



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FES ZARAGOZA

CONSUMO DE PENICILINAS EN EL ÁREA DE URGENCIAS
DE UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

GEISHA ZACARÍAS LÓPEZ

ASESOR: M. EN C. BEATRIZ ESPINOSA FRANCO.

MÉXICO, D. F.

OCTUBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FES ZARAGOZA**

**CONSUMO DE PENICILINAS EN EL ÁREA DE URGENCIAS
DE UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

GEISHA ZACARÍAS LÓPEZ

ASESOR: M. EN C. BEATRIZ ESPINOSA FRANCO.

MÉXICO, D. F.

OCTUBRE 2004

DEDICATORIAS.

A mis padres

Por el apoyo que me brindaron, por su esfuerzo
y sacrificio para formarme y educarme.
Gracias por lo que hemos logrado.

A mis hermanos

Con todo cariño y respeto a Sandy, Olga
y Tomás por su comprensión y entereza
en todos los momentos que hemos pasado
juntos.

A mi mamá "Berta"

Por su confianza, amor y cariño
Por ser quien eres, especialmente para ti.

A mis maestros

Con el respeto que se merecen por sus
valiosos conocimientos que me enseñaron
durante mi carrera profesional.

A mis amigos

Por su calidad humana y sencillez
Ofelia, Mireya, Iker, Gloria, Yola, Rocío
Fabiola, Dolores, Isaac, Marta, Refugio,
Moisés, Edgar, Gonzo, Larry, Erica, Rosy,
Israel, Isela e Hiram.

A todos mis seres queridos y
A mi casa de estudios la
UNAM.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA	2
2.1 Historia del desarrollo de los antibióticos.....	2
2.1.1 Antibiótico.....	3
2.1.2 Propiedades deseables.....	3
2.1.3 Clasificación.....	4
2.1.4 Sensibilidad a los antibióticos.....	5
2.1.5 Criterios para la utilización de los antibióticos.....	6
2.2 Penicilinas.....	7
2.2.1 Características químicas.....	7
2.2.2 Clasificación de las penicilinas.....	8
2.2.3 Mecanismo de acción.....	11
2.2.4 Mecanismo de resistencia bacteriana.....	14
2.2.5 Características farmacocinéticas.....	15
2.2.6 Reacciones adversas.....	18
2.2.7 Consumo de penicilinas a nivel mundial.....	21
2.3 Propiedades de las penicilinas prescritas en el área de urgencias.....	23
2.3.1 Penicilina G.....	23
2.3.2 Ampicilina.....	27
2.3.3 Dicloxacilina.....	29
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
4. OBJETIVO GENERAL.....	30
5. HIPÓTESIS.....	31
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	31
7. RESULTADOS.....	33
8. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	44
9. CONCLUSIÓN.....	49
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50

CONSUMO DE PENICILINAS EN EL ÁREA DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL.

1. INTRODUCCIÓN.

En la actualidad, cada día es más amplio el arsenal de nuevos antibióticos disponibles para el tratamiento de los diferentes procesos infecciosos.

Tras 70 años de uso clínico, que se iniciaron con la administración de penicilina a un paciente con sepsis estafilocócica en 1941, las penicilinas son los antimicrobianos más prescritos, tanto en atención primaria como en hospitales. En la actualidad se calcula que aproximadamente el 50% de todos los pacientes hospitalizados reciben tratamiento con antibióticos, sin embargo, su amplio uso fomenta el aumento de la resistencia de los gérmenes y ha limitado su uso empírico y eficacia en determinadas situaciones, derivándose así un uso inadecuado.

Basándose en la importancia de todo lo anterior, el propósito de este trabajo fue evaluar el consumo y uso de las penicilinas en el área de urgencias del Hospital General Regional N° 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, a través de un estudio retrolectivo durante el mes de Noviembre de 2002, en donde se revisaron las notas médicas y se extrajo la información necesaria como la edad del paciente, sexo, diagnóstico, medicamentos, dosis y duración del tratamiento, etc. para poder llevar a cabo una evaluación y análisis de las penicilinas que se administran en este hospital.

Se observó que de los 7808 pacientes atendidos en el área de urgencias sólo 1069 pacientes (14%) recibió tratamiento con penicilinas, el 47% con penicilina G procaínica, 29% con dicloxacilina, 17% con ampicilina, 5% con penicilina G benzatínica + penicilina G procaínica y 2% con penicilina sódica cristalina; además se encontró a 230 pacientes alérgicos a éstas.

Las principales causas de la prescripción de penicilinas fueron las infecciones del tracto respiratorio con un 62%, siguiéndole las de piel y tejidos con un 19%, traumatismos con un 7% y enfermedades gastrointestinales con un 4%. Así mismo las prescripciones encontradas fueron adecuadas en un 72%, inadecuadas en un 19% e injustificadas en un 9%.

2. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA.

2.1 Historia del desarrollo de los antibióticos.

El desarrollo de los antibióticos es uno de los logros más significativos del siglo XX. Aunque desde hace tiempo algunos remedios contenían químicos antimicrobianos y eran eficaces, en general su aplicación se limitaba a algunas enfermedades.

Las investigaciones para encontrar antibióticos se iniciaron con entusiasmo a fines del siglo XIX, cuando se descubrió que diversas enfermedades se debían a bacterias, virus y parásitos. En particular, el químico Paul Ehrlich intentó encontrar una “bala de plata” útil para matar a todos los patógenos. Como tenía una fábrica de colorantes, probó cientos de ellos para determinar su acción antibacteriana. Consiguió su mayor éxito en 1905, cuando determinó que el compuesto número 606 mataba los treponemas. Este tinte de arsénico, llamado salvarsán, se vendió como antibiótico para tratamiento de la sífilis.

El principal descubrimiento importante en el desarrollo moderno de los antibióticos se produjo a comienzos del decenio de 1930, cuando Gerhard Domagk descubrió la primera sulfonamida, a la que llamó Prontosil, que curaba las infecciones por estreptococos de forma espectacular. Era inactivo *in vitro*, pero se demostró que los pacientes que recibían dicho preparado eliminaban un producto más simple, sulfanilamida, que resultaba activo *in vitro* e *in vivo*. El segundo descubrimiento de importancia, el que inició la “edad de oro” de la terapéutica antimicrobiana, fue el descubrimiento y el posterior desarrollo de la penicilina a partir de filtrados de cultivos del hongo *Penicillium notatum*. Si bien la penicilina había sido descubierta por Fleming en 1929, fueron Florey, Chain y sus colaboradores en la universidad de Oxford quienes en 1940 demostraron y publicaron un informe sobre su enorme potencia.^[1,2,3,4,5,6]

Este éxito alentó la búsqueda de otros antibióticos adicionales. En 1944 Waksman, en un laboratorio dedicado a la microbiología del suelo, descubrió la estreptomina (de un actinomiceto del suelo). Este progreso extendió la quimioterapia al bacilo de Koch y a muchos gérmenes gram-negativos. Desde entonces la exploración masiva, realizada en gran parte por las industrias farmacéuticas, proporcionó muchos preparados útiles.

2.1.1 Antibiótico.

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por diferentes especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) o sintetizados por métodos de laboratorio, suprimen el crecimiento de otros microorganismos y pueden destruirlos. Estos compuestos difieren en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, así como en su mecanismo de acción y espectro antimicrobiano.⁷

A veces se emplea el término quimioterápico para distinguir entre los productos de síntesis y los antibióticos, pero la definición original de Erlich resulta más útil: Un quimioterápico es todo compuesto antimicrobiano cuya baja toxicidad le permite ser empleado en terapéutica.

2.1.2 Propiedades deseables.

El antimicrobiano ideal empleado con propósitos quimioterapéuticos se caracteriza por cierto número de propiedades.⁵

- 1) La toxicidad selectiva es una propiedad esencial de un agente terapéutico, el que debe de inhibir o destruir el patógeno sin dañar al huésped.
 - 2) Tiene una acción bactericida más que bacteriostática.
 - 3) Es aquel para el cual los microorganismos susceptibles no se vuelven genética o fenotípicamente resistentes.
 - 4) Lo que se desea es que el agente sea efectivo contra un amplio espectro de los microorganismos que se encuentran con mayor frecuencia en la práctica clínica.
 - 5) No debe ser alergénico ni tampoco causar efectos colaterales adversos por la administración continuada de grandes dosis.
 - 6) Debe permanecer activo en presencia de plasma, líquidos corporales o exudados.
 - 7) El agente debe ser hidrosoluble y estable y los niveles bactericidas en el organismo deben alcanzarse con rapidez y mantenerse por períodos prolongados.
-

2.1.3 Clasificación.

Según el efecto que ejerzan sobre la bacteria pueden ser:

- a) **Bactericidas** : son los que producen la muerte de los agentes infecciosos. Pertenecen a este grupo los antibióticos β -lactámicos, aminoglicósidos, rifampicina, vancomicina, polimixinas quinolonas y nitrofurantoinas.
- b) **Bacteriostáticos**: inhiben el crecimiento bacteriano aunque el microorganismo permanece viable, de forma que, una vez suspendido el antibiótico, puede recuperarse y volver a multiplicarse. Pertenecen a este grupo las tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, lincosamina, sulfamidas y trimetoprima.

El hecho de que un agente sea bactericida o bacteriostático depende principalmente de su mecanismo de acción y, por tanto, de su estructura, además de la concentración alcanzada en el sitio de infección, tipo de germen y tamaño del inóculo, tiempo de acción y fase de crecimiento de la bacteria.

Según su mecanismo de acción los antibióticos se clasifican en:

- 1.- Antibióticos que **inhiben la síntesis de la pared celular** (β -lactámicos, fosfomicina, vancomicina, bacitracina)
 - 2.- Antibióticos que **ejercen su acción a través de la membrana celular** y afectan su permeabilidad (polimixinas B y E).
 - 3.- Antibióticos que **inhiben la síntesis de proteínas**, es decir, inhibición de la traducción y transcripción del material genético (cloranfenicol, macrólidos, lincosamidas, aminoglicósidos, tetraciclinas).
 - 4.- Antibióticos que **inhiben la síntesis de los ácidos nucleicos** (fluoroquinolonas, metronidazol, novobiocina, ácido nalidíxico, rifamicinas).
 - 5.- Antibióticos **análogos de metabolitos** (sulfonamidas, trimetoprim, dapsona, etionamida, etambutol, isoniácida).^[1,2,3,4,5]
-

2.1.4 Sensibilidad a los antibióticos.

El estudio de la sensibilidad de las bacterias es necesario porque el espectro de actividad de los antimicrobianos es limitado y las bacterias tienen capacidad para desarrollar resistencia.

En el manejo de estos agentes quimioterapéuticos se utilizan dos términos muy importantes:

- a) **CMI.**-que es la menor concentración de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento de 10^5 bacterias en 1 mL de medio de cultivo, tras 18-24 horas de incubación.
- b) **CMB.**- es la menor concentración capaz de destruir o matar 10^5 bacterias en 1 mL de medio de cultivo, tras 18-24 horas de incubación.

El estudio de la CMI es el que se realiza de forma habitual en los laboratorios de microbiología. Para llevarlos a cabo se utilizan procedimientos de referencia y cepas de control que proporcionan a estos métodos unos resultados reproducibles, comparables y que permiten clasificar los microorganismos en diferentes categorías: a) **sensible:** cuando la CMI de un antibiótico para una bacteria se puede conseguir in vivo con dosis terapéuticas y la experiencia ha demostrado su eficacia; b) **resistente:** cuando el microorganismo no es inhibido por las concentraciones que normalmente se pueden obtener, y c) **intermedio:** cuando las bacterias se inhiben a concentraciones que no se alcanzan con dosis terapéuticas, pero que pueden alcanzarse con dosis más altas sin que sean tóxicas o cuando el antibiótico se encuentra a altas concentraciones en el lugar de la infección, generalmente en las vías de eliminación.

Los métodos usados para determinar la actividad de un antimicrobiano son:

1. **Difusión en agar**, que se puede realizar: a) **disco – placa.** Con este sistema se puede probar la eficacia de varios antimicrobianos al mismo tiempo realizando una siembra de una suspensión bacteriana, con un inóculo normalizado, sobre la superficie de un medio sólido, colocando sobre la misma discos de papel impregnados de una cantidad conocida de antibiótico. Por el agua del agar los antimicrobianos difunden y crean concentraciones decrecientes a partir del disco. Tras un período de incubación se obtiene, alrededor del disco, si el microorganismo es sensible, una zona de inhibición del crecimiento bacteriano. La valoración de los halos se hace por patrones obtenidos de forma que se hayan correlacionado la CMI, el diámetro del halo de inhibición y la carga de antibiótico del disco.
-

-
2. **b) test épsilon (E test).** Es un método que utiliza tiras de plástico que contienen un gradiente de antibiótico para la determinación cuantitativa de la sensibilidad o resistencia de los microorganismos.
 3. **Dilución.** Son los métodos cuantitativos de referencia para determinar la sensibilidad y resistencia de bacterias. Consiste en determinar el crecimiento de una bacteria en presencia de concentraciones crecientes de un antibiótico. Se pueden realizar en medio sólido o líquido; este último en forma de macrodiluciones en tubo o microdiluciones en placas de plástico con múltiples pocillos. Cuando se cultiva una suspensión bacteriana sobre un medio sólido se obtiene, en un momento determinado, concentraciones de antibiótico suficientes para no permitir el desarrollo de los microorganismos; esta concentración es la CMI. En los medios líquidos, cuando las bacterias se multiplican aparece turbidez, pero cuando el antibiótico inhibe el crecimiento se aprecia un aclaración de todo el medio de cultivo; la dilución del antibiótico correspondiente al primer tubo o pocillo en que no existe crecimiento es la CMI. A partir de los tubos, donde no hay crecimiento se puede determinar la CMB, resemebrando el contenido de estos tubos sobre un medio de cultivo y observando si existe o no desarrollo de colonias.^[1,2,3,4.]

