cuando se administran penicilinas naturales y no hay respuesta, se sustituye por algún antibiótico de espectro intermedio, que cubren las posibles bacterias resistentes, en particular mutantes de estafilococo.

3. En caso de aplicarse antibióticos de espectro intermedio, se sustituyen alternativamente por grupos distintos que cubren mutantes diferentes de estafilococo epidémico. Por ejemplo, la lincomicina se cambia por dicloxacilina; la eritromicina por rifamicina. Pueden asociarse a penicilinas parenterales: sódica, procaína o benzatina, cuya actividad es mayor en las bacterias patógenas originales, en particular sobre neumococos y estreptococos.

4. Si se trata de antibióticos de amplio espectro, se sustituyen por antibióticos de espectro intermedio, que cubren las posibles bacterias resistentes y que ayudan a equilibrar las floras. En infecciones entéricas o urinarias se pasa a quimioterápicos con el mismo objeto.

5. En principio, cualquier antibiótico agresor sobre la flora huésped intestinal, bien sea de amplio espectro o aminoglicosidos, sólo se podrá proceder a una vez, para evi

tar un mayor desequilibrio en las floras, previa identificación de la bacteria y pruebas de sensibilidad.

6. Las penicilinas de amplio espectro: ampicilina, hetaciclina, amoxicilina, pivampicilina, metampicilina; no se podrán sustituir unas por otras, por disponer del mismo espectro; tampoco por cefalosporinas, por las resistencias, - por las resistencias cruzadas parciales que tienen con los coliformes.

7. Por su toxicidad los aminoglucósidos con mayor razón no se pueden repetir en nuevas curas, y deben estar separado por varios días, para pasar a otro antibiótico que agreda la flora, con el fin de restablecer en parte el desequilibrio.

8. Los quimioterápicos, cuando no actúan frente a las enterobacteriáceas, se pueden sustituir en infecciones graves por antibióticos de amplio espectro.

9. En la fiebre tifoidea se violan estos principios y se pueden administrar una penicilina de amplio espectro, 7 días, seguida de cloramfenicol, 7 días más, por las resistencias actuales.

10. Cuando se administre penicilina sódica en venoclisis a dosis masivas, asociada a dicloxacilina o clindamicina, no se prolongará más de 5 días, pues en esas cantidades altera la flora bacteriana, por lo que posteriormente se -

continúa exclusivamente con antibióticos de espectro intermedio o quimioterápicos, según se sospeche predominio de estafilococo o coliforme.

#### ANTIMICROBIANOS CLAVES

I. PENICILINAS NATURALES. Las penicilinas parenterales, sobre todo la penicilina sódica, por ser más activa frente a la mayoría de bacterias patógenas originales, con excepción de las enterobacterias. La penicilina V bucal se recomienda más bien en consulta externa, por ser menor el riesgo de alergias graves. Deben representar 40 por ciento de las prescripciones por antibióticos.

II. ANTIBIÓTICOS DE ESPECTRO INTERMEDIO. Cubren la infinidad de mutantes de estafilococo epidémico. La dicloxacilina es la más activa; se puede dar por vía bucal, intramuscular o en venoclisis y duplicar o triplicar las dosis en infecciones graves. Le siguen en potencia la vancomicina y la rifamicina, que se administra por vía parenteral. La lincomicina es superior a la eritromicina, por existir pocas cepas resistentes del estafilococo y actuar más en anaerobios y bacteroides, es algo superior la eritromicina, por tener un espectro antibacteriano mayor, por lo que en caso de alergia a la penicilina es su mejor sustitutivo.

La clindamicina es específica para anaerobios y bacteroides. La bacitracina en solución y aplicación tópica es de elección en infecciones cutáneas. Representa un 30 por ciento del total de prescripciones.

III. QUINOLONÓNICOS. Se aplican en las enterobacterias, que dominan en infecciones entéricas y urinarias. También actúan contra las enterobacteriáceas cuando no son muy virulentas, aisladas en cualquier órgano de la economía. - Aun cuando su actividad es menor, comparadas con los antibióticos de amplio espectro y los aminoglicósidos, para combatir este tipo de bacterias, no actúan en flora bucal, intestinal y por lo tanto no lo hacen tóxicas.

#### IV. AMITERICOS DE ANILIS DERIVADOS

#### V. AMINOGLICOSÍDOS

#### VI. POLIMIXINAS

Sólo se pueden prescribir estos antibióticos cuando se aísla la bacteria y se tiene pruebas de sensibilidad, por las grandes resistencias que presentan las enterobacterias frente a estos antibióticos, pues de otra manera lo único que se consigue es propiciar mutantes toxígenas, con el riesgo de superinfecciones.

## C O N C L U S I O N E S

Las infecciones a que se enfrenta el Cirujano Dentista y el clínico cualquiera que sea su especialidad; son ocasionadas en un 80 % por virus donde no actúan los antimicrobianos y sólo en el 20% intervienen bacterias que pueden responder a estas drogas.

De este 20%, son unas cuantas bacterias las que originan las infecciones comunes a que se enfrenta el clínico; como son los neumococos, estreptococos, estafilococos, Hemophilus, Salmonella y Shigellas. Otras bacterias como gonococos, meningococos, Brucellas, Pasteurellas, treponemas, bacilo diftérico, son mucho menos frecuentes.

Después de cuatro décadas de estarlas atacando con los antimicrobianos, manifiestan resistencias muy variables de tal manera que a menudo se requiere más de un antibiótico para su curación. Aún más grave es el hecho de adquirir patogenicidad de la flora intestinal huésped del hombre, representada por las enterobacterias.

De 10 a 20 bacterias originales ahora existen centenas de mutantes de estafilococo y enterobacteriáceas, que originan infecciones sumamente graves y rebeldes.

Se tiene predilección por atacar estas bacterias con escopetazos a base de antibióticos de amplio espectro o dis

tintas mezclas con éstos y los aminoglucósidos, que inicialmente son activos, pero con el tiempo favorecen las mutantes más resistentes y agresivas, de tal manera que en la actualidad prácticamente se han inactivado en gran parte todos los antibióticos.

De tal manera que los únicos antibióticos de prescripción libre serán las penicilinas naturales del tipo de la penicilina sódica, penicilina procaína y fenoximetilpenicilina; dos o tres antibióticos de espectro intermedio: dicloxacilina, lincomicina, eritromicina y quimioterápicos: sulfamidas, nitrofuranos, ácido nalidíxico; deben representar el 80 a 90% de las prescripciones.

Un concepto fundamental para el clínico es saber que sólo intervienen unas cuantas bacterias, que responden a - las penicilinas naturales, a los antibióticos de espectro - intermedio o a los quimioterápicos, mientras no agreden la flora intestinal.

Al emplear cualquier antibiótico que altere la flora, se requiere de bacteriología fina para su tratamiento y aun así se va a fracasar en la mayoría de los casos.



B I B L I O G R A F I A

ANTIBIOTICOS EN LAS ESPECIALIDADES MANEJO CLINICO

DR. J. G. PAGOLA

1981

MANEJO CLINICO DE LOS ANTIMICROBIANOS EN MEXICO

DR. J. G. PAGOLA

1978-1979

FARMACOLOGIA MEDICA PRINCIPIOS Y CONCEPTOS

DR. ANDRES GOTH

OCTAVA EDICION 1975

BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA

DR. LOUIS S. GOCMAN

CUARTA EDICION 1975

FARMACOLOGIA MEDICA

DRILL

CUARTA EDICION 1971

LA PRENSA MEDICA MEXICANA