



Antibióticos

AUTORES:

Walter V. Jaramillo Loaiza
Carlos E. Morales Villavicencio
Marlene E. Álvarez Serrano
Christian Andrés Jaramillo Álvarez
Juan Pablo Jaramillo Álvarez
Carolina E. Jaramillo Álvarez
Fernando S. Jaramillo Rodas
Daniel Alberto Morales Ortiz
Ana María Morales Paredes
Ana Sofía Morales Palomeque



Uleam

PUBLICACIONES Y
SERVICIOS BIBLIOGRÁFICOS

Antibióticos

AUTORES:

Dr. Walter V Jaramillo Loaiza
Dr. Carlos E. Morales Villavicencio
Dra. Marlene E. Álvarez Serrano
Med. Christian Andrés Jaramillo Álvarez
Med. Juan Pablo Jaramillo Álvarez
Odont. Carolina E. Jaramillo Álvarez
Med. Fernando S. Jaramillo Rodas.

COAUTORES:

Med. Daniel Alberto Morales Ortiz
Int. Med. Ana María Morales Paredes
Ana Sofia Morales Palomeque / Estudiante



Uleam

PUBLICACIONES Y
SERVICIOS BIBLIOGRÁFICOS



Texto arbitrado bajo la modalidad doble par ciego

Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí

Ciudadela universitaria vía circunvalación (Manta)
www.uleam.edu.ec

Dr. Marcos Zambrano Zambrano, PhD.

Rector

Dr. Pedro Quijije Anchundia, PhD.

Vicerrector Académico

Dra. Jackeline Terranova Ruiz, PhD.

Vicerrectora de Investigación, Vinculación y Postgrado

Dr. Fidel Chiriboga Mendoza, PhD.

Director de Departamento de Publicaciones y Servicios Bibliográficos

ANTIBIÓTICOS

AUTORES:

Dr. Walter Viterio Jaramillo Loaiza / Especialista en Cirugía General, Subdecano de la Facultad de Ciencias de la Salud Universidad Católica de Cuenca. Docente Universitario.

Dr. Carlos Eduardo Morales Villavicencio, PhD. / Profesor Titular e Investigador Auxiliar por la Senescyt, Coordinador Zonal 4 Ministerio de Salud Pública, Decano Facultad de Ciencias de la Salud Universidad Católica de Cuenca. Director de la Carrera de Medicina Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí.

Dra. Marlene Elizabeth Álvarez Serrano / Especialista en Medicina Interna Decana de la Facultad de Ciencias Médicas Universidad de Cuenca. Docente Universitario

Med. Christian Andrés Jaramillo Álvarez / Especialista en Neurología Clínica

Med. Juan Pablo Jaramillo Álvarez

Odont. Carolina E. Jaramillo Álvarez

Med. Fernando S. Jaramillo Rodas.

Med. Daniel Alberto Morales Ortiz

Int. Med. Ana María Morales Paredes

Ana Sofía Morales Palomeque / Estudiante

Carlos Luis Morales Palomeque

Emily Miluska Cabrera Alcívar

Giomara Jessenia Basurto Soza

Norma Mercedes Párraga Intriago

José Orlando Intriago Alcívar

Bryan Alexander Loor Saltos

Edison José Mero Chávez

ISBN: 978-9942-827-92-0

Edición: Marzo de 2015.

Segunda edición Septiembre 2023. Publicación digital

Trabajo de edición y revisión de texto: Mg. Rossana Cedeño García

Diagramación, edición de estilo y diseño de portada: Mg. José Márquez Rodríguez

Una producción de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, registrada en la Cámara Ecuatoriana del Libro.

Sitio Web: www.munayi.uleam.edu.ec

Correo institucional: editorial@uleam.edu.ec

Facebook @Ediciones Uleam

Twitter @EdicionesUleam

Teléfonos: 2 623 026 Ext. 255

Toda la información relacionada al contenido del texto es responsabilidad de los autores

Capítulo I.....	8
Historia de los Antimicrobianos	8
Capítulo II.....	32
La infección a través del tiempo	32
Capítulo III.....	45
Bacteriología	45
Ultra Estructura bacteriana	45
Fisiología Bacteriana	50
Clasificación bacteriana, según su Morfología	52
Flora Aerobia Gram Positiva	54
Flora Aerobia Gram Negativa ⁽²⁵⁾ ⁽²⁶⁾ ⁽²⁷⁾	55
Flora Anaerobia	56
Capítulo IV	57
Parámetros generales para el uso adecuado de los Antibióticos.....	57
Conocimiento bibliográfico.....	57
Agente etiológico.	57
Pruebas de Susceptibilidad	60
Procedencia del Paciente.....	63
Localización de la Infección.....	63
Factores Genéticos.....	68
Vías de administración	69
Duración del Tratamiento Antibiótico.	70
Antibióticos de Amplio Espectro versus Antibióticos de Espectro Reducido.....	70
Factores Fisiopatológicos.....	70
Capítulo V	72
Embarazo y Antibióticos	72
Cambios Fisiológicos Maternales	73
Cambios Farmacocinéticas Maternales	73
Características del Fármaco	76
Fármaco Teratógeno	77
Capítulo VI.....	82
Antibióticos en la Lactancia.....	82
Factores que determinan la excreción de los medicamentos por la leche materna	83
Factores relacionados con el fármaco.	84
Factores relativos con el lactante.....	86

Riesgos	87
Capítulo VII.....	91
Antibióticos en Neonatos y Niños.....	91
Farmacocinética	91
Capítulo VIII.....	98
Antibióticos en Ancianos.....	98
Cambios anatómicos y fisiológicos.	98
Deficiencia de la Respuesta Inmune.....	99
Comorbilidades.....	99
Modificaciones farmacocinéticas.	99
Capitulo IX.....	102
Antibióticos en Insuficiencia Renal y Hepática	102
Antibióticos en la Insuficiencia Renal	102
Cálculo de la Función Renal	104
Características Farmacodinamicas de la Insuficiencia Renal	106
Antibióticos en la Insuficiencia Hepática	108
Farmacocinética en la enfermedad hepática	108
Ajuste de Dosis en la Enfermedad Hepática.....	110
Cambios Farmacodinámicos en la Enfermedad Hepática	111
Capítulo X.....	113
Antibióticos y Anticonceptivos	113
Capítulo XI.....	115
Generalidades de los Antibióticos	115
Según el Origen.....	116
Según su Efecto Antimicrobiano	116
Según su espectro antimicrobiana	117
Según su actividad para Aerobios y Anaerobias.....	117
Según el Mecanismos de Acción de los Antimicrobianos.....	118
Farmacocinética y Farmacodinamia Antimicrobiana.....	129
Clasificación de los Antibióticos según su FC/FD	133
Uso de los Antibióticos	136
Capitulo XII.....	139
Antibióticos.....	139
CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS ^{28, 29,34-35-62}	139
Antibióticos que tienen acción sobre la Pared Celular	143
<i>Betalactámicos.....</i>	<i>143</i>

<i>Penicilinas</i>	143
<i>Penicilinas Naturales (Bencilpenicilinas)</i>	143
<i>Penicilinas Naturales de Depósito o Rectificadas</i>	148
<i>Penicilina Potásica o Penicilina oral o Ácido Resistente o Penicilina V</i>	149
<i>Penicilinas Resistentes a β-lactamasas (Penicilinas) o Penicilinas Antiestafilococicas</i> . 150	
<i>Amino Penicilinas</i>	152
<i>Inhibidores Betalactamasas (IBL)</i>	155
<i>Penicilinas Antipseudomónicas</i>	161
<i>Interacciones farmacológicas de los Betalactámicos</i>	162
<i>Reacciones adversas de las Penicilinas</i>	164
<i>Cefalosporinas</i>	167
<i>Carbapenems</i>	184
<i>Monobactámicos</i>	192
<i>Fosfomicina</i>	195
<i>Glucopéptidos</i>	197
Agentes con acción sobre la Membrana Celular Bacteriana	202
<i>Daptomicina</i>	203
<i>Dalbavancina</i>	205
<i>Telavancina</i>	206
<i>Oritavancina</i>	208
<i>Polimixinas</i>	209
<i>Colistina sulfato</i>	209
<i>Colistimetato de sodio</i>	211
<i>Polimixina B</i>	212
<i>Bacitracina</i>	214
Agentes que actúan inhibiendo la Síntesis de Proteínas (Ribosomas)	214
<i>Aminoglucósidos</i>	214
<i>Macrólidos</i>	222
<i>Lincosamidas</i>	229
<i>Clindamicina</i>	229
<i>Tetraciclinas</i>	232
<i>Fenicoles</i>	239
<i>Oxazolidinonas</i>	242
<i>Tedizolid</i>	245
<i>Estreptograminas</i>	245
Antibióticos que actúan en el metabolismo o la estructura de los Ácidos Nucleicos .	247

<i>Quinolonas</i>	247
<i>Nitroimidazoles</i>	259
<i>Rifampicina</i>	262
Agentes que actúan en la síntesis de factores metabólicos	264
<i>Trimetoprim - Sulfametoxazol</i>	264
Capítulo XIII	269
Resistencia Bacteriana	269
<i>Bases Genéticas de la Resistencia</i>	271
<i>Mecanismos Bioquímicos Implicados en la Resistencia a Antibióticos</i>	274
Bibliografía	280

Capítulo I

Historia de los Antimicrobianos

La lucha del hombre contra las infecciones se remonta a miles de años, aunque la identificación, el conocimiento y la determinación del papel de los microorganismos como responsables de las enfermedades infecciosas son hechos relativamente recientes, el interés por conocer las causas de la infección y el modo de combatirla comenzaron tiempo antes, son tan viejos como el hombre. ⁽¹⁾