2.1.5 Criterios para la utilización de los antibióticos.

El objetivo fundamental del tratamiento antimicrobiano es destruir o inhibir el crecimiento de un patógeno infectante sin causar daño al huésped, por lo que debe existir una interacción entre el huésped infectado, el microorganismo y el antibiótico que se utiliza.⁷

Los aspectos más importantes a tener en cuenta a la hora de seleccionar el antibiótico adecuado son:

- ❖ Identificación y sensibilidad del germen para seleccionar el antibiótico.
 - ❖ Sitio de la infección.
 - ❖ Edad
 - ❖ Embarazo y lactancia
 - ❖ Función renal
 - ❖ Función hepática
 - ❖ Peculiaridades idiosincráticas
-

2.2 Penicilinas.

Las penicilinas constituyen uno de los grupos de antibióticos de mayor importancia. Desde que fue posible contar con la primera penicilina, siguen siendo uno de los antibióticos más importantes y de mayor uso, y se siguen sintetizando derivados nuevos del núcleo penicilínico básico. Muchos de ellos tienen ventajas peculiares y, por tal razón, los miembros de este grupo constituyen los fármacos más indicados contra un gran número de enfermedades infecciosas.⁸ Después de ser descubierta por Fleming en 1929, las penicilinas fueron los primeros antibióticos de origen microbiológico usados en la terapéutica a partir de 1941 por Florey. Originalmente se obtuvieron de una mezcla de penicilinas conocidas como F, G, K y X de cultivos de *Penicillium notatum*, aunque los mejores resultados se lograron con *Penicillium chrysogenum*.⁹

2.2.1 Características químicas.

La estructura básica de las penicilinas consiste en la presencia de un anillo β -lactámico asociado a otro tiazolidínico de cinco componentes, lo que da origen al núcleo responsable de su actividad biológica, **el ácido 6-aminopenicilánico**; a él se asocia una cadena lateral cuya extraordinaria variedad determina muchas de las características antibacterianas y farmacocinéticas de las diversas penicilinas (fig. 1).^{10,11}

El anillo β -lactámico interviene en: 1) la actividad antibacteriana

- 2) la inestabilidad frente a los ácidos
- 3) la resistencia bacteriana
- 4) las reacciones alérgicas.

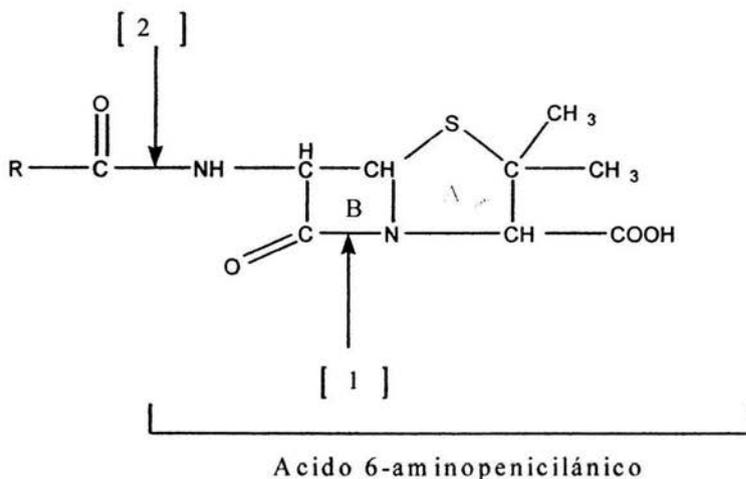
El anillo de tiazolidina desempeña un papel en la especificación del potencial para las reacciones alérgicas al fármaco.

El anillo β -lactámico es un anillo de cuatro miembros y, por tanto, es inherentemente inestable. Tiende a hidrolizarse, pero puede reaccionar con otros ligandos y esta propiedad proporciona su actividad antibacteriana a las penicilinas.

Cuando la penicilina es hidrolizada, la unión entre el nitrógeno y el carbonilo en el anillo β -lactámico se abre y el carbonilo se convierte en un carboxilo. El producto resultante se denomina **ácido peniciloico**.

La cadena lateral de las penicilinas puede ser removida por hidrólisis con catálisis enzimática o sin ella y el producto es el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) (Fig. 1).

El (6-APA) se usa como material base para producir la mayoría de los análogos de la penicilina.^[8,10,11,12]



[A] Anillo tiazolidina

[B] Anillo betalactámico

[1] Lugar de acción de la penicilinasa

[2] Lugar de acción de la amidasa

Figura 1. Estructura general de las penicilinas con el núcleo del ácido 6-aminopenicilánico¹⁰

2.2.2 Clasificación de las penicilinas.

Las penicilinas pueden dividirse convenientemente en clases sobre la base de la actividad antibacteriana (cuadro 1). Por lo común, las diferencias dentro de una clase son de carácter farmacológico, aunque un compuesto de una clase puede ser más activo que otro.^[10,13-15]

Cuadro 1. Clasificación de penicilinas.¹⁴

Grupo	
Penicilinas Naturales	Penicilina G (bencil) (sódica, potásica) Penicilina G procaína Penicilina G benzatina
Ácido-resistentes	Penicilina V Feneticilina Propicilina
Resistentes a β -lactamasas	Meticilina Nafcilina Cloxacilina Dicloxacilina Oxacilina
Aminopenicilinas	Ampicilina Metampicilina Amoxicilina Hetacilina Ciclacilina
De amplio espectro	Carbenicilina Ticarcilina Ureidopenicilinas Piperacilina Mecilinam Temocilina

En el cuadro 2 se indica la actividad de las penicilinas sobre una selección de especies bacterianas en los que se expresan las CMI₉₀.

Cuadro 2. Concentraciones inhibitorias mínimas (CMI) (µg/mL) de las penicilinas.¹⁰

Microorganismo	Penicilina	Penicilina	Ampicilina	Oxacilina	Carbencilina	Azlocilina
	G	V	Amoxicilina	Dicloxacilina	Ticarcilina	Piperacilina
<i>S. pneumoniae</i>	0.01	0.02	0.02	0.04	0.4	0.02
<i>S. pyogenes</i>	0.005	0.01	0.02	0.04	0.2	0.02
<i>S. viridans</i>	0.01	0.01	0.05	0.1	0.2	0.12
<i>S. faecalis</i>	3.0	6.0	1.5	>25	50	1.5
<i>Peptostreptococcus</i>	0.2	0.5	0.2	0.6	0.4	0.8
<i>S. aureus</i> β-	0.02	0.02	0.05	0.3	1.2	0.8
<i>S. aureus</i> β+	>25	>25	>25	0.4	25	25
<i>S. epidermidis</i>	0.02	0.02	0.05	0.2	0.8	1.6
<i>Neisseria</i>	0.01	0.1	0.03	12	0.3	0.05
<i>gonorrhoeae</i>	0.05	0.25	0.05	6	0.1	0.05
<i>Neisseria</i>	0.5		0.05	0.5	0.5	0.05
<i>meningitidis</i>	0.1		0.02	0.1	0.1	1.0
<i>Clostridium</i>	0.8		0.5	25	0.5	0.1
<i>perfringens</i>	32		32	>500	64	16
<i>C. diphtheriae</i>	100		3.0	>100	6.0	10
<i>H. influenzae</i>	50		3.0	>100	1.5	0.8
<i>B. fragilis</i>	>400		200	>100	>400	6.0
<i>E. coli</i>	10		1.5	>100	3.0	3.0
<i>Proteus mirabilis</i>	20		1.5	>100	3.0	6.0
<i>Klebsiella</i>	>500		>500	>100	12	6.0
<i>Salmonella</i>	>500		200	>100	25	6.0
<i>Shigella</i>	>500		250	>100	25	12
<i>Providencia</i>	>500		>500	>100	50	3.0
<i>Morganella</i>						
<i>Acinetobacter</i>						
<i>P. aeruginosa</i>						

2.2.3 Mecanismo de acción.

Los β -lactámicos ejercen una acción bactericida por alterar la pared celular bacteriana.

La pared bacteriana se encuentra situada por fuera de la membrana citoplasmática y confiere a las bacterias la resistencia necesaria para soportar, sin romperse, la elevada presión osmótica que existe en su interior. Además la pared bacteriana participa: a) en la morfología y los procesos de división celular bacteriana (formación de septos); b) en los procesos de transporte de sustancias a los que limita por sus características de permeabilidad, y c) en la capacidad patógena y antigénica de las bacterias, puesto que determinadas endotoxinas están incorporadas a la estructura de la pared.¹⁰

Hay notables diferencias en la estructura de la pared entre bacterias gram-positivas y gram-negativas, de las que cabe destacar la mayor complejidad y contenido en lípidos en las gram-negativas, (Fig.2 y 3).

La pared celular consiste en un polímero, denominado peptidoglicano, formado por unidades repetidas de fracciones de N- acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico.

Cada ácido N- acetilmurámico está unido a una pequeña cadena de aminoácidos (un pequeño péptido).¹²

El sitio de acción de las penicilinas está en el último paso de la síntesis de la pared celular bacteriana. En este paso las cadenas laterales peptídicas de dos moléculas adyacentes de peptidoglicano se unen de forma covalente, es decir, se forma una nueva unión peptídica. Este paso es facilitado por una transpeptidasa, una enzima que se ubica en la superficie externa de la membrana citoplasmática. La transpeptidasa lleva a cabo su tarea en dos pasos: en el primero cataliza la remoción del aminoácido (alanina) terminal de la cadena lateral peptídica, este paso produce energía que se acopla a la formación de una unión en el segundo paso. Si la enzima no llevara a cabo el segundo paso, la energía se disiparía como calor. En el segundo paso, la energía producida por la ruptura de la unión en el primer paso es utilizada para formar una unión covalente entre el penúltimo aminoácido y un aminoácido en una cadena vecina.

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

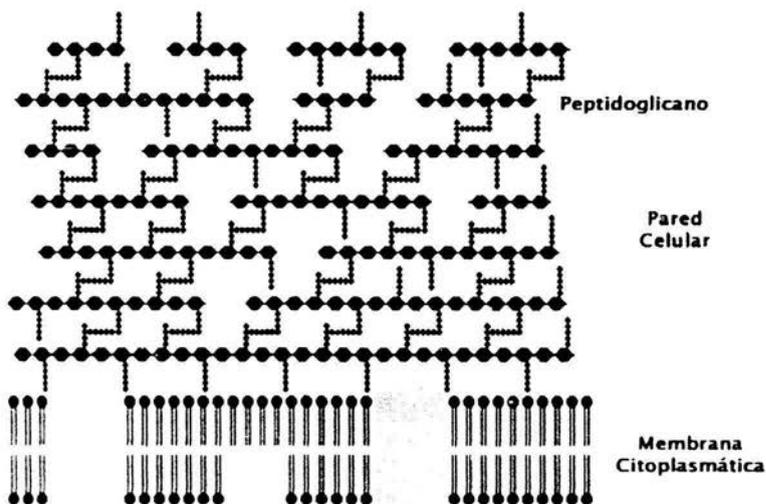


Figura 2. Esquema de la estructura de la pared celular en bacterias grampositivas.¹³

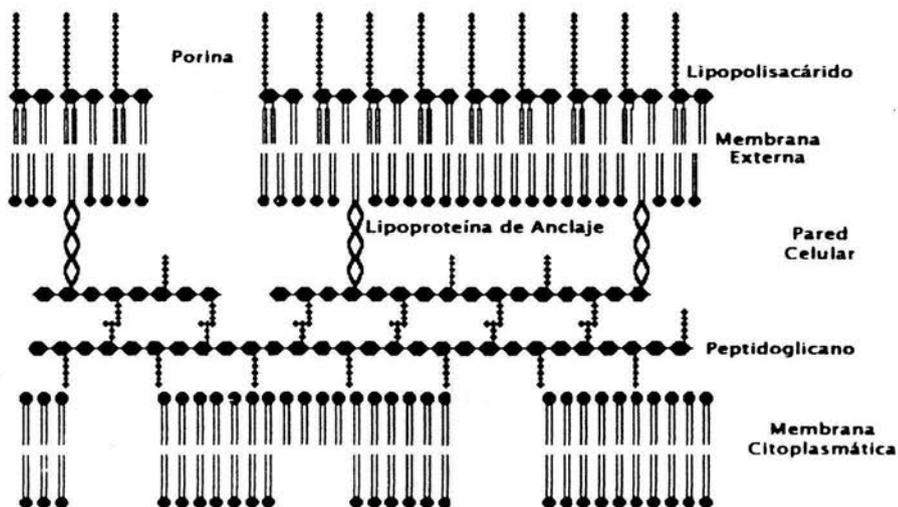


Figura 3. Esquema de la estructura de la pared celular en bacterias gramnegativas.¹³

Si se tiene en cuenta la localización del peptidoglicano y los sitios en los que tiene que actuar las penicilinas, se comprende que para alcanzar dichos sitios, el antibiótico tiene que atravesar diferentes estructuras propias de las bacterias, especialmente complejas en las gram-negativas. Por tanto, en la acción de los β -lactámicos hay que considerar, al menos tres etapas:

a) Acceso de los β -lactámicos a los sitios de acción.

En las bacterias gram-positivas, la pared celular, de estructura mucho más simple que en las gram-negativas, es muy permeable a los β -lactámicos, estando su sensibilidad relacionada con otros mecanismos de resistencia. En las bacterias gram-negativas existe un componente de permeabilidad selectiva: la membrana externa y el espacio periplásmico. Los β -lactámicos tienen que atravesar necesariamente ambos para alcanzar su sitio de acción. Hay que tener en cuenta que la membrana externa, de naturaleza lipoproteica, es muy poco permeable para moléculas hidrófilas como son los β -lactámicos.

Actualmente se sabe que existen proteínas incorporadas a la estructura de la membrana externa, siendo moléculas hidrófilas, denominadas porinas.^[8,10,15]

b) Interacción con las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP)*.

Una vez que el β -lactámico alcanza la cara externa de la membrana citoplasmática, se inicia una serie de procesos que terminan con la destrucción de las bacterias sensibles. El punto fundamental de la acción de este grupo de antibióticos son las PBP, proteínas enzimáticas que participan en las últimas fases de la síntesis del peptidoglicano de la pared bacteriana, con papeles específicos en la morfología y la multiplicación de las bacterias. Se conocen seis tipos diferentes de estas proteínas que poseen actividad transpeptidasa o carboxipeptidasa en las bacterias gram-negativas. En las bacterias gram-positivas también se han identificado las PBP a las que se unen con mayor intensidad las penicilinas.

Tanto las PBP de alto peso molecular como las de bajo peso molecular son inhibidas por los antibióticos β -lactámicos, que se unen en forma covalente por acilación al sitio activo del residuo serina.

* del inglés protein binding penicillin.

c) Consecuencias de la interacción β -lactámico PBP sobre la bacteria.

Como consecuencia de la unión de los β -lactámicos a las PBP se altera la pared bacteriana y, por tanto, la mayor parte de las bacterias sensibles que se encuentren en un medio hipotónico sucumbirán ante la acción del antibiótico.

En segundo lugar, en la acción bactericida de los β -lactámicos participan activamente enzimas autolíticas, peptidoglicán-hidrolasas, que se encuentran incorporadas a la estructura de la pared bacteriana.

2.2.4 Mecanismo de resistencia bacteriana.

Tres mecanismos son los responsables de la resistencia bacteriana clínicamente significativa a los antibióticos β -lactámicos:

1.- Acción de las β -lactamasas.

El mecanismo fundamental en el desarrollo de resistencia a las penicilinas consiste en la síntesis bacteriana de enzimas inactivadoras denominadas genéricamente β -lactamasas. Producen la hidrólisis de la molécula del antibiótico con apertura del anillo β -lactámico y su inactivación biológica. Existen diversos tipos de β -lactamasas, cuya especificidad frente a los antibióticos es diferente; a su vez, una bacteria puede sintetizar varias β -lactamasas.^[8-15]

En las bacterias gram-negativas, las β -lactamasas ocupan sitios estratégicos en el espacio periplásmico inactivando el correspondiente antibiótico en su camino hacia los sitios de fijación. En cambio las β -lactamasas de las bacterias gram-positivas, una vez sintetizadas, son expulsadas al medio extracelular, por lo que, en un principio, su capacidad de afectar a un antibiótico será menor.

Una solución al problema de la susceptibilidad de la penicilina a las β -lactamasas es la administración concomitante de inhibidores de éstas. Son compuestos de estructura química análoga a los β -lactámicos, lo que explica el hecho de que se comporten como inhibidores competitivos de ciertas β -lactamasas, entre ellos están el ácido clavulánico y el sulbactam. El ácido clavulánico tiene un núcleo similar al ácido penicilánico de las penicilinas con la sustitución del átomo de azufre en posición 3 por un átomo de oxígeno (que incrementa la reactividad de la molécula y proporciona una afinidad mayor por las β -lactamasas), y la falta de la cadena lateral acilamino en posición 6. El sulbactam es una sulfona semisintética del ácido penicilánico.^{7,10}

2.- Por alteraciones en las porinas. que originan una reducción de la permeabilidad de la pared bacteriana a los β -lactámicos por ejemplo en algunas cepas de *P.aeruginosa* la resistencia a los β -lactámicos puede explicarse por un déficit de porinas y, en consecuencia, una baja permeabilidad de la membrana externa a estos antibióticos

3.- Por modificaciones en las PBP. y en consecuencia en la afinidad de distintos β -lactámicos. Este mecanismo de resistencia, por mutación genética, es más fácil de entender en el caso de los antibióticos que muestran afinidad por una sola proteína (p. ej., mecilnam-PBP-2) aunque se ha descrito también para β -lactámicos con más de un sitio de fijación. Los ejemplos más conocidos son la resistencia del *S. aureus* a la meticilina y la del gonococo a la penicilina.

En el primer caso, se ha demostrado la presencia de una PBP alterada (PBP-2) a la que la meticilina no se une, mientras que en el gonococo la resistencia se ha explicado por la asociación de dos mecanismos: disminución en la permeabilidad de la membrana externa al antibiótico y reducción en la afinidad por las PBP-1 y las PBP-2 relacionadas con la acción bactericida de la penicilina.

2.2.5 Características farmacocinéticas.

En el cuadro 3 se especifican las características farmacocinéticas de las principales penicilinas.

Cuadro 3. Características farmacocinéticas de las penicilinas.¹⁰

Antibiótico	Absorción	Unión a Proteínas (%)	t $\frac{1}{2}$ (min)	Eliminación renal (%) activo	Dosis metabolizada (%)
Penicilina G	Parenteral	60	30	75	20
Penicilina V	Oral	80	45	40	55
Cloxacilina	Oral	95	30	40	20
	Parenteral				
Dicloxacilina	Oral	97	30	40	10
	Parenteral				
Ampicilina	Oral	20	60-75	25-40	10
	Parenteral				
Amoxicilina	Oral	20	60-75	70	1

Absorción.

Aunque las penicilinas en general deben administrarse por vía parenteral, hay que destacar la buena absorción por vía oral que se ha logrado para algunos derivados. Dado que los alimentos interfieren en la absorción, las penicilinas orales deben administrarse por lo menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. En promedio, 33% de una dosis oral de penicilina G se absorbe en vías gastrointestinales en circunstancias favorables. El jugo gástrico a pH de 2 destruye rápidamente al antibiótico, la absorción es rápida, y en 30 a 60 minutos, se alcanzan las concentraciones máximas en sangre. La penicilina V se absorbe incluso cuando se toma con alimentos, y su mayor absorción se produce con la sal de potasio.

Después de administrar una dosis, por vía parenteral de penicilina, en 15 a 30 minutos se alcanzan cifras máximas en plasma, tal cantidad disminuye con rapidez porque la vida media de este medicamento es de unos 30 minutos.

Con mayor frecuencia se usan preparados de penicilina G de liberación prolongada. Los dos compuestos de esa índole más utilizados son la penicilina G procaínica y la penicilina G benzatínica, en los que el antibiótico es liberado lentamente desde la zona en que se inyectó y así producen valores persistentes aunque relativamente menores en sangre.

La suspensión de penicilina G procaínica es un preparado acuoso de la sal cristalina que tiene sólo 0.4% de solubilidad en agua. La procaína se combina con la penicilina en proporciones equimolares. El efecto anestésico de la procaína explica en parte el porqué las inyecciones de la penicilina G con ella prácticamente son indoloras.

La suspensión de penicilina G benzatínica es la forma acuosa de la sal obtenida por combinación de 1 mol de una base de amonio y 2 mol de penicilina G para generar dipenicilina G N,N'-dibenziletilediamina.

Se absorbe con gran lentitud desde los sitios de depósito intramuscular y alcanza la máxima duración de antibiótico detectable en todas las formas de liberación lenta de penicilinas.

La ampicilina es estable en medio ácido y se absorbe adecuadamente en un 30-60%, mientras que la amoxicilina se absorbe prácticamente por completo. Una dosis oral de 500 mg de ampicilina produce concentraciones plasmáticas máximas de 3µg/ml a las 2 horas. La absorción es incompleta si antes de ingerir el fármaco la persona consume alimentos.

La inyección intramuscular de 0.5 a 1 g de ampicilina sódica genera concentraciones máximas en plasma de 7 a 10 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, a la hora; y la vida media es de 80 minutos en promedio.

La dicloxacilina se absorbe en forma rápida aunque incompleta (30 a 80%); luego de la administración de 1g, se alcanzan las concentraciones máximas en plasma de 15 $\mu\text{g/ml}$.^[8-10,12-15,17-20]

Distribución.

Existen diferencias notables en el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas, lo que repercute de maneja definitiva en el paso de los fármacos a través de las membranas celulares y, por tanto, en los procesos de difusión y eliminación.

La penicilina G se distribuye extensamente en todo el cuerpo, pero hay grandes diferencias en las concentraciones alcanzadas en diversos líquidos y tejidos. Su volumen aparente de distribución es sólo de 0.35 L/Kg de peso. En promedio, 60% de la penicilina G en plasma se une de manera reversible a la albúmina.

Las penicilinas se unen a proteínas en diversos grados, entre el 17% para las aminopenicilinas y el 97% para la dicloxacilina. La principal proteína a la que se unen es la albúmina. Sólo el fármaco libre ejerce actividad antibacteriana, dado que el fármaco combinado no puede interactuar con PBP. No obstante, la unión a proteínas es un proceso reversible y es posible que la penicilina combinada sea liberada y destruya bacterias en los tejidos o en el torrente sanguíneo. Las penicilinas se distribuyen bien por la mayor parte de las áreas corporales, como el pulmón, el hígado, el riñón, el músculo, el hueso, y la placenta. Los niveles de penicilina en los abscesos, el oído medio y los líquidos pleural, peritoneal y sinovial son suficientes en presencia de inflamación, la distribución de todas las penicilinas por los ojos, el cerebro, el líquido cefalorraquídeo o la próstata es nula en ausencia de inflamación.^[8-10,12-20]

Excreción.

En su mayoría son eliminadas por orina sin metabolizar. La excreción renal de las penicilinas se produce por procesos de filtración y de secreción tubular activa. La capacidad de las células de los túbulos renales de excretar penicilina varía según los agentes, pero es posible excretar hasta 4 g/h de penicilina G.

Esta excreción puede ser bloqueada por el Probenecid que prolonga la vida media sérica de todas las penicilinas.

La penicilina G se elimina rápidamente del organismo más bien por los riñones, pero en una pequeña fracción lo hace por bilis. Se ha observado que 60 a 90% de una dosis intramuscular de penicilina G en solución acuosa se excreta por la orina. La anuria incrementa la vida media de la penicilina G de un valor normal de 0.5 a unas 10 h. Cuando disminuye la función de los riñones, 7 a 10% del antibiótico puede ser inactivado cada hora por el hígado.

En el recién nacido, la excreción renal de todas las penicilinas es mucho menor que en los niños mayores, ya que la función tubular no está totalmente desarrollada. De ahí que se deben modificar los programas de dosificación de penicilinas, al administrarlas a recién nacidos o a lactantes de bajo peso de nacimiento.

La reducción de la función renal es una consideración importante en la administración de ciertas penicilinas. Si el aclaramiento de creatinina es mayor de 10 mL/ min, es necesario efectuar sólo ajustes menores de la dosificación de otras penicilinas. En caso de anuria, es necesario reducir la dosis total diaria de las penicilinas. ^[8-10,12-20]

2.2.6 Reacciones adversas.

Las penicilinas tienen un rango de peso molecular de aproximadamente 350 a 500 daltones, por lo que son clasificadas como haptenos y son capaces de desencadenar una respuesta inmunológica, por lo que requieren la unión con las proteínas transportadoras para provocar reacciones mediadas por anticuerpos de tipo IgE.^{21,22} Los derivados peniciloil y penicilánicos son los determinantes mayores de la alergia a la penicilina. El determinante peniciloil, que se produce a través de la apertura del anillo β -lactámico, es el que permite el enlace amida a las proteínas corporales y es el componente antigénico más importante.²³ El ácido penicilánico y sus derivados se producen cuando las penicilinas reconstituidas se degradan en solución debido a acidez o aumento de la temperatura. Los determinantes menores de alergia son la bencilpenicilina propiamente dicha o el bencilpeniciloato de sodio, que pueden actuar como agentes sensibilizantes o provocar por sí mismos una reacción alérgica.^{14,24}

El efecto adverso más importante lo constituyen las reacciones de hipersensibilidad que pueden ser , de aparición inmediata (2-30 min), acelerada (1-72 h) o tardías (>72 h) y de gravedad variable, desde erupciones cutáneas hasta la reacción anafiláctica (cuadro 4).