Sigerist, un gran historiador de la medicina refiere que la mayoría de las lesiones encontradas en los huesos de los hombres primitivos son el resultado de procesos inflamatorios, bien de origen traumático o de origen infeccioso y su tratamiento han sido siempre fenómenos inseparables de la vida del hombre. ⁽¹⁾

La primera respuesta del hombre frente a la enfermedad fue **espontáneamente instintiva**, pero aun en estas primitivas actuaciones ya puede encontrarse un principio de “terapéutica antimicrobiana”. De esta manera comenzó a realizar prácticas curativas que habían dado buenos resultados ante situaciones semejantes. ⁽²⁾

Con ello dejaron de pensar en la enfermedad como “castigo divino” y comenzaron a practicar el empirismo mágico-religioso presente en las grandes culturas arcaicas (Mesopotamia, Egipto, China, India, Irán, Israel, América precolombina y Grecia antigua). ⁽²⁾

El Papiro Ebers (1500 años antes de Cristo) uno de los más antiguos tratados médicos conocidos redactado en el antiguo Egipto, informa que se aplicaba en las heridas infectadas una capa de hongo producida por las maderas de los barcos, el raspado de paredes húmedas de las iglesias y el pan mohado. ⁽¹⁾

También la miel fue ampliamente utilizada, como antibiótico natural para curar heridas y como base para ungüentos curativos, así como aceite de ricino, el cilantro, la cerveza y otros alimentos. ⁽¹⁾

Babilonia, Asiría, Palestina y Persia contribuyeron más a la prevención. En la Biblia se encuentran datos sobre las reglas de Moisés con relación a cómo obtener agua, alimentos sanos y eliminación adecuada de desperdicios. ⁽¹⁾

La cultura precolombina más antigua corresponde a la civilización **Maya**, de cuya medicina han podido ser resumidas varias recetas, algunas estaban destinadas al tratamiento de las enfermedades contagiosas, a las que denominaban Kamyaaah. En épocas de epidemias, existía la costumbre de transferir la enfermedad de una persona a otra para su expiación posterior mediante el sacrificio. ⁽³⁾

Hay referencias que los chinos utilizaban las cascara enmohecidas de la soya para tratar el Carbunco, los Forúnculos.⁽⁴⁾

Los Incas. Utilizaban la Quinina contra el Paludismo (Malaria) y la Cocaína para aliviar fatiga y como anestésico.

Parece que los Incas conocieron incluso el vehículo de transmisión de algunas de las enfermedades y utilizaron medidas preventivas de tipo colectivo, sobre todo al comienzo de la estación lluviosa, que era la época en la cual solían desatarse las epidemias. También se sabe que utilizaron el Azufre para tratar ciertas infecciones cutáneas, la Zorzaparrilla para tratar la Sífilis y emplastos de plantas para las heridas y quemaduras.⁽³⁾

Los Indios del Brasil. Empleaban la Ipecacuana contra la disentería amebiana.⁽³⁾

Los Indios Americanos. Usaban la cáscara sagrada como laxante (aún se utiliza)

El Nacimiento de la medicina en Grecia

Esculapio Dios de la Medicina. El paciente era tratado con oraciones y sacrificios, limpieza con baños minerales y limpieza interna con catarsis. Utilizaban masajes, fricciones, ingestión de vinos medicinales para inducir sueño.⁽¹⁾

Hipócrates. (S. IV a.C.) Padre de la Medicina. La fuente más valiosa para conocer el pensamiento griego acerca de las enfermedades es el Corpus Hippocraticum. Esta colección contiene varios libros sobre Epidemias, dos son atribuibles a Hipócrates y varios libros de Aforismos en los que se hace mención a distintas enfermedades infecciosas, como la tuberculosis pulmonar (tisis o consunción), tétanos y peste bubónica.⁽¹⁾

Hipócrates negaba el origen sobrenatural de la enfermedad, pensó que la naturaleza tenía el poder de curar y que el médico podía ayudar por medio de la luz solar, dieta, baños, masajes y fármacos. En sus escritos mencionó más de 400 fármacos, aunque sólo utilizó un reducido número de ellos entre sus preparados se encontraban emplastos, supositorios, píldoras, pomadas, gargarismos.⁽¹⁾

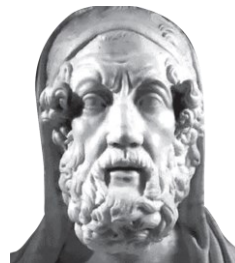


Imagen tomada de search.yahoo.com/images/view

Para el sabio de **Kos**. La salud no depende de entes espirituales, sino del equilibrio de los cuatro elementos básicos de los presocráticos: aire, agua, tierra y fuego, cuyos equivalentes en el microcosmos humano eran los humores: sangre, flema, bilis amarilla y

bilis negra, los cuales estaban relacionados, a su vez, con cuatro órganos anatómicos: corazón, cerebro, hígado y bazo. ⁽¹⁾

De este modo, las epidemias tendrían su causa más inmediata en una fatalidad climática, en la corrupción del aire, elemento susceptible de alterarse fácilmente por la acción del calor o la humedad; la acción del aire alterado (“hedor pestilente”) en la sangre provocaría la “peste” ⁽¹⁾

Los exantemas, pústulas y eczemas que caracterizan a las infecciones dermatológicas, se creían debidas a la sangre corrompida y a la acción de la naturaleza que los empuja hacia la piel, como hacen con otras secreciones que estorban.

Dioscórides. (S. I d.C.) Médico Griego, cuya materia médica puede considerarse como punto de partida de la farmacología. En ella describe en griego alrededor de 600 plantas, aproximadamente un centenar de minerales y más de treinta productos de origen animal, entre los que se han podido identificar diversas sustancias con propiedades antimicrobianas, fármacos aún en uso como el opio, arsénico y el helecho macho. ⁽²⁾

Galeno. (S. II d.C.) Médico Griego, estableció un sistema de medicina y farmacia que lo convirtió en una autoridad suprema por cientos de años. Sostenía que los fármacos debían utilizarse para antagonizar los síntomas de la enfermedad. Fundamenta la teoría de los humores, la enfermedad infectocontagiosa tendría su origen en un agente externo que actuaría internamente corrompiendo los humores y desencadenando los efectos morbosos.

⁽¹⁾ ⁽²⁾



Galeno

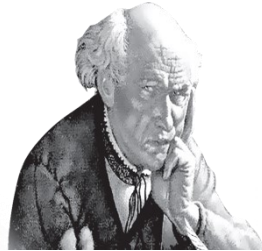
Imagen tomada de <http://www.biografias y vidas.com/biografia/g/galeno.htm>

Para esta época los Arabes dominaban Asia Menor, África y llegaron hasta España, aunque absorbieron parte de la medicina de Hipócrates y Galeno, durante los 500 años de su supremacía hicieron avanzar en muchas formas la medicina y la farmacia. ⁽¹⁾

Los principales médicos árabes Rhazes, Avicena y Avenzoar, contribuyeron con plantas medicinales, e hicieron estudios importantes sobre la composición química de los medicamentos. Compilaron la primera farmacopea y se considera que fueron los primeros en separar la farmacia de otras artes médicas. ⁽²⁾

Pero al mismo tiempo, en medio de esta mezcla de ciencia empírica y misticismo en la que tuvieron cabida todo tipo de fármacos, se fue abriendo paso la idea de contagio y transmisión de determinadas enfermedades, como la Peste Bubónica, la Lepra, la Viruela, la Difteria. ⁽¹⁾

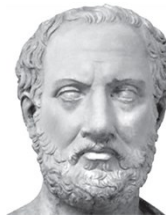
Paracelso. Médico suizo introdujo varios remedios. Ej. Azufre y compuestos de Mercurio para tratar Sífilis. ⁽¹⁾



Paracelso

Imagen tomada de <http://alchemylab.com/paracelsus.htm>

Tucídides. Observó durante una epidemia de peste que asolaba Atenas, que aquellos individuos que tuvieron la enfermedad y sobrevivieron, no volvían a enfermar. Este hecho se había observado en el caso de la viruela (hace más de mil años que en la China, se pinchaba a los individuos con agujas contaminadas). ⁽¹⁾



Tucídides

Imagen tomada de <http://www.biografiasyvidas.com/biografia/t/tucidides.htm>

La llegada del **mundo moderno** trajo consigo el “empirismo racionalizado” a la hora de afrontar el estudio de la enfermedad y su tratamiento. Todo ello se tradujo en varios acontecimientos claves que sin duda estimularon la entrada en la etapa científica de la lucha contra la infección. ⁽¹⁾

Entre ellos destacaron G. Fracastoro, con su “Libro de la peste”, A. Leuwenhoek con sus comunicaciones acerca de la existencia de microbios o animáculos y sus primeras observaciones microscópicas de las formas bacterianas, como cocos, filamentos. ⁽²⁾

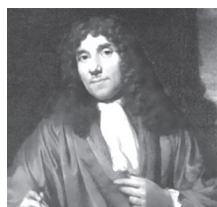
Edward Jenner. Médico Inglés. Había comprobado la veracidad de la creencia popular de que los individuos que habían pasado la “vacuna” (una enfermedad de las vacas) no padecían la viruela; esto le llevó a practicar “valorizaciones”. ⁽²⁾



Edward Jenner

[Imagen tomada de http://www.famousscientists.org/edward-anthony-jenner/](http://www.famousscientists.org/edward-anthony-jenner/)

En 1676. Antonio van Leeuwenhoek. Holandés, descubre el microscopio, observa por primera vez las bacterias a las que denominó Animaculados y publicó sus observaciones en varias cartas a la Royal Society. Fue el precursor de la biología experimental, la biología celular y la microbiología. ⁽¹⁾



Anton van Leeuwenhoek

http://www.biografiasyvidas.com/biografia/a/Anton_van_Leeuwenhoek.htm

En 1779, murieron en Inglaterra 15.000 personas por viruela y en el 1823, 44 años después de haberse elaborado eficazmente la vacuna, sólo murieron 37, este es el comienzo de la erradicación de muchas enfermedades por vacunación. ⁽¹⁾

En 1838. Cristian Gattfried Ehrenberg. Introduce el nombre de bacterias.