Las reacciones anafilácticas sólo aparecen en el 0.2% de los pacientes, siendo mortales en el 0.001% de los casos.

Otros efectos adversos que se pueden presentar tras la administración de penicilinas son:

- a) Alteraciones gastrointestinales, sobre todo diarreas y enterocolitis causada por *Clostridium difficile*. Todas las penicilinas utilizadas en altas dosis por períodos prolongados abolirán la flora bacteriana normal con la consiguiente colonización por bacilos gram-negativos resistentes y/u hongos como *Candida*.
- b) Manifestaciones hematológicas. La toxicidad hematológica es poco común, aunque se ha demostrado neutropenia con la administración de todos los tipos de penicilinas, en particular cuando se indican grandes dosis.
- c) Manifestaciones renales. La toxicidad renal debida a las penicilinas ha variado de glomerulonefritis a nefritis intersticial, esta última se produce más a menudo con la meticilina, aunque se ha descrito también con otras penicilinas.
- d) Toxicidad del sistema nerviosos central. Se presenta en forma de convulsiones mioclónicas, puede suceder por administración de dosis masivas de penicilina G, ampicilina o meticilina. Si la función renal está reducida, los fármacos se acumulan y hay mayor probabilidad de toxicidad.

La penicilina sí provoca enfermedad del suero, pero hoy en día es muy poco frecuente. Es probable que se deba a anticuerpos IgG contra el hapteno bencilpeniciloil. La dermatitis exfoliativa y el Síndrome de Stevens-Johnson son formas raras de reacciones alérgicas a las penicilinas. Las erupciones morbiliformes que aparecen después del tratamiento con penicilina se deben probablemente a anticuerpos IgM contra el hapteno bencilpeniciloil y a los determinantes menores.

Cuadro 4. Reacciones adversas a las penicilinas.¹⁴

Tipo de reacción	Frecuencia (%)	Ocurren más frecuentemente con
Alérgica	0.004 - 0.4	Penicilina G
Anticuerpos IgE		
Anafilaxia		
Urticaria precoz (<72 h)		
Anticuerpos citotóxicos	Rara	Penicilina G
Anemia hemolítica		
Enfermedad por complejo	Rara	Penicilina G
Atg – Atc		
Enfermedad del suero		
Hipersensibilidad retardada	4 - 8	Ampicilina
Dermatitis por contacto		
Idiopático	4 - 8	Ampicilina
Rash cutáneo		
Fiebre		
Urticaria de comienzo tardío		
Gastrointestinal	2 – 5	
Diarrea	2 – 5	Ampicilina
Enterocolitis	<1	Ampicilina
Hematológico		
Anemia hemolítica	Rara	Penicilina G
Neutropenia	1 - 4	Penicilina G
		Nafcilina
		Oxacilina
		Piperacilina
Disfunción plaquetaria	3	Carbencilina
		Ticarcilina
Alteración electrolítica		
Sobrecarga de sodio	Variable	Ticarcilina
Hipopotasemia	Variable	Ticarcilina

Hiperpotasemia aguada	Rara	Penicilina G
Neurológico		
Colvusiones	Rara	Penicilina G
Sensaciones bizarras		Penicilina G procaína
Renal		
Nefritis intersticial	1 – 2	Meticilina
Cistitis hemorrágica	Rara	Meticilina

2.2.7 Consumo de penicilinas a nivel mundial.

Se han encontrado estudios del consumo de antibióticos a nivel intrahospitalario en países como: España, Italia, Dinamarca, Estados Unidos, Chile, Colombia y México; cabe mencionar que en nuestro país son realmente pocos los estudios que se han realizado, comparado con España que es uno de los países en donde hay comités de salud pública y cada año se reportan los resultados con respecto al uso y abuso de los antibióticos.

Los elementos a resaltar en todos estos estudios serían los siguientes, el empleo excesivo de antibióticos derivado de la frecuente administración a pacientes que no los requieren. Por otra, la utilización inadecuada de muchos de ellos, además del aumento del consumo de antibióticos de generación más reciente y de mayor precio.²⁵⁻³⁰

España, es uno de los países con mayor consumo de agentes antimicrobianos por habitante, realizándose esta prescripción en un 80-90% de los casos desde el primer nivel asistencial. La gran variación de uso entre los diferentes países no se encuentra justificada por la diferencia de microorganismos patógenos o la frecuencia de infecciones sino que se debe a diferencias en la actitud de médicos como de los pacientes en el uso de estos medicamentos. En un estudio publicado recientemente se evidencia una mayor utilización de penicilinas de amplio espectro, quinolonas y macrólidos en España que en otros países.³¹

En otro estudio realizado durante 1987-1997 se observó que el consumo de penicilinas de amplio espectro disminuyó de 64% a 56%, así como el de las tetraciclinas de 13% a 4%, no

obstante se observó un aumento en macrólidos de 8% a 18%, quinolonas de 8% a 11% y cefalosporinas de 3% a 9%.³²

En Uruguay se realizó un estudio prospectivo en el que se analizó el uso de antibióticos en el Servicio de Pediatría del Hospital Pereira Rossell; de 602 niños que ingresaron en el mes de enero de 2000, recibieron antibióticos 224 (37%). Los antibióticos β -lactámicos fueron los más utilizados (89%), dentro de ellos las aminopenicilinas ocuparon el primer lugar (51%).³³

En México, en un estudio reportado en 1984 se evalúa el uso de antimicrobianos en un hospital pediátrico del CMN, IMSS durante un período comprendido entre 1979–1982, aquí se puede observar que el uso de penicilina disminuyó de 44% a 23%, en tanto que el de gentamicina y amikacina se elevó.³⁴ Por otra parte, en otro estudio que se llevó a cabo en 1990, en un hospital de Puebla del IMSS, destaca la gran frecuencia con que se utiliza la ampicilina y gentamicina.³⁵

Y finalmente en el Hospital Español de México durante el período comprendido entre 1992–1997 se observó un aumento alarmante de consumo de cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas, además de estos acontecimientos se ha visto que cerca del 30% de éste consumo es incorrecto.³⁶

El consumo de antimicrobianos en nuestro país es muy alto, tanto, que no existe otro grupo de medicamentos cuyas ventas en dólares sean comparables a las cifras que alcanzan los antibióticos. Según el Pharmaceutical Market México, de diciembre de 2000, las ventas de antibióticos en millones de dólares fueron aproximadamente de 1200, mientras que los cardiovasculares vendieron 169, analgésicos 165, antiinflamatorios 167, antitusígenos 146 y vitaminas 100.

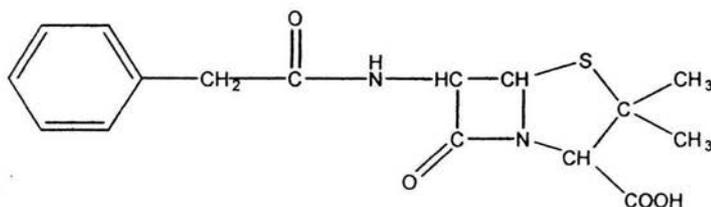
De los 1200 millones de dólares vendidos de antibióticos, 223 fueron de penicilinas de amplio espectro, 165 de cefalosporinas, 105 de penicilinas, 270 de macrólidos, 130 de aminoglucósidos y 190 de quinolonas.³⁷

No obstante, de igual o mayor trascendencia, es la influencia que tiene éste consumo sobre el desarrollo de resistencia bacteriana a los antibióticos. Este problema que es motivo de preocupación mundial, se ha agudizado de forma muy notable en los últimos años. Una vez, que los microorganismos son expuestos a los antibióticos de manera incorrecta, se corre el riesgo de que los mismos puedan producir una enfermedad más agresiva y difícil de tratar o bien transferir elementos genéticos a otras familias de bacterias patógenas o no, generando la resistencia.

2.3 Propiedades de las penicilinas prescritas en el área de urgencias.

2.3.1 Penicilina G.

La penicilina G o bencilpenicilina G (Fig. 4) se presenta en sales orales, parenterales y de depósito para inyección intramuscular. Las sales orales son formas de sodio o potasio, que se presentan en suspensiones para uso pediátrico o comprimidos en dosis de 50,000 a 1 millón de unidades. Dada su inestabilidad en ácido, no hay razón para usar penicilina G oral, y en su lugar se debe indicar penicilina V o amoxicilina.



PENICILINA G

Fig.4 Estructura de la penicilina G ¹⁴

La penicilina G cristalina en solución acuosa está disponible en sal potásica o sódica. Administrada por vía intravenosa se elimina tan rápido del organismo que es preferible utilizar una forma de depósito.

Las penicilinas para depósito sólo se administran por vía intramuscular y no pueden utilizarse por vía intravenosa o subcutánea ni para irrigar heridas. La penicilina procaína es una mezcla de dos partes molares iguales de procaína y penicilina. El uso de esta suspensión retrasa el pico de actividad, pero brinda niveles séricos y tisulares durante por lo menos 12 horas.

La penicilina benzatínica es una forma de penicilina de depósito para inyección intramuscular; es una combinación de una molécula de penicilina y dos de una base de amonio. Proporciona concentraciones séricas valorables durante 15 a 30 días, según la dosis.

La penicilina G tiene una buena actividad frente a la mayoría de los microorganismos gram-positivos (cocos y bacilos) y algunos gram- negativos, también se emplea para combatir microorganismos anaerobios (cuadro 5).

Cuadro 5. Espectro antimicrobiano de la penicilina G.^[38-41]

Cocos Gram (+)	Cocos Gram (-)	Bacilos Gram (+)	Especies anaerobias	Otros microorganismos
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Peptostreptococcus sp</i>	<i>Erysipelothrix</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Actinomyces israeli</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>		<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bacteroides sp</i>	<i>Streptobacillus moniliformis</i>
<i>Streptococcus viridans</i>			<i>Fusobacterium sp</i>	<i>Spirillum minus</i>
<i>Streptococcus bovis</i>			<i>Clostridium sp</i>	<i>Treponema pallidum</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>				<i>Borrelia burgdorferi</i>

La penicilina G es aún el tratamiento de elección para infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores provocadas por *S. pyogenes*, la erisipela o la escarlatina son curadas con seguridad. La endocarditis, la sepsis o la infección pulmonar por β -hemolítico o *viridans* y la meningitis del mismo origen son una indicación terminante para la penicilina.

Se utilizan dosis altas, 10 a 30 millones por día por vía intravenosa durante varias semanas para tratar meningitis, septicemias, endocarditis causadas por estreptococos, neumococos y meningococos. El carbunco y la gangrena gaseosa necesitan también dosis altas pero por tiempo menor que el señalado.

Dosis medianas, entre 2 y 5 millones por día durante un período de 7 a 10 días se emplean para tratar escarlatina, erisipela, neumonía y celulitis.

Dosis bajas, entre 1 y 2 millones durante pocos días o semanas, se usan para tratar procesos más simples y luego se continúa con penicilina benzatínica de absorción lenta (cuadro 6).

Cuadro 6. Usos clínicos de la penicilina G. [38-49]

Faringitis	<i>S. pyogenes</i>	Penicilina G Procaína	600,000 UI IM c/24hrs X 10 días.
		Penicilina G Benzatina	1,200,000 UI IM DU adultos. 600,000 UI IM DU niños.
Neumonia	<i>S. pneumoniae</i>	Penicilina G Procaína	600,000 UI IM c/12 hrs X 5 días seguida de penicilina oral 400,000-600,000 UI c /6 hrs X 5 días más.
Meningitis (adultos)	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>S. aureus</i>	Penicilina G	12 millones de UI IV c/24 hrs
Abceso en cerebro	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Mezcla de</i> <i>anaerobios</i>	Penicilina G	3 millones de UI IV c/4hrs.
Endocarditis	<i>S. aureus</i> <i>S. viridans</i> <i>S. bovis</i>	Penicilina G	15 a 25 millones de UI IV c/ 24 hrs X 2 semanas

Erisipelas Impétigo Celulitis Linfangitis	<i>Streptococcus</i> <i>Grupo A</i>	Penicilina G Benzatínica	1,200,000 UI /4 semanas
Celulitis asociada con trauma, necrosis y con sepsis.	<i>Streptococcus</i> <i>Grupo A</i> <i>S. aureus</i> <i>Clostridium</i>	Penicilina G	2,000,000 de UI IV c/4 hrs.
Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>	Penicilina G Benzatina	2,400,000 UI IM DU
Carbunco		Penicilina G	12 a 20 millones UI c/24 hrs
Gonorrea	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Penicilina G Procaínica	4.8 millones de UI IM DU + 1g de Probenecid VO.
Difteria	<i>Corinebacterium diphtheriae</i>	Penicilina G Procaínica	2 a 3 millones de UI IM c/24 hrs X 10 a 12 días.
Actinomicosis	<i>Actinomyces israelii</i>	Penicilina G	12 a 20 millones de UI IV c/ 24 hrs X 6 semanas.

2.3.2 Ampicilina.

La ampicilina, la cual tiene un grupo D(-) - a-aminofenilacetamido fue descubierta en 1961 y fue la primera aminopenicilina (Fig. 5) su espectro de acción es mayor que el de la bencilpenicilina, aunque también es sensible a las penicilinasas. Es menos activa contra bacterias gram-positivas, pero es activa contra algunas gram-negativas, como *E. coli*, *H. influenzae* y *Salmonella ssp.* Los anaerobios *Clostridium sp*, *Peptococcus* y *Peptostreptococcus* son sensibles a la ampicilina (cuadro 7). La ampicilina está indicada en infecciones de las vías respiratorias altas causadas por *S pyogenes*, *H. Influenzae*, *S. pneumoniae*, se tratan con eficacia cuando se emplean dosis bien balanceadas y por el tiempo necesario. Es eficaz en las infecciones debidas a estreptococos y estafilococos sensibles, así como en las infecciones urinarias (cuadro 8). La dosificación en adultos y adolescentes para infecciones leves es de 250 a 500 mg c/6 hrs, en niños 25 a 50 mg/Kg/ cada 12 horas.

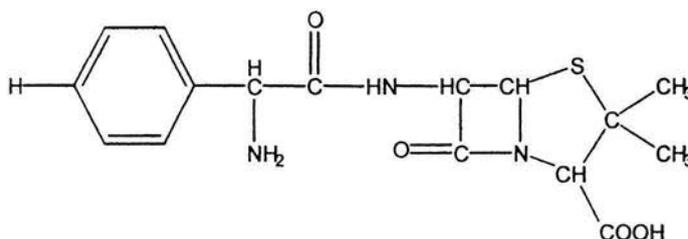


Figura 5. Estructura de la ampicilina.¹⁴

Cuadro 7. Espectro antimicrobiano de la ampicilina.^[38-41]

Gram (+)	Gram (-)	Anaerobio
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Clostridium sp</i>
<i>Streptococcus β-hemolítico</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Peptococcus</i>
<i>Streptococcus faecalis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	
	<i>Proteus mirabilis</i>	
	<i>Salmonella sp</i>	
	<i>Shigella sp</i>	

Cuadro 8. Usos clínicos de la ampicilina. [38-46,50-52]

Sinusitis	<i>S. pneumoniae</i> <i>Streptococcus grupo A</i> <i>S. aureus</i>	Ampicilina	500mg VO c/6 hrs X10 días
Otitis	<i>H. influenzae</i> <i>Streptococcus grupo A</i> <i>S. pneumoniae</i>	Ampicilina	15 mg/Kg VO c/6 hrs X 10 días
Bronquitis	<i>S. pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> <i>H. influenzae</i>	Ampicilina	250 mg c/6hrs X 7 a 10 días.
Peritonitis	<i>B. fragilis</i> <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>Otros anaerobios</i> <i>Otros gram (-)</i>	Ampicilina	15 mg/Kg IV c/4hrs
Colecistitis	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>Otros anaerobios</i>	Ampicilina	15 mg/Kg IV c/4hrs
Pielonefritis	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i> <i>Enterococcus</i>	Ampicilina	500 mg c/8 hrs X 10 días VO. 50 mg/Kg c/6hrs IV (niños). 1g c/4 hrs IV (adultos).
Endocarditis	<i>H. influenzae</i>	Ampicilina	200 a 300 mg/Kg / día + 1g/ Kg c/8hrs de gentamicina

2.3.3 Dicloxacilina.

La dicloxacilina (fig. 6) es estable ante la β -lactamasa estafilococica e inhibe tanto a los estafilococos penicilino-sensibles como a los penicilino-resistentes a concentraciones medias de 0.2-0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, tambien actúa, en menor grado, contra neumococos, estreptococos y ejerce poca influencia contra enterococos y ninguna sobre bacilos gram-negativos (cuadro 6).

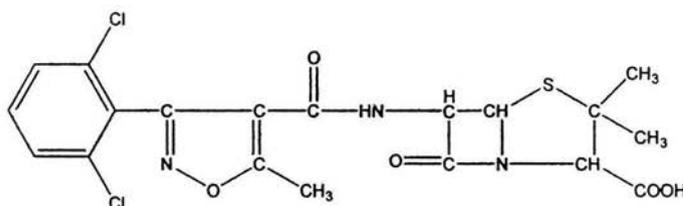


Figura 6. Dicloxacilina.¹⁴

Cuadro 6. Espectro antimicrobiano de dicloxacilina.^[39-46,53,54]

Gram (+)
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus viridans</i>

Es adecuada en las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos del grupo A y *Staphylococcus epidermidis* sensibles.

La dosis media del adulto es 1g por día repartida en tomas de 250 mg cada 6 horas; la máxima es de 4 g por día. En pediatría se emplea a razón de 25 mg/Kg/día, hasta un máximo de 50 mg/Kg/día. Si hubiere insuficiencia renal, la dosis se reduce a la mitad alargando el tiempo de suministro a 12 horas entre una y otra toma.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los antibióticos son el grupo de medicamentos más utilizados en la terapéutica antiinfecciosa a nivel intrahospitalario como extrahospitalario, sobre todo en países como el nuestro, donde las enfermedades infecciosas registran una elevada incidencia.

Actualmente el uso de antibióticos es más complejo por el gran número que existe en el mercado, así como la introducción de antibióticos de gran potencia o de amplio espectro como las quinolonas, carbapenemes y cefalosporinas de cuarta generación, esto conlleva a una mala selección del antibiótico y a recetar estos medicamentos sin antes haber realizado un diagnóstico completo y preciso. En México, el panorama que se plantea en relación con el consumo de antibióticos es realmente importante, no se tienen cifras que sean un índice que oriente sobre la magnitud del problema, sobre todo en lo referente al uso no justificado, por tal razón es necesario conocer este consumo a nivel del área de urgencias dentro del hospital, por lo cual cabe preguntarse: ¿Las penicilinas siguen siendo el antibiótico de primera elección?, ¿la utilización de éstas es la adecuada en los diferentes tratamientos de infecciones?.

4. OBJETIVO GENERAL .

Evaluar el Consumo de Penicilinas en el Área de Urgencias de un Hospital de Segundo Nivel durante el mes de Noviembre de 2002.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- *Detectar la frecuencia del consumo de Penicilinas.
 - *Evaluar la terapéutica antimicrobiana de las penicilinas con base en el diagnóstico y tratamiento
 - *Evaluar si la dosis es la adecuada.
 - *Detectar a las personas alérgicas a las penicilinas.
 - *Evaluar e identificar las posibles interacciones de medicamentos.
-

5. HIPOTESIS.

Debido a que las penicilinas forman el grupo de antibióticos más amplio en número y de mayor importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, tanto a nivel intrahospitalario como extrahospitalario, se espera que éstas sigan siendo los antibióticos de primera elección y que sean prescritas principalmente en enfermedades del tracto respiratorio, así como que su uso sea adecuado en cada diagnóstico.

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de estudio.

Estudio observacional, retrolectivo, transversal y descriptivo del mes de noviembre de 2002.

Población.

Notas médicas de pacientes que acudieron a consulta externa en el Hospital General Regional N° 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, durante el mes de noviembre de 2002.

Criterios de :

Inclusión: Todas las notas médicas de los pacientes de Urgencias del mes de Noviembre de 2002 que recibieron tratamiento con penicilinas, y de los pacientes alérgicos a éstas que recibieron otro tratamiento.

Eliminación: Todas las notas médicas de los pacientes de Urgencias del mes de Noviembre de 2002 que no recibieron tratamiento con penicilinas y que no eran alérgicos a éstas.

Variables

Edad.- En este caso se agruparon de la siguiente manera:

- < 1 añoneonatos
 - 1-5 añospre-escolares
 - 6-17 añosescolares
 - 18-39 añosadultos
 - 40-59 años.....adulto joven
 - 60-79 años.....adulto mayor
 - ≥ 80 años.....centenario.
-

Dosis y Diagnóstico.- Se clasificaron de acuerdo a la literatura farmacológica y terapéutica.

Duración de tratamiento.- Se realizó solamente para penicilinas

Alergias.- se notificaron sólo las reportadas en las notas médicas.

Los criterios para clasificar los diferentes tipos de prescripción son:

*Prescripción apropiada: es cuando existe una relación entre el diagnóstico, el tratamiento, la dosis y la duración del tratamiento.

*Prescripción injustificada: es cuando no hay relación entre el diagnóstico y el tratamiento utilizado, según las normas generales para la elección de antibióticos.

*Prescripción inadecuada: es cuando existe concordancia entre el diagnóstico y el agente prescrito, pero hubo errores en dosis, o duración del tratamiento.

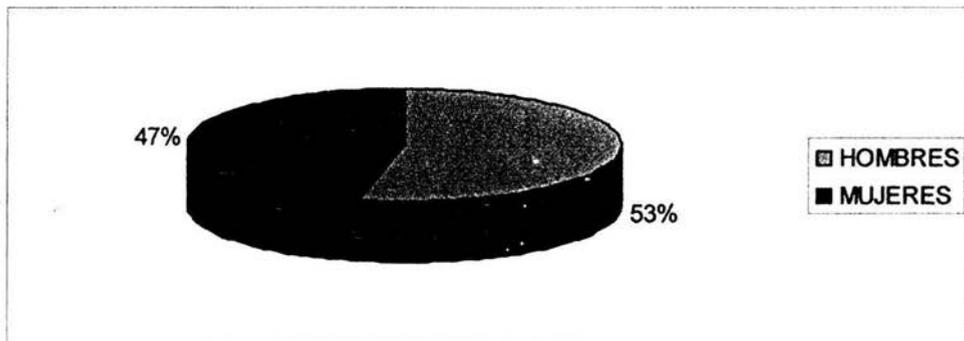
7. RESULTADOS.

De aproximadamente 7808 pacientes que fueron atendidos en el área de Urgencias del Hospital General Regional N° 25 del IMSS, sólo 1,299 cumplieron con los criterios de inclusión, representando un 17% de la población, 695 (53%) hombres y 604 (47%) mujeres, representados por edades (cuadro 10).

Cuadro 10. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio por edad y sexo.

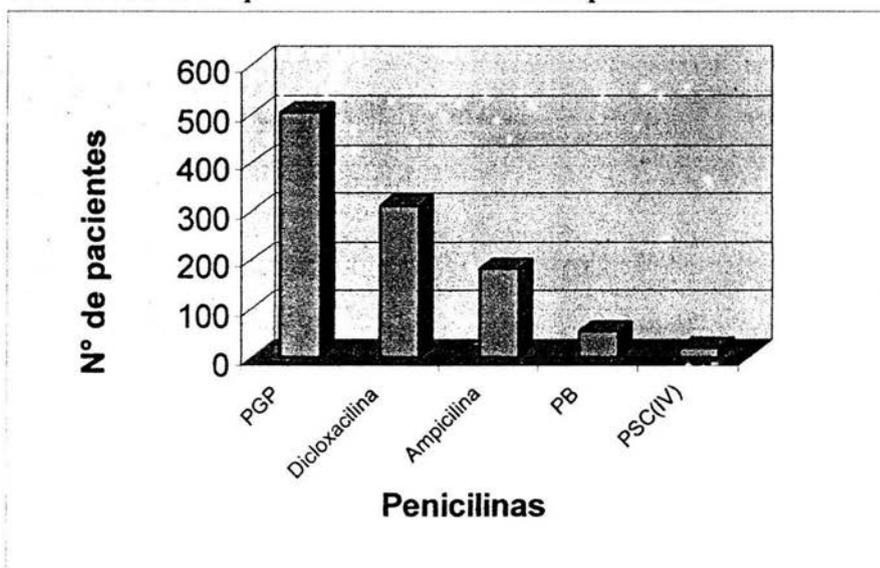
Edad (años)	Sexo		Total N° pacientes
	Masculino	Femenino	
< 1 año	40	22	62
1-5	162	126	288
6-17	152	121	273
18-39	193	172	365
40-59	85	96	181
60-79	55	58	113
>80	8	9	17
Total	695	604	1,299

Gráfica 1. Porcentaje que representa a la población de estudio.

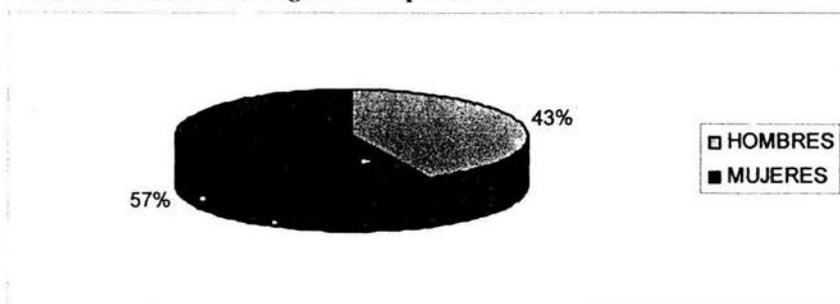


De 1299 pacientes que son considerados dentro de nuestro estudio, sólo 1069 pacientes (14%) recibieron tratamiento con penicilinas (gráfica 2); encontrando 230 pacientes alérgicos (3%) a éstas (gráfica 3), además se detectaron 12 casos en donde los pacientes eran alérgicos a penicilina y se les prescribía ésta, los pacientes acudían otra vez porque presentaban rash cutáneo en extremidades y tronco.