Hacia 1840, al tiempo que nacía la farmacología como ciencia.

J. Henle defendía, (1840) el origen microbiano de las enfermedades infectocontagiosas y la especificidad de los microorganismos;

J. Goodsir, (1842) planteaba el origen bacteriano de ciertos trastornos estomacales, que podían ser eliminados mediante el uso selectivo de “venenos” que actuaran contra los gérmenes causantes. ⁽²⁾

En 1843. Holmes W y Semmellweis P, en 1847. Demostraron en trabajos independientes el carácter infecto contagioso de la fiebre puerperal y la disminución de la mortalidad con el simple lavado de manos de los médicos y las comadronas. ⁽²⁾

En 1850. Casimir Devaine. Francés, observa por primera vez una bacteria a través del microscopio, denominada bacterida. En 1855 describe el bacilo causante del Carbunco y en 1860 produce experimentalmente la enfermedad. ⁽¹⁾⁽²⁾



Casimir Davaine

<https://www.geneticmatrix.com/davaine-casimir-human-design-chart.html>

Davaine y Cohm. Establecieron la conexión entre microorganismos y enfermedades infecciosas, para ello realizaron una amplia recopilación de las enfermedades humanas relacionadas con microorganismos descritos por varios médicos e investigadores de su tiempo. ⁽¹⁾⁽²⁾

C. Sedillot y E. Littré. Mencionaron el término “microbios”.

Luis Pasteur. Francés, químico, cuyos descubrimientos tuvieron enorme importancia en diversos campos de las ciencias naturales, sobre todo en la química y microbiología demostró la teoría de los gérmenes como causantes de enfermedades. Actualmente es considerado el padre y fundador de la ciencia microbiológica. ⁽¹⁾⁽²⁾

Descubrió la vida anaeróbica y de allí explicó la gangrena.

En 1855, estudió y manejó la fermentación anaeróbica como clave de la industria del vino. Demostró que todo proceso de fermentación y descomposición orgánica se debe a la acción de organismos vivos y que el crecimiento de los microorganismos en caldos nutritivos no era debido a la generación espontánea. Así expuso que la generación espontánea no existe y que existen los microbios. ⁽¹⁾

L. Pasteur y J. Tyndall, acabaron definitivamente con la **teoría de la generación espontánea** y se pudo formular una verdadera patología microbiana por lo tanto la generación espontánea había dejado de ser un motivo de discusión científica, con lo que dio el golpe final a las teorías científicas aristotélicas. ⁽¹⁾⁽²⁾

Desarrolló un método de esterilización al calor húmedo, que destruye los microbios sin afectar los alimentos, lo que hoy se conoce como pasteurización. ⁽¹⁾

Reveló que los microbios son diferentes entre sí, se nutren de distintos alimentos y responden a distintos bactericidas.

Impuso normas higiénicas en los hospitales para evitar el contagio de enfermedades, asumiendo la existencia de los microbios.

Hizo posible la industria de la seda en Francia, resolviendo en 1865 las enfermedades de los gusanos productores.

En 1881. Luis Pasteur en Francia y Stenberg en EE UU aíslan el *Neumococo*. Descubren que formas atenuadas de microbios pueden usarse para generar inmunidad,

complementando el trabajo hecho por el británico Edward Jenner sobre vacunas y protección contra la viruela. ⁽¹⁾

En 1885. Demostró que la rabia se transmite por algo que no es visible al microscopio (virus) y creó su vacuna. Pasteur tuvo la oportunidad de aplicar su técnica de vacunación con buen resultado en Joseph Meister, un niño infectado de nueve años que había sido mordido por un perro rabioso, por tal situación era necesario intentar la arriesgada vacunación, sin embargo la vacuna se había ensayado solo en perros y tras numerosos debates con los Dres. Vulpian y Grancher, llegaron a la conclusión de que si no se lo vacuna el paciente iba a morir de todas maneras, por lo que decide vacunarlo y así marca el inicio de la vacunación en seres humanos. ⁽¹⁾

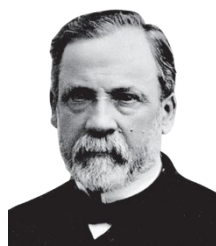
En 1886, hubo 2490 vacunados en Francia.

Encontró la cura para el Ántrax del ganado y el Cólera de las aves.

Creó el “Instituto Pasteur” para enfermedades infecciosas, inaugurado por el presidente de Francia Sadi Carnot en 1888, que hoy es el centro mundial de investigaciones. En su discurso inaugural, dijo: “Insto a ustedes a interesarse en los sagrados dominios de los laboratorios, que son los templos del futuro, allí es donde la humanidad crecerá y se fortalecerá”. ⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Por sus trabajos es considerado el pionero de la microbiología moderna, iniciando la llamada «Edad de Oro de la Microbiología». ⁽⁵⁾⁽⁶⁾

En 1877. Pasteur y Joubertre informan que algunos productos bacterianos pueden ser deletéreos para otras bacterias. ⁽¹⁾



Louis Pasteur

<https://www.blogistar.com/2018/06/louis-pasteur>.

Está claro que uno de los trabajos importantes de Pasteur fue la contribución a los estudios del cirujano británico J. Lister sobre los antisépticos, que revolucionó la sistemática quirúrgica. ⁽¹⁾⁽⁵⁾

En 1865 Joseph Lister, se percató que la putrefacción de las heridas quirúrgicas se origina por gérmenes ambientales. ⁽¹⁾⁽⁴⁾

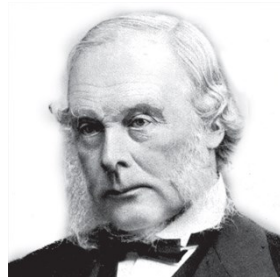
Pasteur, aporta acerca de la doctrina microbiana causante de la infección y desarrolla mediante el calor la práctica de la asepsia y la antisepsia. Este hecho contribuyó a reducir en gran medida el número de muertes por infecciones contraídas en el quirófano. ⁽¹⁾⁽⁴⁾

Lister agradece a Pasteur haberle mostrado “la verdad de la teoría de la putrefacción bacteriana” y haberle proporcionado, “el sencillo principio que ha convertido en un éxito el sistema antiséptico” (1)

G.H. Stromeyer le escribió el siguiente elogio a Lister: “Ahora la humanidad te contempla agradecida por lo que has logrado en la cirugía, al hacer la muerte más rara y lejana, al oler el glorioso antiséptico”. (2)

En 1871. Lister publicó sus observaciones de los cultivos bacterianos que contenían mohos; parece que estuvo muy cerca de descubrir los antibióticos en su idea de buscar un “antiséptico no tóxico”. Así lo reconoce Fleming cuando más de medio siglo después comenta: “Lister tuvo idea de la penicilina, pero cultivó un moho bacteria inadecuada. Si la suerte se hubiera portado amable con él, la historia de la medicina habría sido otra”. (2)

El éxito de Lister llevó al desarrollo de nuevos antisépticos (Iodoformo, Cloroformo, solución de Dakin) y a la busca de desinfectantes para uso interno y externo. El aceite de mentol fue utilizado en inhalación para el tratamiento de la Tuberculosis, el empleo de inyecciones hipodérmicas de compuestos fenólicos (creosota, guayacol) fue haciéndose cada vez más frecuente, el aceite de chaulmogra siguió utilizándose contra la Lepra. (2)

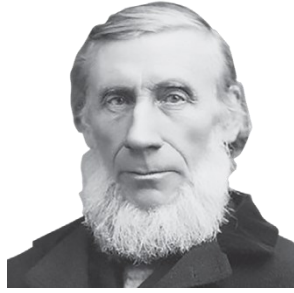


Joseph Lister

<https://www.google.com/search?q=Joseph+Lister&source>

En 1874. Roberts W. Inglés, médico y darwinista describió las propiedades antimicrobianas de ciertos cultivos de hongos (*Penicillium glaucum*) contra las bacterias e introdujo en microbiología el concepto de antagonismo. (2)

En 1875 John Tyndall y Huxley. Descubren y publican el primer antibiótico, producido por el hongo *Penicillium*, sin embargo, el invento pasó inadvertido, porque en esa época no estaba aún bien establecido que las enfermedades infecciosas eran producidas por bacterias. (6)



John Tyndall

<https://www.buscabiografias.com/biografia/verDetalle/1885/John%20Tyndall>

En 1882 R. Koch. Alemán, bacteriólogo distinguido con el Premio Nobel, descubrió la bacteria productora del Antrax o Carbunco y la Mycobacterium tuberculosis como agente etiológico de la tuberculosis, lo que significó un paso gigante en la lucha contra esta enfermedad. Viajó a Egipto y la India, donde aisló e identificó el bacilo del cólera (*Vibrio cholerae*) demostró que este se propagaba por aguas contaminadas. ⁽²⁾⁽³⁾



R. Koch

<https://www.buscabiografias.com/biografia/verDetalle/3121/Robert.>

A, **R. Koch**, se le considera con Louis Pasteur, los padres de la Bacteriología y fue el que fundamentó las bases de la microbiología médica moderna. ⁽⁴⁾