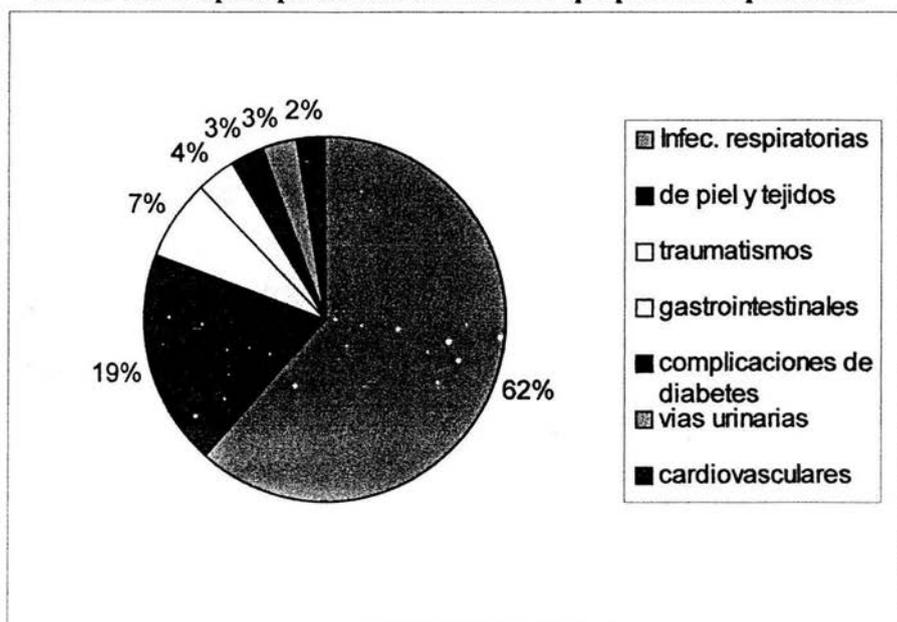
Gráfica 2. Pacientes que recibieron tratamiento con penicilinas.



Gráfica 3. Pacientes alérgicos a las penicilinas.



Gráfica 4. Principales padecimientos infecciosos que presenta la población.



Cuadro 11. Principales enfermedades respiratorias.

Enfermedad	Tipo de penicilina					N° de pacientes
	PGP	dicloxacilina	ampicilina	PGP+PGB	PSC	
Faringitis	215	6	54	28	8	312
Rinofaringitis	129	5	26	15	5	181
Faringoamigdalitis	113	12	15	6	1	147
Bronquitis aguda	34	3	11	0	3	52
Asma	21	1	2	0	4	28
Otitis	13	3	6	0	0	22
BQL *	3	0	0	0	2	5
LTI ^ξ	1	0	2	0	1	4
EPOC [∞]	2	2	0	0	0	4
Laringitis	0	1	0	0	1	3
Neumonía	1	0	0	0	1	2
Sinusitis	0	1	1	0	0	2

*BQL = Bronquiolitis

ξ LTI = Laringotraqueitis

∞ EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Cuadro 12. Principales infecciones de piel y tejidos.

Enfermedad	Tipo de penicilina				N° de pacientes
	PGP	Dicloxacilina	Ampicilina	PSC	
Heridas cortantes	11	156	9	1	177
Mordeduras/ perro	1	19	2	0	22
Celulitis	1	14	0	0	15
Quemaduras	0	8	0	0	8
Infec./pie diabético	0	7	0	0	7
Eritema/ prurigo	2	1	3	0	6
Erisipela	2	0	0	0	2
Dermatitis	1	1	0	0	2
Furunculosis	0	1	0	0	1

Cuadro 13. Principales traumatismos.

Enfermedad	Tipo de penicilina				N° de pacientes
	PGP	Dicloxacilina	Ampicilina	PGB	
Contusión	3	55	4	1	63
TCE ^φ	7	10	1	0	18
Fractura	0	5	0	0	5
Tobillo con edema	0	1	0	0	1

φ TCE= Trauma craneo encefálico

Cuadro 14. Principales infecciones gastrointestinales.

Enfermedad	Tipo de penicilina				N° de pacientes
	PGP	Dicloxacilina	Ampicilina	PSC	
GEPI [⊗]	---	1	19	1	21
Colitis	2	1	6	0	9

⊗GEPI= Gastroenteritis probablemente infecciosa

Cuadro 15. Principales infecciones del tracto urinario.

Enfermedad	Tipo de penicilina			N° de pacientes
	PGP	Dicloxacilina	Ampicilina	
IVU ^φ	1	1	29	31
Cistitis	0	0	3	3

φIVU = Infección de vías urinarias

Cuadro 16. Principales dosis administradas y duración de tratamiento en neonatos

Diagnóstico	Tratamiento	Duración	Frecuencia (%)
Faringitis	PGP 400,000 UI IM c/24 h	3 días	14 (54)
		4 días	3 (12)
	Ampicilina Susp. 250 mg c/ 6 h	5 días	7 (30)
	PGP 200,000 UI IM c/ 24h	7 días	1 (4)
	PSC 110,000 UI IV c/ 4 h	-----	-----
Rinofaringitis	PGP 400,000 UI IM c/ 24 h	3 días	11 (65)
	Ampicilina Susp. 250 mg c/ 6 h	5 días	2 (12)
	Dicloxacilina Susp.250 mg c/ 6 h	5 días	1 (6)
Bronquitis	PGP 400,000 UI IM c/ 24 h	7 días	5 (56)
		5 días	1 (11)
	Dicloxacilina Susp. 250 mg c/ 6 h	5 días	1 (11)
	Ampicilina Susp. 250 mg c/ 6 h	6 días	1 (11)
	PSC 125,000 UI IV c/ 4 h	2 días	1 (11)
BQL	PGP 400,000 UI IM c/ 24 h	4 días	2 (100)
Otitis	Ampicilina Susp. 250 mg c/ 6 h	7 días	1 (100)

Cuadro 17. Principales dosis administradas y duración de tratamiento en preescolares.

Diagnóstico	Tratamiento	Duración	Frecuencia (%)
Faringitis	PGP 400,000 UI IM c/ 24 h	5 días	58 (53)
		6 días	14 (13)
		7 días	9 (8)
	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	5 días	10 (9)
		7 días	4 (4)
		10 días	2 (2)
	Ampicilina Susp. 250 mg c/ 6 h	8 días	5 (5)
	PSC 200,000 UI IV c/ 4 h	-----	-----
	Dicloxacilina Susp. 250 mg c/ 6 h	10 días	1 (1)
	PSC 500,000 UI IV c/ 6 h	-----	-----
Faringoamigdalitis	PGP 400,000 UI IM c/24 h	5 días	17 (35)
		6 días	8 (17)
		7 días	5 (10)
	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	4 días	7 (15)
		5 días	4 (8)
		7 días	2 (4)
	Dicloxacilina 125 mg c/ 8 h VO	5 días	2 (4)
	Dicloxacilina 500 mg c/ 6 h VO	7 días	2 (4)

Rinofaringitis	PGP 400,000 UI IM c/ 24 h	3 días	14 (19)
		4 días	20 (28)
		5 días	12 (17)
		7 días	7 (10)
	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	4 días	4 (6)
		5 días	5 (7)
		6 días	3 (4)
	Ampicilina Susp. 250 mg c/ 6 h PSC 185,000 UI IV c/ 4 h	7 días	4 (6)

	Bronquitis	PGP 400,000 UI IM c/ 24 h	4 días
5 días			3 (25)
6 días			1 (8)
PGP 800,000 UI IM c/ 24 h Dicloxacilina Susp. 250 mg c/ 6 h		3 días	1 (8)
		4 días	1 (8)
Mordida X perro	Dicloxacilina Susp. 250 mg c/ 6 h	7 días	3 (60)
		10 días	2 (40)
LTI	Ampicilina Susp. 250 mg c/ 6 h PSC 185,000 UI IV c/ 4 h PSC 150,000 UI IV c/ 4 h	3 días	2 (50)
		1 día	1 (25)

Cuadro 18. Principales dosis y duración de tratamiento en escolares.

Diagnóstico	Tratamiento	Duración	Frecuencia (%)
Faringitis	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	3 días	12 (15)
		5 días	22 (28)
		7 días	15 (19)
		8 días	16 (20)
	Ampicilina Susp. 250 mg c/ 6 h	6 días	3 (4)
		8 días	3 (4)
		8 días	3 (4)
Faringoamigdalitis	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	3 días	12 (27)
		5 días	11 (24)
		7 días	9 (20)
		8 días	5 (11)
		10 días	2 (4)
	Dicloxacilina 500 mg c/ 8 h	7 días	3 (7)

Rinofaringitis	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	3 días	12 (27)	
		4 días	20 (44)	
		5 días	3 (7)	
		Ampicilina 500 mg VO c/ 6 h	6 días	5 (11)
Heridas cortantes	Dicloxacilina 500 mg c/ 6 h	6 días	7 (28)	
		7 días	7 (28)	
		Dicloxacilina 250 mg c/ 8 h	8 días	5 (20)
		10 días	6 (24)	
Bronquitis	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	4 días	5 (63)	
		5 días	3 (37)	
IVU	Ampicilina 500 mg VO c/ 6 h	7 días	4 (80)	
		Ampicilina 1g VO c/ 8 h	7 días	1 (20)
Otitis	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	4 días	2 (100)	
Asma	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	5 días	2 (100)	

Cuadro 19. Principales dosis y tratamiento en adultos.

Diagnóstico	Tratamiento	Duración	Frecuencia (%)	
Heridas Cortantes	Dicloxacilina 500 mg c/ 6 h	5 días	20 (21)	
		7 días	13 (14)	
		10 días	46 (49)	
	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	4 días	3 (3)	
		5 días	3 (3)	
Faringitis	Ampicilina 500 mg c/ 8 h	8 días	5 (5)	
		PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	4 días	18 (38)
			5 días	12 (25)
	7 días		3 (6)	
	Ampicilina 500 mg VO c/ 6 h	7 días	9 (19)	
Dicloxacilina 500 mg VO c/ 8 h		6 días	2 (4)	
Faringoamigdalitis	PGP 400,000 UI IM c/ 24 h	5 días	20 (56)	
		7 días	5 (14)	
		Dicloxacilina 500 mg VO c/ 8 h	7 días	3 (8)
	Ampicilina 500 mg VO c/ 8 h	10 días	2 (5)	
		8 días	5 (14)	
Rinofaringitis	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	4 días	13 (50)	
		7 días	4 (15)	
		Ampicilina 500 mg VO c/ 6 h	7 días	8 (31)

IVU	Ampicilina 500mg c/ 6 h	7 días	5 (50)
		10 días	4 (40)
	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	4 días	1 (10)
Mordida por Perro	Dicloxacilina 500 mg VO c/ 6 h	10 días	8 (80)
	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	7 días	2 (20)
Otitis	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	5 días	3 (60)
	Ampicilina 500 mg VO c/ 6 h	6 días	2 (40)

Cuadro 20. Principales dosis y tratamiento en adultos jóvenes.

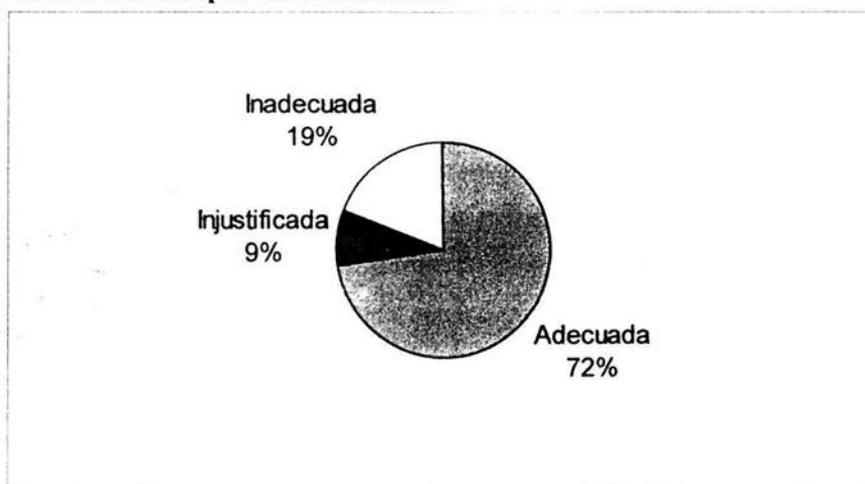
Diagnóstico	Tratamiento	Duración	Frecuencia (%)
Heridas	Dicloxacilina 500 mg VO c/ 6 h	6 días	10 (37)
Cortantes		7 días	10 (37)
	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	4 días	4 (15)
	Ampicilina 500 mg VO c/ 8 h	8 días	3 (11)
Faringitis	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	5 días	6 (40)
		7 días	4 (27)
	Ampicilina 500 mg c/ 6 h	8 días	5 (33)
Faringoamigdalitis	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	7 días	9 (69)
	Ampicilina 500 mg c/ 6 h VO	7 días	3 (23)
Rinofaringitis	PGP 800,000 UI IM c/ 24 h	7 días	6 (67)
	Ampicilina 500 mg c/ 6 h VO	10 días	3 (33)
GEPI	Ampicilina 500 mg c/ 6 h VO	6 días	3 (50)
	Ampicilina 1g IV c/ 8 h	1 día	3 (50)
Celulitis	Dicloxacilina 500 mg c/ 8 h VO	7 días	5 (83)
	Dicloxacilina PSC 1 amp IV c/ 12 h	-----	-----
IVU	Ampicilina 500 mg c/ 8 h VO	8 días	3 (60)
	Ampicilina 1 g c/ 8 h VO	7 días	2 (40)
Bronquitis	Ampicilina 500 mg c/ 8 h VO	7 días	3 (100)

Cuadro 21. Principales dosis y duración de tratamientos en adultos mayores.