R. Koch, demostró que los organismos vivos o microorganismos constituían la causa de muchas enfermedades, completando de manera sistematizada la teoría de los gérmenes de Pasteur, actualmente se le conoce como el fundador de la teoría de que una enfermedad está causada por un organismo específico. ⁽⁴⁾

Aunque no le gustaba la práctica de la medicina, también deseaba salvar a los niños asfixiados por la difteria: “¿Cómo puedo curar la difteria si ni siquiera conozco la causa? ¿Qué es lo que sabían los médicos acerca de las verdaderas causas de las enfermedades?” ⁽⁴⁾

El principio de antibiosis fue descrito en 1877 cuando Louis Pasteur y Robert Koch observaron que un bacilo en el aire podía inhibir el crecimiento de la bacteria *Bacillus anthracis*. ⁽⁴⁾

En 1880. Ogston. Proporcionó el nombre a la bacteria estafilococo (staphyle= racimo y kokkos= granos) y en 1884, Rosenbach, lo relaciona con la sepsis de las heridas y la osteomielitis. Durante muchos años sufrieron los pacientes las afecciones provocadas por

este germen sin tratamiento específico, que se había adueñado del nosocomio y llevaba al fracaso a más del 50 % de las intervenciones quirúrgica de la época.⁽¹⁾

En 1883. Klebs E. Su descubrimiento más importante fue el bacilo de la Difteria, enfermedad que preocupaba a los médicos de la época por producir cuadros de asfixia en la mayoría de los niños, un año más tarde consiguió cultivarlo. Se destacó por su trabajo sobre la teoría bacteriana de la infección. Trabajó y produjo con éxito la tuberculosis en ganado.⁽²⁾

Klebs, Pasteur y Koch iniciaron el campo de las enfermedades infecciosas, con lo que despertaron el interés sanitario de la época al considerar que toda enfermedad tiene su origen en un agente biológico, permitiendo de este modo la construcción de una etiología de base experimental y como consecuencia, surgió la teoría microbiana de la enfermedad.^{(1) (4)}

Klebs. También llevó a cabo investigaciones sobre la Malaria, el Carbunco y la Sífilis. Presentó mayor interés en las heridas por arma de fuego que presentaban los soldados. Las aportaciones microbiológicas las desarrollo durante la guerra franco-prusiana.^{(1) (4)}



E. Klebs

<https://www.alamy.es/imagenes/edwin-klebs.html>

En 1889. M. Vuillemin, Frances. En el trabajo titulado “Antiboise et simboise”, creó el término antibiosis para describir la lucha entre los seres vivos para lograr la supervivencia. Ward adaptó este término para describir el antagonismo microbiano.^{(1) (4)}

En 1890. Rudolf von Emmerich. (Premio Nobel en 1.901), bacteriólogo alemán aisló una sustancia que podía destruir los gérmenes del cólera y la difteria en un tubo de ensayo. Descubrió la antitoxina del tétanos y junto con el bacteriólogo japonés Shibasaburo Kitasato, informaron que, al inyectar el suero sanguíneo de un animal afectado por el tétanos a otro, se genera inmunidad al receptor.^{(1) (4)}



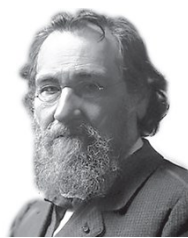
Rudolf von Emmerich

<http://www.zeno.org/Pagel-1901/l/Pa000154>

Friedlander. Aísla la *Klebsiella pneumoniae*.

En 1892. Pfeiffer aísla el *Haemophilus influenzae*.

1892. Mechnikov E. (Premio Nobel en 1.908). Bacteriólogo ruso, editó sus “Lecons sur la pathologie comparée de l’inflammation”. Llamó “Fagocitos” a las células que eran capaces de ingerir pequeños microorganismos y diminutas porciones de sustancias extrañas; “Macrófagos” a las grandes células mononucleares de la sangre y de los tejidos especialmente relacionadas con la ingestión de partículas extrañas y “Micrófagos” a los leucocitos polinucleares de la sangre que eran muy activos en la ingestión de microorganismos. Pensaba que la vacunación se debía a que los microorganismos eran fagocitados por células especiales (teoría celular de la inmunidad). Sin embargo, la escuela alemana representada por Von Behring (Premio Nobel en 1.901, descubridor de las antitoxinas contra el tétanos y la difteria). Ehrlich (Premio Nobel en 1.908) defendían que los individuos vacunados producían sustancias “anticuerpos” contra los microbios. ^{(1) (4)}



Mechnikov E.

<https://www.biografiasyvidas.com/biografia/m/mechnikow.htm>

En 1895. Tiberio V. Observó la acción antibiótica de diferentes extractos de mohos (*Aspergillus*, *Mucor*, *Penicillium*). ⁽¹⁾

En 1897. Ernest Duchesne. Frances. Describe las propiedades antibióticas de la especie *Penicillium*, aunque su trabajo no trascendió en la comunidad científica. ⁽¹⁾

En el **año 1900**, las primeras tres causas de muerte las ocupaban las patologías infecciosas. En los países desarrollados, durante el siglo XX, la disminución de la mortalidad

por enfermedades infecciosas fue aproximadamente de un 90%, esto se vio reflejado en un incremento de la esperanza de vida de casi 30 años. ⁽³⁾

1909. Paul Ehrlich. Alemán (Premio Nobel) considerado el padre de la Quimioterapia fue el investigador pionero en el campo de la terapéutica antibiótica moderna con el desarrollo del antibiótico de corto espectro Salvarsan (preparación de arsénico orgánico) que permitió el tratamiento efectivo de la Sífilis, de la Fiebre recurrente, Tripanosomiasis y otras infecciones por Espiroquetas. También es el autor del descubrimiento del Neosalvarsán conocido durante mucho tiempo como «Ehrlich 914» por tratarse del compuesto número 914. Ehrlich llamaba «balas mágicas» a estos preparados, porque eran los primeros compuestos sintetizados que se usaban en la curación de las enfermedades infecciosas causadas por protozoos y bacterias. ^{(1) (3)}

Sostenía que los individuos vacunados producían sustancias “anticuerpos” contra los microbios.

Compartió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina con el bacteriólogo ruso Mechnikov E, en reconocimiento al trabajo de la química inmunológica. ^{(3) (5)}



Paul Ehrlich

<https://www.biografias y vidas.com/biografia/e/ehrich.htm>

Sir Alexander Fleming. Científico escocés descubridor de la enzima antimicrobiana Lisozima. También fue el primero en observar los efectos antibióticos de la Penicilina obtenidos a partir del hongo *Penicillium chrysogenum*. ⁽³⁾



Alexander Fleming

<https://www.biografiasyvidas.com/monografia/fleming/>

En 1922. Fleming. Descubrió la Lisozima el hecho ocurrió después de que mucosidades, procedentes de un estornudo, cayeron sobre una placa de Petri en la que crecía un cultivo bacteriano y luego de unos días se percató que las bacterias habían sido destruidas en el lugar donde se había depositado el fluido nasal esta sustancia está presente en casi todos los tejidos y en especial en la clara de huevo. ^{(4) (5)}

En 1928. Alexander Fleming mientras estudiaba cultivos de Staphylococcus en el laboratorio de St. Mary's Hospital en Londres, observó que mohos contaminantes del género Penicillium de los cultivos producían lisis bacteriana.

Este producto era muy inestable y además el hongo producía muy poca cantidad por lo que después de unos ensayos terapéuticos y dados la escasa preparación en Bioquímica de Sir Alexander, la penicilina quedó relegada. El mismo año el australiano Florey y el alemán Chain, utilizando el proceso de liofilización consiguieron que esta sustancia se mantuviese estable y activa. ^{(4) (5)}

1934. Domagk Gerhard. Patólogo y bacteriólogo alemán. Descubre las propiedades antimicrobianas del colorante Prontosilyl. En 1939 un grupo de investigadores franceses revelan que sólo una parte de la molécula de colorante rojo era responsable del efecto bacteriostático del nuevo producto, la Sulmanilamida. Obtuvo el premio Nobel por su hallazgo. Fue forzado por el régimen nazi a rehusar el premio, que lo recibió finalmente en 1947. ^{(3) (5) (7)}

Corría el año 1936 cuando el Prontosyl, la primera sulfamida sintetizada, saltaba a la luz pública salvando la vida del hijo del expresidente Franklin Delano Roosevelt. El autor de este avance fue Gerhard Dogmak. ^{(3) (5) (7)}



Gerhard Domagk

http://www.idiomamedico.net/index.php?title=Domagk,_Gerhard_Johannes_Paul

La "Edad de Oro" de los antibióticos comienza en 1941 con la producción de la penicilina a gran escala. ⁽⁸⁾

En 1942. Los mismos investigadores Chain y Florey, desarrollan en Inglaterra un método de purificación de la penicilina que permitió su síntesis y distribución comercial para el resto de la población. No obstante, este país tenía la totalidad de su infraestructura

industrial dedicadas a las necesidades de la guerra. Por tal situación los dos investigadores acudieron a los Estados Unidos a poner en marcha plantas de producción dedicadas exclusivamente a la Penicilina. (5)

Un amplio programa fue desarrollado en los Estados Unidos, sintetizaron 122 millones de unidades de penicilina. El primer ensayo clínico a gran escala fue conducido por la Universidad de Yale y la Clínica Mayo. En la primavera de 1943, 200 pacientes habían sido tratados exitosamente, las fuerzas armadas de los Estados Unidos autorizaron y financiaron de inmediato los ensayos clínicos en heridos de guerra. (5)

Anuncio público. 1944, durante la segunda guerra mundial, sobre la actividad de la penicilina.



Imagen tomada de Galarraga. E. Química Farmacéutica. Tomo 1.htm. Estudio de los Productos Farmacéuticos y sus Propiedades Químicas y Farmacológicas. 2011.

La Penicilina pasó de una producción total de miles de unidades en los primeros años, a más de 200 trillones de unidades (cerca de 150 toneladas), en 1950.

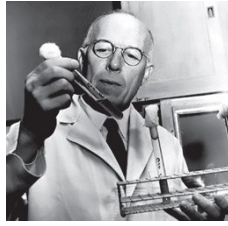
Alexander Fleming, desde que recibió el Premio Nobel de Medicina en el año 1945, advirtió sobre el fenómeno de la resistencia cuando expresó "Llegará un momento en que la penicilina podrá ser comprada por cualquiera en los negocios. Existe el peligro de que un hombre ignorante pueda fácilmente aplicarse una dosis insuficiente de antibiótico y, al exponer a los microbios a una cantidad no letal del medicamento, los haga resistentes". (3)

1939. René Dubos. Bacteriólogo americano, de la Fundación Rockefeller, mientras investigaba los gérmenes del suelo, descubre la bacteria *Bacillus brevis* de la cual obtiene la Tirotricina (antimicrobiano), sin embargo, por ser muy tóxico para el hígado y el riñón, su empleo fue local y limitado.

1940. Woods. Descubre el mecanismo de acción de las sulfamidas. "Edad de oro de la quimioterapia de síntesis".

En 1941. Dubos R. y Hotchkiss R. D. Indicaron que la Tirotricina era una mezcla de dos polipéptidos: la Gramicidina y la Tirocidina. (2) (8)

La Gramicidina se incorporó desde entonces para aplicación tópica en el tratamiento de heridas y úlceras.



R. Dubos

<https://www.buscabiografias.com/biografia/verDetalle//ReneDubos>

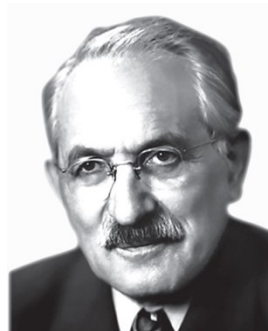
En 1942. Gardner y Chain. Describen el primer compuesto del grupo de los Macrólidos y la Pricomicina a partir de productos metabólicos del *Streptomyces* spp.

En 1943. Investigadores del Columbian Presbyterian Hospital en Nueva York, del tejido dañado de una fractura compuesta de una niña llamada Margaret Tracy, aíslan la cepa *Bacillus subtilis* y obtienen un nuevo producto la Bacitracina que es un antibiótico con gran actividad frente a cocos gram positivos. Actualmente su uso es tópico, en ocasiones asociada a la Neomicina. ⁽⁴⁾

En 1944. Kirby. Estableció la presencia de ciertas enzimas como mecanismo de resistencia del *Staphylococcus aureus* y en 1952 el 75 % de las cepas intrahospitalarias poseían resistencia. ⁽⁴⁾

En 1944. Selman Abraham Waksman. Microbiólogo ucraniano nacionalizado norteamericano, aísla de la garganta de un pollo, cepas de *Streptomyces griseus* y obtiene de sus cultivos una sustancia con propiedades antibióticas, denominada Estreptomicina, con este descubrimiento comienza la era de los aminoglucósidos y es el primer antibiótico con efectividad sobre el *Mycobacterium tuberculosis*; por tal hecho en 1952, se hace acreedor al premio Nobel de Medicina. ^{(1) (4) (5) (7)}

También propuso el término Antibiótico para definir a las sustancias dotadas de actividad antimicrobiana y extraída de estructuras orgánicas vivientes. ^{(2) (5)}



Selmam Waksman

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1952/waksman/facts/>

En 1945 Fleming, Florey y Chain fueron reconocidos con el Premio Nobel de Medicina.

El desarrollo de este maravilloso antibiótico coincidió con la Segunda Guerra Mundial, conflicto bélico que, paradójicamente, aceleró este avance de la ciencia. Aunque las cantidades disponibles para tratamiento eran ínfimas en relación a las necesidades, los ejércitos aliados vieron muy pronto sus enormes beneficios, reflejados más en la reducción del número de enfermedades venéreas que inactivaban temporalmente las tropas, que en un mejor manejo de las heridas. Los alemanes, por su parte, que habían desarrollado las sulfas, seguían confiando en estos quimioterápicos, de los cuales el *Marfanil* era particularmente útil en la gangrena gaseosa, pero pronto se enteraron de la superioridad de la penicilina. ⁽⁴⁾



Fleming



Florey



Chain

<https://laplazuela.net/index.php/el-secreto/12388-fleming-o-florey>

Posteriormente aparecen otros miembros de la familia de los Aminoglucósidos y derivados semisintéticos, a partir de distintos *Streptomyces*, surgió la Neomicina (1949), Tobramicina (1975). En 1957 H. Umezawa y col, en Japón, a partir de *Streptomyces kanamyceticus* aislaron la Kanamicina. ⁽⁹⁾

Más adelante las investigaciones realizadas sobre las micromonosporas en los laboratorios Schering, dan lugar a otros componentes de esta familia. En 1959, se aíslala Paramomicina, un antibiótico con acción frente a *Entamoeba histolytica*. Más tarde se identifican la Aminosidina y la Espectinomina, la Gentamicina (1963), Sisomicina (1978), Fortimicina, Dactimicina. ⁽⁹⁾

Luego se obtienen una serie de aminoglucósidos semisintéticos: Amikacina (1972) Dibekamicina, Sagamicina, Netilmicina (1983), Isepamicina, Trospetomicina, Arbekacina y Kasugamicina. ⁽⁹⁾

En 1945. Giuseppe Brotzu. Rector de la Universidad de Cagliari, al sur de Italia, de una muestra de las aguas de las playas de Cerdeña aísla un nuevo hongo, el *Cephalosporium acremonium*, productor de una sustancia con efectos antibióticos denominada Cefalosporina, cuyos resultados fueron publicados en 1948 en una revista local (*Lavori del Istituto di Igiene di Cagliari*), la cual fue leída por el Dr. Blyth Brook, oficial sanitario de un

puesto de guerra inglés, en Cerdeña, quien ese mismo año, envió una muestra de los cultivos del hongo a Howard Florey. ^{(2) (10)}

En los laboratorios de E.P. Abraham, se aislaron siete sustancias con efecto antibiótico, una de estas sustancias, la cefalosporina P, activa frente a gérmenes gram positivos, las cefalosporinas N, activa frente a gram negativos y por último, la más importante, la cefalosporinas C, activa frente a las penicilinasas producidas por los estaphylococcus. ^{(2) (10)}



Giuseppe Brotzu

<https://www.alamy.es/foto-giuseppe-brotzu-farmacologo-italiano->

En 1945. Duggar Benjamin. Descubre, a partir del cultivo de *Streptomyces aureofaciens*, la primera Tetraciclina, denominada Clorotetraciclina, difundida en 1948. **En 1950. Finlay** y col. Aislan de un cultivo de *Streptomyces rimosus*, la Oxitetraciclina. **En 1952. Minieri y col.** Obtuvieron la Tetraciclina base a partir de cepas de *Streptomyces alboniger* o *texasi* nuevos compuestos semisintéticos, Democlociclina, (1957) Metaciclina, (1961) Doxiciclina, (1966) Minociclina, (1972) y Limeciclina, **(1976)**. ^{(2) (10)}

Los más recientes y potentes componentes de esta familia, las Gliciliclinas, cuyo representante es la Tigeciclina, aprobada en el 2005, considerada la Tetraciclina de tercera generación. ⁹



Duggar Benjamin

<https://www.apsnet.org/members/leadership/history/>

En 1947. Ehrlich J y P. Burkholder. Aislaron el Cloranfenicol a partir de cepas de *Streptomyces venezuelae* en tierras venezolanas. **En 1950 Rich y col.** Publicaron el primer

caso de anemia aplásica, de las diversas discrasias sanguíneas graves descritas en esa misma década. En **1952 Cutler y col.** Reemplazaron el grupo nitro por un grupo sulfometil y sintetizaron un derivado del cloranfenicol, el Tianfenicol. ⁽⁹⁾

En 1947, un grupo de investigadores británicos obtuvieron del *Bacillus aerosporus* una sustancia a la que denominaron Aerosporina. En el mismo año dos grupos de investigadores norteamericanos a partir del mismo microorganismo, aunque llamado *Bacillus polymyxa*, crean 5 tipos de Polimixinas, sin embargo, solo la Polimixina B y E han tenido uso clínico.

En 1950, Y. Koyama y col. aislan del *Bacillus colistinus*, la Colistina que es equivalente a la Polimixina E. ⁽⁹⁾

En 1952, H. Wallick y cols. Aíslan del *Streptomyces spheroides*, la Novobiocina en un principio llamada Catomicina. En 1955, L. Smith y col. describieron un antibiótico al que llamaron Estreptonivicina o Albamicina obtenido del *Streptomyces niveus*. Una vez que se supo que ambos eran el mismo preparado (M. Finland, 1956) se eligió el nombre común de Novobiocina. ⁽⁹⁾

En 1952, un misionero radicado en Borneo envió a E. C. Kornfield de Laboratorios Eli Lilly, una muestra de suelo de la que se aísla al *Streptomyces orientalis*. Este germen se identificó como productor de una sustancia denominada “compuesto 05865” con propiedades antibióticas contra gérmenes gram-positivos especialmente el estafilococo resistente a penicilina. La purificación de la sustancia llevó a lo que se conoce como vancomicina derivado de la palabra en inglés vanquish que significa “vencer” ⁽⁹⁾

En 1952, McGuier y col. Aíslan de una cepa de *Streptomyces erythreus*, proveniente de una muestra de tierra recolectada en el archipiélago de las Filipinas, la Loticina, luego denominada Eritromicina A, así constituye el inicio de los Macrolidos. ⁽⁹⁾

Posteriormente, a partir de diferentes *Streptomyces* fueron apareciendo otros componentes como: Oleandomicina, Espiramicina, Kitamicina, Leucomicina, Josamicina, Midecamicina, Carbomicina, así como algunos derivados semisintéticos de la Eritromicina: Roxitromicina, Azitromicina, Claritromicina, Miocamicina, Fluritromicina. ⁽⁹⁾

La Espiramicina fue aislada en 1951, a partir de la bacteria *Streptomyces ambofaciens* de una muestra de suelo en el Norte de Francia, descrita formalmente por Pinnert-Sindico en 1954. En 1958 se probó su eficacia contra el *Toxoplasma gondii*, en ratones infectados experimentalmente. En 1968 se sugirió el uso de la Espiramicina para el tratamiento de la Toxoplasmosis Congénita en mujeres embarazadas. ⁽⁹⁾

Los científicos de la empresa Chugai Pharmaceuticals descubren un derivado de la Eritromicina, un agonista de motilina llamado Mitemcina, con marcada actividad procinética (similar a la Eritromicina) pero sin propiedades antimicrobianas.