Diagnóstico	Tratamiento	Duración	Frecuencia (%)
Faringitis	Ampicilina 500 mg c/ 8 h VO	7 días	5 (56)
	PGP 800,000 U I IM c/ 24 h	5 días	3 (33)
Heridas	Dicloxacilina 500 mg c/ 8 h VO	5 días	3 (38)
		7 días	2 (25)
IVU	Ampicilina 1 g IV c/ 8 h	-----	-----
	Ampicilina 1 g c/ 8 h VO	7 días	3 (50)
	Dicloxacilina 500 mg c/ 8 h VO	7 días	2 (33)
Bronquitis	Ampicilina 500 mg c/ 8 h VO	7 días	2 (67)
	Ampicilina 1g c/ 8h VO	5 días	1 (33)

Cuadro 22. Principales dosis y duración de tratamiento en centenarios.

Diagnóstico	Tratamiento	Duración	Frecuencia (%)
Heridas	Dicloxacilina 500mg c/ 6h	6 días	4 (67)
		7 días	2 (33)
	Ampicilina 500 mg c/ 6h	8 días	1 (50)
Faringitis	PGP 800,000 UI IM c/24 h	5 días	1 (50)

Gráfica 6. Prescripciones encontradas.

Cuadro 22. Relación de fármacos consumidos e interacciones.

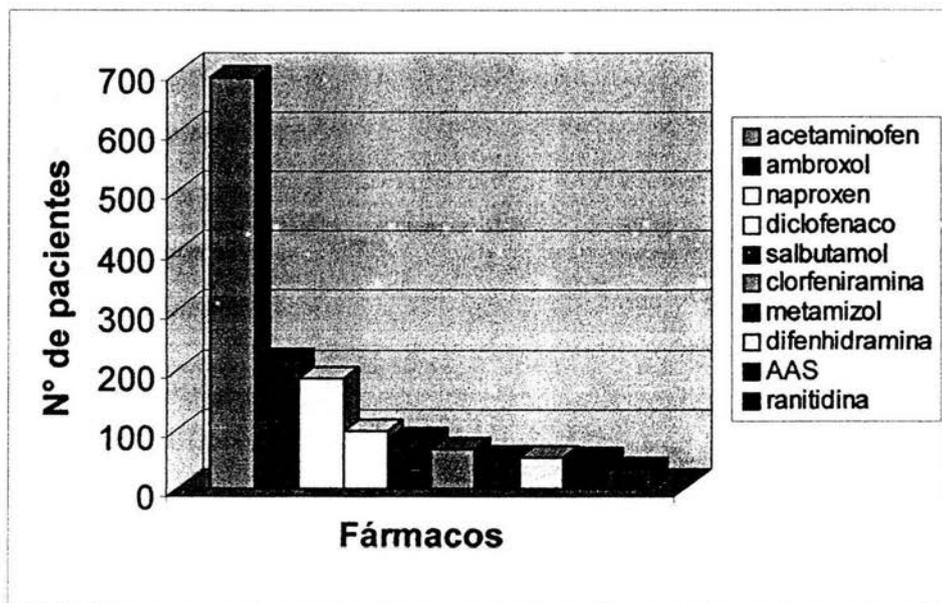
N° de Medicamentos	Pacientes		Pacientes con interacción	
	N°	(%)	N°	(%)
1	18	1.5	0	0
2	428	40	0	0
3	419	39	83	20
4	166	16	49	30
5	32	3	17	53
6	4	0.37	3	75
7	2	0.18	2	100
Total	1069	99.99	154	

Cuadro 23. Principales interacciones medicamentosas. ⁵⁵⁻⁵⁹

Fármacos involucrados	N° de casos	Resultados de la Interacción
Naproxén-Acetaminofén	51	Aumentan la nefrotoxicidad
Penicilinas-AAS ⁵	50	Prolongan la vida media de la penicilina
PGP [*] -Naproxén	45	Prolongan la vida media de la penicilina
Penicilinas-Amikacina	20	Producen un efecto sinérgico; además estos fármacos son incompatibles físicamente y químicamente cuando se mezclan o se dan juntos.
Penicilinas-Cloramfenicol	16	Disminuye el efecto de la penicilina
PGP-TMP-SMX ^θ	8	Antagoniza la acción bactericida de ésta penicilina. Disminuye la biodisponibilidad del naproxén.
AAS-Naproxén	3	Incrementa el riesgo de hipotensión.
Furosemide-Captopril	3	Disminuye los niveles en plasma de diclofenaco.
AAS-Diclofenaco	2	

çAAS=Acido acetil salicílico, *PGP=Penicilina G procaína, θTMP-SMX=Trimetropin-sulfametoxazol.

Gráfica 7. Fármacos más consumidos en pacientes del área de urgencias.



8. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

De los datos obtenidos en este estudio se puede observar que sólo el 17% de la población cumplió con los criterios de inclusión, lo cual representa un porcentaje bajo.

En el cuadro 10, se refleja la población de estudio, según la edad y el sexo, se observa que la mayoría de los pacientes pertenecen al sexo masculino con 53% y el restante pertenece al sexo femenino 47%; el grupo etáreo de los adultos (365 pacientes) es el de mayor representatividad para ambos sexos, seguido por los preescolares (288 pacientes) y escolares (273pacientes), y el de menor representatividad corresponde a los centenarios (17 pacientes) y neonatos (62 pacientes).

Con relación al uso de penicilinas se observa que las más prescritas fueron en orden de frecuencia, PGP con 47%, dicloxacilina con 29%, ampicilina 17%, PG Benzatínica 5% y PSC con 2%. Además de las penicilinas, se observó que entre los antibióticos de mayor prescripción se encontraban la Eritromicina, Gentamicina, Claritromicina, Amikacina, Ciprofloxacino, TMP-SMX y Cefuroxima, ya que de 7808 pacientes que fueron atendidos, sólo 1069 recibieron tratamiento con penicilinas, representando sólo el 14% , por lo cual se esperaba que al menos a la mitad de la población se le prescribiera penicilinas, pues son éstas el tratamiento de primera elección , además si se toma en cuenta que en el mes de noviembre es cuando más prevalecen las infecciones del tracto respiratorio.

Por otro lado, se detectaron a 230 (3%) pacientes alérgicos a penicilina con un 57% para mujeres y 43% para hombres, como se puede ver las mujeres son más sensibles a tener reacciones alérgicas; actualmente se dice que el grupo de los β -lactámicos representa el mayor número de casos de reacción alérgica; al respecto diversos estudios han estimado que aproximadamente 10% de la población general puede padecer alguna reacción por la penicilina o sus derivados, por lo cual el 3% de pacientes alérgicos de nuestra población es relativamente menor al que se tiene reportado.

Dentro de los padecimientos más frecuentes en nuestra población las infecciones respiratorias corresponden a un 62%, las de piel y tejidos con un 19%, traumatismos con 7%, enfermedades gastrointestinales con 4%, 3% para infecciones de vías urinarias, cardiovasculares y complicaciones de diabetes y un 2% para enfermedades de transmisión sexual.

Debe admitirse que para realizar el análisis de los padecimientos, basado exclusivamente en la descripción de las notas médicas tiene ciertas limitaciones, es por eso que sólo se dispone del diagnóstico y el tratamiento empírico que los médicos realizaron.

Dentro de las infecciones respiratorias más frecuentes están la faringitis, rinofaringitis y faringoamigdalitis; siguiendo bronquitis, asma y otitis; y de menor frecuencia bronquiolitis, laringotraqueitis, EPOC, laringitis, neumonía y sinusitis, en la mayoría de estas infecciones se prescribió la Penicilina G Procaínica y Ampicilina. Se puede ver que en todos los casos se ha tratado a la enfermedad como de etiología bacteriana y ninguna de tipo viral, especialmente las tres más frecuentes, ya que el tratamiento sintomático de este tipo consiste en brindar un antiinflamatorio (acetaminofén o aspirina), enjuagues con solución salina, beber suficientes líquidos, control de la fiebre en caso de presentarse y mantener permeables las vías aéreas.^{7,27} Ahora bien, si se toma en cuenta que las infecciones de las vías respiratorias superiores en su mayor parte tienen una causa viral primaria y algunos autores consideran que 90% o más son originalmente virales y sólo 10% o menos tienen un origen bacteriano primario, aunque muchas veces se trata de infecciones mixtas (virales y bacterianas) y además la mayoría de los casos se presentan en invierno, se puede afirmar que en un 20% de todos los casos no es imprescindible el uso de penicilinas en estos casos, pues dentro de las manifestaciones clínicas algunos pacientes sólo presentaban un síndrome gripal o resfriado común. No obstante, hay casos en que se deriva una infección bacteriana a partir de una viral.

Por otro lado, se observa que hay casos en donde la prescripción con dicloxacilina es injustificada, por ejemplo en pacientes que tienen faringoamigdalitis aguda, ya que se ha demostrado que *Staphylococcus aureus* es un germen habitual de la flora nasofaríngea y no un agente etiológico de ésta.⁴⁶

También se observa que hay 52 casos con bronquitis en donde se prescriben penicilinas, lo cual llama la atención, ya que la infección aguda del árbol traqueobronquial en adultos y niños casi siempre es de origen viral, por ejemplo, rinovirus y coxsackie A, y virus que producen enfermedades de las vías inferiores, por ejemplo, virus de la influenza y sincicial respiratorio.

Para la bronquitis aguda solamente está indicado tratamiento sintomático. El tratamiento con antimicrobianos aún está en controversia.

Se recomienda su utilización en pacientes con incremento en el número de polimorfonucleares en esputo o predominio de una bacteria en cultivo.

El uso de mucolíticos orales como N-acetilcisteína, S-carboximetilcisteína, bromhexina y ambroxol, administrados en forma regular (2 meses) reduce la frecuencia de exacerbaciones. Los agonistas inhalados β -adrenérgicos y los anticolinérgicos pueden ser útiles en pacientes con enfermedad reactiva de la vía aérea demostrada por las pruebas de función pulmonar. A sí mismo hay 28 casos con asma, que es un trastorno del árbol traqueobronquial caracterizado por hiperirritabilidad bronquial y obstrucción subsecuente al flujo de aire, y los simpaticomiméticos (adrenérgicos) son con frecuencia el fármaco de primera elección en el tratamiento del asma.

Con relación a las infecciones de piel y tejidos se tiene que la mayoría son tratadas con dicloxacilina en especial las heridas punzo cortantes, mordidas provocadas por perros, celulitis quemaduras e infecciones de pie diabético, en estos casos no hay mucha diferencia en cuanto al tratamiento, ya que entre los agentes etiológicos más frecuentes están los estreptococos y estafilococos (*S. pyogenes* y *S. aureus*), por lo que el tratamiento de elección es penicilina G o dicloxacilina. De igual manera sucede con los traumatismos encontrados. También hay pacientes con prescripción de ampicilina, probablemente por que así se evita una contaminación provocada por microorganismos gram-negativos y anaerobios.

En las infecciones gastrointestinales se observa que para tratar una gastroenteritis probablemente infecciosa a la mayoría se le prescribió ampicilina, en un caso dicloxacilina y en otro penicilina sódica cristalina, cabe mencionar que en éste último fue porque también se le diagnosticó faringitis.

Como se sabe, en la gastroenteritis se agrupan convencionalmente cuatro síndromes : diarreico, desintérico, infecciosos y complicado. La mayoría de nuestros pacientes sólo presentaban diarrea sin moco y sin sangre y algunos presentaban cólicos, en donde no se requiere de tratamiento antimicrobiano, solo se recomienda un buen tratamiento de hidratación con vida suero oral y alimentación blanda.

Se requiere de antimicrobianos sólo cuando las evacuaciones son numerosas con presencia de moco y sangre y casi siempre se acompaña de cólicos, pujo y tenesmo y es causada por *Shigella*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* y *Vibrio cholerae*.

Además si se toma en cuenta que la enfermedad diarreica tiene variaciones estacionales, con incremento de los episodios de etiología bacteriana durante los meses calurosos y lluviosos, y de los de naturaleza viral, fundamentalmente por rotavirus, durante el invierno,⁴⁶ debe evitarse el abuso de antibióticos en un proceso tan frecuente como es la diarrea. Recientemente se ha observado que el uso injustificado de antibióticos es un factor de riesgo para la evolución de la diarrea aguda a diarrea persistente.

En las infecciones urinarias el antibiótico de elección es la ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina, por lo cual, se puede decir que fue adecuada en estos casos, a excepción de un caso tratado con penicilina G.

Las dosis prescritas en todos los grupos etáreos están dentro de los parámetros establecidos, pero con respecto a la duración del tratamiento hay variaciones muy grandes, ya que hay pacientes que tienen 3 días y otros que tienen de 6 a 10 días a pesar de tener el mismo diagnóstico. En la mayoría de las infecciones se recomienda un tratamiento de 7 a 10 días.

Por lo cual se consideraron que un 72% de las prescripciones fueron adecuadas, 19% inadecuadas por haber errores en la duración del tratamiento y 9% injustificadas, ya que no hay relación entre el diagnóstico y el tratamiento.