La Claritromicina, fue descubierta por científicos de la compañía farmacéutica japonesa Taisho Pharmaceutical en la década de los 70. En 1981, aparece la Azitromicina, se la comercializa 1986. ⁽⁹⁾

En 1953. A partir de una muestra de suelo, fue aislado un nuevo *Streptomyces* (*graminofaciens*), que produce un grupo de sustancias antibióticas, denominados Estreptograminas: Micamicina, Pristinamicina, Vernamicina y Virginamicina. Uno de ellos la Pristinamicina (derivado de *Streptomyces pristinaespiralis*) ha sido utilizada en Europa desde los años 70 en el tratamiento de infecciones por gram positivos. Recientemente se ha comercializado un análogo de la Pristinamicina, la Quinupristina/ Dalfopristina, con buena actividad frente a *Staphylococcus spp* y *Enterococcus* resistentes a Vancomicina. Fue aprobado por la FDA en 1999. ⁽⁹⁾

En 1957, Rollinson y Batchelor. Investigadores de los laboratorios Beechan, identifican el núcleo de las penicilinas, el ácido 6-amino- penicilánico, lo que favoreció su desarrollo, pues con este descubrimiento aparecen los derivados semisintéticos de las penicilinas a partir de la adición, a este núcleo, de distintas cadenas laterales. ⁽⁹⁾

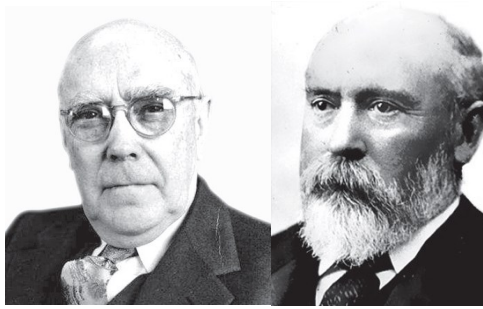
En 1957, Shechan y col. Sintetizaron la Fenoximetilpenicilina y Fenoxietilpenicilina con la propiedad de ser ácido resistente, que permite su uso por vía oral.

En 1957, P. Sensi y cols. Obtienen la Rifampicina a partir de *Streptomyces mediterranei*, procedentes de una muestra de tierra del sur de Francia, denominadas Rifamicinas y se clasificaron como A, B, C, D y E, siendo la B la más potente. De esta sustancia y por la incorporación de diversos radicales, se consiguieron las Rifamicinas semisintéticas. La existencia de una larga cadena, en forma de puente o de asa, hizo que también se llamaran Ansamicinas. ⁽⁹⁾

En 1958. Se crea la Meticilina, primera Penicilina antiestafilocócica, en un momento en que el *Staphylococcus aureus* se había adueñado de la sepsis intrahospitalaria y la resistencia a la penicilina superaba el 50%.

En 1960. Es identificado el núcleo de las Cefalosporinas, el ácido 7 amino cefalosporánico, lo cual favoreció el desarrollo de las cefalosporinas semisintéticas. ⁽⁹⁾

Las Cefalosporinas fueron desarrolladas como drogas por la Escuela de Patología de la Universidad de Oxford bajo la dirección de “Sir William Dunn” y difundidas por Eli Lilly. ⁽⁵⁾



William Dunn

Eli Lilly

https://www.wikiwand.com/en/Sir_William_Dunn,_1st_Baronet.

En 1960, Pollock acuñó el término "betalactamasa".

En 1961. Otro avance importante, fue la aparición de la primera Aminopenicilina, la Ampicilina, con amplio espectro, que incluye los bacilos gram negativos, pero sin actividad frente a Pseudomona. En 1963 se sintetizó en laboratorios Beecham (aunque reclamada su patente por Bristol-Myers Squibb) una molécula más estable de ampicilina: el trihidrato de ampicilina.

En 1962, Mason y col. Aíslan de tierras de Lincons en Nebraska, el *Streptomyces lincolnensis*, (*clincolnensis*) del cual obtienen la Lincomicina. En 1966, Magerlie y col, modifican esta sustancia y obtienen un derivado semisintético denominado Clindamicina. Se encuentra en estudio otro derivado semisintético de la lincomicina, la Pirlimicina.

En 1962. De una cepa de *Fusidium coccineum* se obtiene el ácido Fusídico, un antibiótico con espectro corto, efectivo frente a *Staphylococcus* resistentes a la Penicilina.

En 1962, Lescher George y col. En plena síntesis de la Cloroquina, descubren, de forma fortuita, la primera 4-quinolona, denominándola Acido Nalidixico. ⁽⁹⁾



George Lescher

<https://www.slideshare.net/coniconstanzaaaa/antibiticos-4-67097275>

En la historia de las Quinolonas se pueden establecer varias etapas:

Desde 1962 a 1969: el ácido Nalidíxico, el Oxolínico y el Piromídico.

Desde 1970 a 1977: Cinoxacino, Rosoxacino, Flumequino y ácido Pipemídico.

Desde 1978 y 1985, aparecen las Quinolonas fluoradas: Norfloxacin, Enoxacin, Ofloxacin, Pefloxacin, Ciprofloxacino y Lomefloxacino.

Desde 1986 a 1990: Flerofloxacin, Tosufloxacin o Esparfloxacin y los más recientes, como Trovafloxacin y Clinafloxacino, con un futuro de extraordinarias esperanzas.

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

En los últimos tres años han sido aprobadas seis nuevas Quinolonas: Moxifloxacin, Gatifloxacin, Clinafloxacino, Trovafloxacin, Sitafloxacin y Gemifloxacin, conocidas como quinolonas de cuarta generación, las cuales incluyen en su espectro los gérmenes anaerobios.

Por último, se encuentran en estudio, pendientes de aprobación por la FDA, Pazufloxacin y Balofloxacin, con una importante acción sobre las Micobacterias (*M. Tuberculosis*, *M. Kansasi* y *M. Fortuitum*).

En 1964. Nayler y Smith. Descubren la Amoxicilina, comercializada en 1972, con importantes ventajas farmacocinéticas.

En 1964. Aparece el primer representante del grupo de las Cefalosporinas, la Cefalotina.

En 1964. Aparecen las Carboxipenicilinas, también en un momento ideal, pues las *Pseudomonas* ocupaban las salas de quemados y de los pacientes inmunodeprimidos.

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

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

Cuatro años más tarde, Kirby estableció la presencia de estas enzimas como mecanismo de resistencia del *Staphylococcus aureus*. En 1952, el 75 % de las cepas intrahospitalarias poseían resistencia por esta vía.

Durante algunos años los investigadores buscaron sustancias que fueran capaces de inhibir estas enzimas inactivadoras de antibióticos.

Una serie de compuestos provenientes de cepas de *Streptomyces olivaceus*, llamados ácidos Olivánicos, fueron encontrados con dichas propiedades, sin embargo, su rápido metabolismo no permitió su amplia utilización.

En 1965. Datta. Descubrió que las betalactamasas son mediadas por plásmide.

En 1966. En Estados Unidos. Se obtiene la Fosfomicina de una cepa de *Streptomyces fradiae*, procedente de una muestra del suelo de Alicante. Posteriormente, se ha aislado del *Streptomyces Viridochromogenes* y de *Streptomyces wedmorensis*.

En 1970, Bushby y Hitchings. Sintetizan el Trimetoprim, que es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, diseñado para potenciar la actividad de las Sulfamidas mediante la inhibición secuencial de la síntesis del ácido fólico. ⁽⁵⁾ ⁽²⁰⁾

En 1973. Es descubierto otro grupo de sustancias con potente acción inhibitoria sobre las betalactamasas; obtenidas a partir de cepas de *Streptomyces clavuligerus*, llamadas Clavamas; con estructura betalactámica, escasa actividad antibacteriana y amplio espectro antienzimático, sin embargo, su rápida metabolización no permitió su amplia utilización. ⁽⁵⁾ ⁽²⁰⁾

En 1976. Brown y col. Determinan la estructura bioquímica de las Clavamas y sus propiedades microbiológicas; aparece así el primer inhibidor de betalactamasas, el Ácido Clavulánico. Posteriormente aparecen compuestos semisintéticos derivados del ácido penicilánico, con excelente actividad inhibitoria de betalactamasas, el Sulbactam y Tazobactam.

En la década del 70. Surgen las Cefalosporinas de segunda generación, incluidas en este grupo las Cefamicinas (Cefoxitina, Cefotetan, Cefmetazol), obtenidas a partir de 8 especies de *Streptomyces*, cuya diferencia química con las cefalosporinas es la presencia de un grupo alfa-metoxi en la posición 7. ⁽⁵⁾ ⁽²⁰⁾

Las Cefamicinas se distinguen de las cefalosporinas por su origen, ya que derivan de los cultivos de *Streptomyces*, aunque muchos autores las incluyen dentro de las Cefalosporinas por su estrecha relación química.

M.H. McLormick y cols. En las tierras del interior de Borneo, aíslan el *Streptomyces orientalis* (ahora *Nocardia orientalis*) descubren Vancomicina. El nombre deriva de la palabra inglesa vanquish que significa vencer. Tanta fue la necesidad de este fármaco que se empleó inmediatamente, aunque la estructura química completa se conoció en 1978. Luego surge la Teicoplanina, la Daptomicina, la Dalbavancina, Telavancina, Oritavancina. ⁽⁹⁾ ⁽¹⁰⁾

En 1976. Se descubre los Carbapenémicos, a partir de una nueva especie de *Streptomyces catleya*. ⁽⁹⁾ ⁽¹⁰⁾

En 1978. Schonberg Albert y Col. Descubren la molécula Tienamicina, que tiene gran semejanza con los Betalactámicos. Por su gran inestabilidad fisicoquímica, este producto no pudo ser utilizado clínicamente.

Leanza y col. Obtienen una molécula más estable, sintetizan el N-formidoiltienamicina, conocido como Imipenem, congénere sintético de la Tienamicina natural.

La Tienamicina es inactivada, por una enzima renal, denominada Deshidropeptidasa la cual actúa como una verdadera betalactamasa, dando lugar a un metabolito, que destruye el anillo de la Tienamicina e incluso provoca necrosis tubular aguda, por lo que debe asociarse a un inhibidor de ésta, la Cilastatina.

Posteriormente, aparece otro componente sintético de esta familia, el Meropenem, con mayor resistencia a las betalactamasas que el Imipenem. Luego asoman en el mercado otros Carbapenémicos y Sulfopenémicos como; Biapenem, Panipenem, Faropenem, Sulopenem, Ritipenem, Sanfetrinem y Ertapenem, este último aprobado por la FDA en 2001.

En la década de los 80. Aparece la familia más potente de las Penicilinas, las Ureidopenicilinas (Piperacilina), con espectro amplio y potente sobre bacilos gramnegativos que incluye la Pseudomona aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y gérmenes anaerobios. ⁽⁷⁾

En la década del 80. Asoman las cefalosporinas de Tercera generación, cuyo primer componente fue el Cefotaxima. Por último, aparecen las cefalosporinas de Cuarta generación, el Cefepime y el Cefpirome. ⁽⁷⁾

En épocas reciente aparecen la Cefalosporinas de quinta generación, la Ceftarolina, Ceftobiprol. ⁽⁷⁾

A principios de los años 80. R. Sykes y cols. Descubren los Monobactamicos. La primera sustancia de este grupo fue hallada en una muestra de tierra de un pinar al sur de New Jersey, donde se aisló una cepa de Chomobacteriumviolaceum, la cual producía una molécula betalactámica, con escasa actividad antimicrobiana. ⁽⁷⁾

Más tarde, usando su núcleo monocíclico (ácido 3-ami-nomonobactámico) sintetizado químicamente, le adicionan diversos radicales, y obtiene más de un millar de derivados semisintéticos y sintéticos con similares propiedades biológicas. Dentro de este grupo, por sus características farmacocinéticas, fue seleccionado el Aztreonam como el primer monobactámico para la utilización clínica.

Después aparecen otros productos dentro de esta familia: Carumonam, Tigemonam, Oximonam, Gloximonam, Pirazonam, que ya comienzan a ser introducidos en el mercado por su actividad esencialmente contra gérmenes gramnegativos.

La Amoxicilina fue aprobada por primera vez en 1987.

En 1984. Se introdujo el Ácido Clavulánico, el primer agente bloqueador de las betalactamasas.

También aparece la familia más potente de las penicilinas, las Ureidopenicilinas, llamadas de 5ta generación, con un amplio y potente espectro sobre bacilos Gram negativos, incluida la Pseudomona aeruginosa, Klebsiella y gérmenes anaerobios. ^{(4) (9)}

En 1987. Se desarrollan las Oxazolidinonas, por los laboratorios El du Pontal, que sintetiza dos moléculas bicíclicas, el DuP-721 y el DuP-105, que fueron abandonadas por problemas de toxicidad y farmacocinética experimental. A principios de 1990, los laboratorios Pharmacia-Upjohn sintetizaron dos derivados exentos de toxicidad, con estructura tricíclica, denominados Eperezolid (PNU-1005929) y Linezolid (PNU-100766), este último ha sido comercializado. Otros compuestos como la Ranbezolida se encuentran en estudio.^{(4) (9)}

Capítulo II

La infección a través del tiempo

Hace algunos años, los expertos en enfermedades infecciosas aseveraron que la lucha contra las infecciones había sido superada, basados en los avances sanitarios, el incremento del consumo de agua potable, las mejores condiciones de vida, programas de vacunación, desarrollo de antimicrobianos y talvez, al hecho de haberse erradicado la viruela en el mundo. ⁽¹¹⁾

Sin embargo, después de 80 años de tratamiento con antimicrobianos, las enfermedades infecciosas siguen con nosotros y son la causa directa de la mayoría de las muertes que se producen en el mundo. De los 53 millones de fallecimientos promedio anual se calcula que alrededor de 16 millones son debido a enfermedades infecciosas. ⁽¹¹⁾

Las infecciones respiratorias se mantienen entre las diez primeras causas de muerte de los países desarrollados.

Las epidemias de cólera, peste e influenza son cada vez más extensas; los casos de tuberculosis se mantienen en ascenso, al igual que los de la “peste del siglo XX”, el SIDA, aun sin tratamiento. ⁽¹¹⁾

Los seres humanos han modificado la tierra de tal manera, que cada vez es más fácil para los gérmenes desplazarse e instalarse en poblaciones vulnerables.

Varios son los factores que han influido desde los cambios climatoecológicos, socioeconómicos y migratorios.

Hoy, se sabe que el concepto de que los microorganismos son la causa aislada de las infecciones es inadecuado e incompleto, debido a que se ignora el medio circundante, la influencia de quienes los reciben, y los factores social y físico. ⁽¹¹⁾

-Según los expertos del Instituto de Medicina de Washington, D.C., los factores que han favorecido esta explosión infecciosa mundial han sido:

- -El incremento del tráfico internacional de personas.
- -La interrupción en la continuidad de las medidas de salud pública.
- -La vigilancia incompleta como factor que favorece la reaparición de muchas enfermedades.
- -El aumento de la resistencia antibiótica
- -El desarrollo de la urbanización, este factor, sin que se cuente con un crecimiento sanitario en correspondencia, ha sido según el United National Center for Human Settlements, de Nairobi, Kenya el responsable del resurgimiento del cólera y la peste bubónica. ⁽¹¹⁾

Enfermedades emergentes

La década de los años 80, del siglo XX, sobresalió por los grandes avances de la antibioticoterapia, reflejados en el surgimiento de nuevas y potentes drogas, como las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, las Fluorquinolonas, los Carbapenémicos, Linesolid, Monobactámicos, y también por la aparición de más de 30 nuevos gérmenes desconocidos, que provoca enfermedades, varias que permanecen 30 años después, sin tratamiento específico para combatirlos. ^{(11) (12)}

SIDA por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En 2014 aproximadamente 36,9 millones de personas vivían con VIH y causó 1,2 millones de muertes. La mayoría de los infectados viven en el África subsahariana. ⁽¹¹⁾

El sida fue reconocido por primera vez por los Centros para el Control y Prevención de enfermedades de los Estados Unidos en 1981 y su causa (infección por VIH) se identificó a principios de dicha década. ^{(11) (12)}

Entre su descubrimiento y el 2014 el SIDA ha causado un estimado de 39 millones de muertes en todo el mundo.

El VIH/ SIDA se considera una pandemia: un brote de enfermedad presente en un área grande y con propagación activa. Los estudios genéticos, han determinado que el VIH es una mutación del VIS que se transmitió a los humanos entre 1910 y 1930, en el centro-oeste de África. ^{(11) (13)}

Fiebre de Ébola o fiebre hemorrágica del Ébolam. La enfermedad es causada por cualquiera de las cinco especies de virus ébola: *Bundibugyo ebolavirus* (BDBV), *Reston ebolavirus* (RESTV), *Sudan ebolavirus* (SUDV), *Tai Forest ebolavirus* (TAFV) y *Zaire ebolavirus* (ZEBOV). La tasa de mortalidad varía del 50% al 90%.⁽¹¹⁾

La infección por el virus del ébola fue identificada por primera vez en Sudán y en el Congo. La enfermedad aparece normalmente en brotes en las regiones tropicales del África subsahariana. ⁽¹¹⁾

En 1976, se detecta el virus y 2013 la Organización Mundial de la Salud reportó 1716 casos. Hasta 2014 los brotes de ébola afectaban a regiones concretas de África. Sin embargo a partir de la epidemia de 2014 originada en África Occidental, se han producido contagios en otros continentes. ^{(11) (14)}

Fiebre de Lassa (conocida erróneamente como **fiebre mediterránea familiar**) es una fiebre hemorrágica causada por el Lassa virus, perteneciente a la familia Arenaviridae. La enfermedad es endémica en los animales roedores que habitan en algunas zonas de África Occidental. Se transmite a los humanos a través del contacto con *Mastomys natalensis* u

objetos domésticos que resulten ser contaminados por los excrementos de *Mastomys natalensis* (zoonosis).⁽¹¹⁾

La enfermedad también puede transmitirse entre personas, incluso en entornos de laboratorio, especialmente en hospitales donde no se toman medidas adecuadas de control de la infección. Casi siempre a través del contacto directo con sangre u otros líquidos corporales de los pacientes.⁽¹¹⁾

Ehrlichiosis, es una infección bacteriana de transmitidas por garrapatas, causada por bacterias de la familia *Anaplasmataceae*, géneros *Ehrlichia* y la *Anaplasma*. Estas bacterias obligadas intracelulares infectan y matan los glóbulos blancos. La incidencia media anual reportada es del orden de 2,3 casos por millón de personas.^{(11) (15)}

Enfermedad de Lyme o borreliosis de Lyme, es un proceso infeccioso causado por distintas especies de espiroquetas del género *Borrelia*: *B. burgdorferi*, *Borrelia afzelii* y *Borrelia garinii*. Son transmitidas al ser humano por distintas especies de garrapatas; en Europa, principalmente por Ixodes ricinus y en menor proporción por I. persulcatus, y en Norteamérica por I. scapularis.^{(11) (15)}

Es una zoonosis, ya que se transmite de forma natural al ser humano desde los animales que actúan como reservorio de la espiroqueta, principalmente roedores salvajes y cérvidos.