El número de medicamentos que se prescribieron oscila entre 2 (40%) y 4 (39%), aunque hubo 4 pacientes (0.37%) con 6 medicamentos y 2 pacientes (0.18%) con 7 medicamentos.

Con relación a las interacciones medicamentosas se dice que a medida que aumenta el número de fármacos utilizados simultáneamente aumentan las interacciones; en éste estudio se encontró a 154 pacientes con interacciones y se observó que el 20% de éstos recibió tres medicamentos, y el 30% de pacientes con interacción recibió cuatro medicamentos, el 53% recibió cinco medicamentos y se encontró un 75% de pacientes con interacciones que recibieron seis medicamentos, por lo cual encontramos un total de, 14% de interacciones, con esto se confirma lo antes mencionado.

Un estudio sueco de interacciones medicamentosas en consulta general mostró que el grado de incidencia de interacciones potenciales fue de 12% para todos los pacientes que consumían 2 o más fármacos y 22% para los ancianos (mayores de 65 años) expuestos a la misma condición.

En este estudio el grupo etáreo con más interacciones fue el de los adultos con 72 interacciones (47%) y el de menor fueron los neonatos con 6 interacciones (4%); en el caso de los adultos es

porque estos tienden a padecer enfermedades crónicas y a ello se debe a que consuman más de un fármaco.

Las principales interacciones medicamentosas fueron: Naproxén-acetaminofén y PGP-Naproxén y Penicilinas-AAS. En relación a esto los AINES son los medicamentos más empleados conjuntamente con algún tipo de antibiótico y son utilizados como analgésicos y antipiréticos, esto se atribuye a que los pacientes desean que se les quite el dolor. Estas circunstancias señalan que no sólo es necesario mantener registros completos y actualizados de los pacientes sino además monitorear y supervisar en forma más cuidadosa el tratamiento medicamentoso para poder prevenir esos problemas o detectarlos en una etapa temprana de su desarrollo.

9. CONCLUSIÓN.

De acuerdo a los resultados obtenidos se concluye que el consumo de penicilinas es de 14%, lo cual representa un porcentaje bajo, pues se esperaba que al menos al 50% de la población se le prescribiera algún tipo de penicilina en los diferentes procesos infecciosos; además se confirma que la principal causa de prescripción fue en las infecciones del tracto respiratorio con un 62%. Así mismo la utilización de éstas fue adecuada en un 72%, inadecuadas en un 19%, e injustificadas en un 9% .

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Tortora J G. Microbiology an introduction. 5ª ed. E.U.A. : Editorial The Benjamin Cummin Publishing Company, 1998: 491-509.
 - 2.- Stuart TW. Microbiología. 6ª ed. E.U.A. : Editorial Mc Graw Hill Interamericana, 2000: 79-111.
 - 3.- Black GJ. Microbiology principles & applications. 3ª ed. New Jersey, E.U.A. : Editorial Prentice Hall, 1996: 356-372.
 - 4.- Ingraham JL, Ingraham CA. Introducción a la microbiología. Barcelona, España: Editorial Reverté, S.A., 1998: 486-513.
 - 5.- Joklik KW, Willett PH, Amos B. Microbiología zinsser . 20º ed. Buenos Aires, Argentina : Editorial Medica Panamericana, 1998: 219-228.
 - 6.- Romero CR. Microbiología y parasitología humana. México, D.F. : Editorial Medica Panamericana, 1996: 40-50.
 - 7.- Cordiés JL, Machado RL, Hamilton CM. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. Rev Acta Médica 1998; 8 : 13-27.
 - 8.- Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª. ed. México:Editorial Mc Graw Hill Interamericana, 1996: vol 2: 1141-1158.
 - 9.- Cué BM, Morejón GM. Antibacterianos de acción sistémica parte I. antibióticos beta-lactámicos. Rev Cubana Med Gen Integr 1998; 14: 347-361.
 - 10.- Flores J. Farmacología humana. 2a.ed. Barcelona España: Editorial Científicas y Técnicas Masson, 1992: 995-1014.
 - 11.-Rolinson GN. Forty years of β -lactam research. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1998; 41: 589-603.
 - 12.- Cedric M, Alan M. Farmacología. 5ª.ed. Buenos Aires Argentina: Editorial Medica Panamericana, 1993: 772-781.
 - 13.- Pratt BW. The antimicrobial drugs .9ª.ed. Oxford University: Editorial Press Inc, 1986: 113-132.
 - 14.-Mandell GL, Bennett JE. Enfermedades infecciosas principio y práctica. 4ª.ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Medica Panamericana, 1995: 258-270, 301-305.
-

-
- 15.- Kagan B, Allen J, Andersen K. Tratamiento con antimicrobianos. 3ª.ed. México: Editorial Nueva Editorial Interamericana, 1984: 19-33, 198-203,281-300.
 - 16.- Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* . 2001; 48 Suppl SI: 5-16.
 - 17.- Marín M, Gudiol F. Antibióticos beta-lactámicos. *Rev Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 42-55.
 - 18.- Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. Microbiología médica. 19a. México, D.F. : Editorial El Manual Moderno, 1992:173-178.
 - 19.- Remo MB. Antibióticos. 5ª.ed. Buenos Aires Argentina: Editorial Medica Panamericana, 1993:105-126.
 - 20.-Wright AJ. The penicillins. *Mayo Clin. Proc.* 1999; 74: 290-307.
 - 21.- Bada JL, Salvá JA. Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades iatrogénicas. Barcelona, España: Editorial Toray S.A., 1980: 138-141.
 - 22.- Alpízar OY. La penicilina y sus derivados como agentes desencadenantes de la respuesta inmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2000; 16: 99-104.
 - 23.- López TJ, Orea SM, Flores SG, Gómez VJ. Pruebas cutáneas con determinantes mayores y menores en pacientes con alergia dudosa a la penicilina. *Revista Alergia México* 2001,48: 80-87.
 - 24.- Salkind AR , Cuddy PG, Foxworth JW. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA* 2001, 285: 2498-2505.
 - 25.- Wyatt TD, Passmore CM, Morrow NC, Reilly PM. Antibiotic prescribing: the need for a policy in general practice. *BMJ* 1990; 300: 441-444.
 - 26.- Vaccheri A, Lars B, Resi D, Bergman U, Montanaro N. Antibiotic prescribing in general practice: striking differences between italy and denmark. *JAC* 2002; 50: 989-997.
 - 27.- Graciano C, Cruz MF, Cedano JG. Uso y abuso de las prescripciones de antibióticos en clínicas y hospitales de la ciudad de Santo Domingo. *Rev Med Dom* 2001; 62: 24-29.
 - 28.- Fernández CM, Guerrero AM, Cobos GF y col. Utilización de antiinfecciosos en los hospitales del servicio andaluz de salud en 1994. *Rev Farm Hosp* 1996; 20: 365-373.
 - 29.- Iglesias A, Rodríguez A, Simá RM. Análisis del consumo extrahospitalario de antibióticos en asturias en 1998. *Pharm Care Esp* 2002; 2: 420-430.
-

-
- 30.- Pastor GE, Eiros JM, Mayo IA. Análisis de la variabilidad geográfica del consumo de antibióticos de uso sistémico en la provincia de Valladolid. *Medicina General* 2002;45: 473-480.
 - 31.- Cars O, Molstad E. Variation in antibiotic use in the european union. *Lancet* 2001; 357: 1851-1853.
 - 32.- Ruíz BA, Ruíz TM, Pérez GB, Díaz TP, López RR. Non-hospital consumption in spain: 1987-1997. *JAC* 2000; 45: 395-400.
 - 33.- Giachetto G, Álvarez C, Arnaud H, "y col". Uso de antibióticos en servicios de internación pediátrica. *Rev Med Uruguay* 2001; 17: 55-61.
 - 34.- Serafín F, Muñoz O. Evaluación del uso de antimicrobianos en un hospital pediátrico 1979-1982. *Rev Med IMSS* 1984; 22: 217-226.
 - 35.- Olivares LF, Flores DM. Encuesta sobre el uso de antimicrobianos en un hospital general regional del IMSS. *Rev Med IMSS* 1990; 28 : 73-77.
 - 36.- Salvatierra GR, Benguigui Y. Resistencia antimicrobiana en las américas: magnitud del problema y su contención. En : Rodríguez SR, Editor. Consumo de antimicrobianos en el Hospital :costos y consecuencias del uso y abuso. México: Organización Panamericana de la salud; 2000: 246-64.
 - 37.- Calderón JE. Aplicación clínica de antibióticos y quimioterápicos. 9ª ed. México,D.F. : Editorial Méndez Editores, 2003: 310-350.
 - 38.- Conte JE, Barriere SL. Manual of antibiotics and infectious diseases. 6ª.ed. Philadelphia: Editorial Lea & Febiger, 1988: 17-19, 42-43, 109,134.
 - 39.- Sewester C, Olin B. Drug facts and comparisons. 47º.ed. E.U.A. : Editorial Wolters Kluwer Company, 1993: 1686-1732.
 - 40.- Kucer A, Bennett N. The use of antibiotics a comprehensive review with clinical emphasis. 4a ed. Philadelphia: Editorial J.B.Lippincott Company, 1987: 3-57, 109-119, 133-157.
 - 41.- James EF. Martindale the extra pharmacopoeia. 2a. ed. Londres, Gran Bretania: Editorial The Pharmaceutical Press, 1989: 94-104, 116-123, 132-138, 215-216.
 - 42.- Lacy FC, Lora LA. Drug information handbook. 9a.ed. E.U.A.: Editorial Apha Lexicomp American Pharmaceutical Association, 2002: 78-79, 291, 945-947.
-

-
- 43.- Saltman RJ. Manual of medical therapeutics. 25° ed. Washington University : Editorial Little Brown Company, 1986: 196-228.
 - 44.- United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP DI drug information for the health care professional. 20° ed. United States of America: Editorial Micromedex, 2000: vol 1: 2389-2397, 2400-2407.
 - 45.- Mandell GL, Bennett JE. Manual de terapia antimicrobiana principios y practica de las enfermedades infecciosas. Buenos Aires Argentina: Editorial Medica Panamericana, 1992: 4-15.
 - 46.- Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz O, Santos JI. Manual de infectología clínica. 16ª ed. México,D.F.: Editorial Méndez Editores, 2001: 77-99,833-847.
 - 47.- Watkins VS, Smietana M, Conforti P M, Sides GD, Huck W. Comparison of dirithromycin and penicillin for treatment of streptococcal pharyngitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997; 41: 72-75.
 - 48.- Carreras CL, Hechavarría MJ, Diéguez CN. Neumonía adquirida en la comunidad. *Rev. Act Médica* 2000; 9: 22-28.
 - 49.- Bernard P, Chosidow O. Oral pristinamicin versus standard penicillin regimen to treat erysipelas in adults: randomized non-inferiority, open trial. *BMJ* 2002; 325: 864-866.
 - 50.- Zhanei GG, Karlowsky JA, Harding GK. y col. A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from out patients: comparison of the activities of thrimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin and ciprofloxacin. *Rev. Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44: 1089-1092.
 - 51.- Gavalda J, Torres C, Tenorio C. y col. Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* strains highly resistant to aminoglycosides. *Rev. Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 43: 639-646.
 - 52.- Pedraza AA, Ortíz ZC, Mota VR. Y col. Treatment of urinary tract infection by *Gardnerella vaginalis*: a comparison of oral metronidazole versus ampicillin. *Rev. Latinoam. Microbio* 2001; 43: 65-69.
 - 53.- Almanza JA, Reyes GA, Rocha DR. Tratamiento antimicrobiano en las fracturas expuestas. *Rev. Mex. Ortop. Traum.* 1999; 13: 470-471.
-

-
- 54.- Dennis LS, León GS, Jon BB. Randomized comparison of linezolid vs oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections.
Rev. Antimicrobia Agents and Chemotherapy 2000; 44: 3408-3413.
- 55.- Abernethy D, Gary J. Drug consult. Philadelphia: Editorial Mosby Elsevier Science, 2002: 111-178, 795-798, 2212-2218.
- 56.- Martin E, Stewart F. Hazards of medications a manual on drug interactions, incompatibilities, contraindications and adverse effects. Philadelphia: Editorial J.B. Lippincot Company, 1971: 452,453,522,571,717,718.
- 57.- Zuccherro F, Hogan M. Evaluations of drugs interactions. 3ª.ed. Washington,D.C.: Editorial Apha Lexicomp Americam Pharmaceutical Association, 1999: 114-120, 160-168.0
- 58.- Shor VP. Interacción de medicamentos. México,D.F.: Editorial Interamericana McGraw-Hill Inc, 1991: 51-59, 257-325.
- 59.- Mc Evoy GK, Litvak K, Le T. Pharmacist's drug handbook. Bethesda , Maryland : American Society of Health-System Pharmacist,2000: 141,142,381,382,879-881.
- 60.- Mendoza NV, Sánchez RM, Romo PR, Hernández ZS. Investigación introducción a la metodología. México, D.F.: Editorial Impresiones Torres, 2002: 1-130.
- 61.- Mendoza NV, Sánchez RM. Análisis y difusión de resultados científicos. México, D.F.: Editorial Impresiones Torres, 2002: 1-151.
-