Es la enfermedad transmitida por garrapatas más prevalente en Estados Unidos y Europa. En el ser humano puede afectar a la piel, el sistema nervioso, el sistema músculo esquelético y el corazón.^{(11) (16)}

Enfermedad de los legionarios o legionelosis, es una enfermedad infecciosa provocada por una bacteria gram negativa aeróbica, del género *Legionella*.⁽¹¹⁾

La infección puede manifestarse de dos formas distintas:

-**Fiebre de Pontiac**, que es la forma más leve de infección y cursa benévolamente.⁽¹¹⁾

-**Enfermedad del Legionario**, nombre de la enfermedad y forma más severa de infección, que cursa con neumonía atípica y fiebre muy alta.⁽¹¹⁾

Un 90% de los casos de legionelosis es causada por *Legionella pneumophila*. La epidemia normalmente aparece en el verano o a principios de otoño, pero los casos pueden suceder a lo largo de todo el año.⁽¹¹⁾

Algunos infectados pueden tener síntomas leves o asintomáticos. Alrededor de un 5% a un 30% de las personas que sufren la legionelosis fallecen, especialmente si se han retrasado los tratamientos antibióticos. Se considera que de 8.000 a 18.000 personas sufren la legionelosis en los EE. UU, cada año.⁽¹¹⁾

Fiebre hemorrágica argentina, localmente denominada mal de los rastrojos o mal de Junín, es una enfermedad viral zoonótica, que produce fiebre hemorrágica viral, endémica en Argentina.⁽¹¹⁾

Es causada por el Junin virus transmitido por medio de una especie de roedor, la laucha del maíz o ratón maicero (Calomys musculinus) el cual es su vector natural. Este estado no dura más de 20 días. Sin tratamiento, la mortalidad alcanza el 30 %.⁽¹¹⁾

Fiebre hemorrágica boliviana, o tifus negro, es una fiebre hemorrágica viral y una enfermedad infecciosa zoonótica de Bolivia. Identificada en 1959. Es causado por el virus Machupo, un virus de simple hebra negativa de ARN de la familia de las Arenaviridae.⁽¹¹⁾

La infección viral tiene un comienzo lento, con fiebre, malestar, jaqueca y dolor muscular y articular. Petequia en la parte superior del cuerpo y sangrados por nariz y flemones se observan con el progreso de la enfermedad; y en la fase hemorrágica, usualmente dentro de los siete días del comienzo. La tasa de mortalidad es estimada del 5 a 30 %.^{(11) (15)}

El vector es el Calomys callosus, un roedor nativo del norte de Bolivia. Los ratones infectados son asintomáticos y expelen virus en sus excretas, infectándose de ellas los humanos. La evidencia de transmisión persona-persona del virus Machupo existe, pero es muy raro.^{(11) (15)}

Una vacuna que se está desarrollando para el virus genéticamente vinculado virus Junín, que causa la fiebre hemorrágica argentina, ha mostrado evidencia de reactividad cruzada al virus Machupo y puede ser una efectiva profilaxis para las poblaciones en alto riesgo de infección.^{(11) (17)}

Fiebre hemorrágica venezolana, es una enfermedad zoonótica causada por el virus Guanarito, identificada por primera vez en 1989, que causa fiebre y malestar seguido por manifestaciones hemorrágicas, convulsiones, leucopenia y trombocitopenia. Resulta una enfermedad fatal en un 30% de los casos.⁽¹¹⁾

Síndrome pulmonar por Hantavirus, es una enfermedad infecciosa causada por distintos virus del género Hantavirus, familia Bunyaviridae. La enfermedad es mortal en una alta proporción de casos. La enfermedad se contagia a humanos a través de roedores, se han producido casos en diferentes países de América: Canadá, Estados Unidos, Argentina, Brasil, Chile, Uruguay, Paraguay y Panamá. Los roedores silvestres eliminan los virus a través de la saliva, la orina y las heces.^{(11) (18)}

Síndrome de shock tóxico, es un trastorno poco frecuente provocado por una toxina bacteriana. Posee consecuencias fatales, y puede reaparecer en aquellas personas que sobreviven. Como posible causa existen diferentes bacterias, según el caso. Entre las más comunes, se encuentran el Staphylococcus aureus y Streptococcus pyogenes.^{(11) (19)}

Úlcera péptica por Helicobacter pylori, esta bacteria fue redescubierta en 1979 por el patólogo australiano Robin Warren, quien en investigaciones posteriores (a partir de 1981), junto a Barry Marshall, aisló este microorganismo de las mucosas de estómagos humanos y fue el primero que consiguió cultivarla. En el trabajo original, Warren y Marshall

afirmaron que muchas de las úlceras gástricas eran causadas por la colonización del estómago por esta bacteria, y no por estrés o comida picante, como se sostenía hasta entonces. ^{(11) (20)}

El cáncer gástrico y el linfoma MALT (linfoma del tejido linfoide asociado a mucosa) han sido relacionados con *H. pylori*, por lo que esta bacteria ha sido clasificada dentro del grupo I de carcinógenos por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer, asociado a una incidencia nueve veces mayor de cáncer gástrico. Mientras que la asociación de estas enfermedades con *H. pylori* está apoyada por sospechas razonables, no está totalmente claro que haya una relación causal involucrada. ⁽²⁰⁾

Eritema infeccioso o megaloeritema o 5º enfermedad, es una enfermedad infecciosa producida por el virus de DNA Parvovirus B19, de la Familia Parvoviridae. Se diagnostica por las características del exantema. Solo en casos específicos se utiliza la IgM específica, que aparece con rapidez y persiste 6 a 8 semanas. ⁽¹¹⁾

Cryptosporidiasis o cripto, se la identifico en 1976, https://www.translatoruser-int.com/translate?&to=es&csId=3bf91fb8-2e74-4d24-8cc1-847e0e9ae4c4&usId=08ea3cf0-0661-4f43-8acd-0522f04002e3&dl=es&ac=true&dt=2019%2f4%2f18%2023%3a53&h=dVAxCCU2XYVhh6B3Yi58mCBCNY_8Bn71&a=https%3a%2f%2fen.wikipedia.org%2fwiki%2fCryptosporidiosis%23cite_note-cdc-1 es una enfermedad parasitaria causada por *Cryptosporidium*, un género de parásitos protozoos en el *phylum Apicomplexa*. ⁽²¹⁾

Afecta el intestino delgado distal y puede afectar el tracto respiratorio o ambos, inmunocompetentes, e inmunocomprometido (VIH/SIDA o trastornos autoinmunes). Ocasiona diarrea acuosa con o sin tos inexplicable. ^{(11) (20)}

Hepatitis, es una enfermedad inflamatoria que afecta al hígado. Su causa puede ser infecciosa (viral, bacteriana), inmunitaria (por autoanticuerpos, hepatitis autoinmune) o tóxica (alcohol, sustancia tóxicas o fármacos). También es considerada, dependiendo de su etiología, una enfermedad de transmisión sexual. ⁽¹¹⁾

Hay virus específicos para la hepatitis (*virus hepatotropos*), es decir, aquellos que solo provocan hepatitis. Existen muchos virus: A, B, C, D, E, F y G. Los más importantes son los virus A, B, y C; en menor medida, el D y el E, en cambio los F y G son los últimos descritos y los menos estudiados. Otros virus no específicos son: Virus de *Epstein-Barr* (EVE): causante de la mononucleosis infecciosa y de amigdalitis. *Citomegalovirus* (CMV): tiene tropismo hepático. ⁽¹¹⁾

Hoy se calcula que existen 400 millones de pacientes con hepatitis crónica provocada por el virus B, 20 millones asociado al virus D. ^{(11) (21)}

El virus C, identificado en 1989 en Atlanta y considerado hoy como el causante de una epidemia mundial (170 millones de infectados), el cual presenta una marcada tendencia a la cronicidad que conduce al 80 % a un cuadro de hepatitis crónica, y varios evolucionan hacia la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular. ^{(11) (21)}

Diarrea por E. coli 0157 H7, es una bacteria que normalmente habita en los intestinos de seres humanos y animales. Aun cuando la mayoría de estas bacterias son inofensivas, muchas de ellas producen toxinas que causan enfermedades. Algunas cepas incluyendo *E. coli* 0157:H7 producen las toxinas Shiga. Que produce diarrea y severos daños renales. ⁽¹¹⁾

Diarrea por rotavirus, es la causa más común de diarrea grave en niños de hasta 5 años y neonatos de distintas especies de mamíferos. Es uno de los varios virus que a menudo causan las infecciones gastrointestinales. Es un género de virus ARN bicatenario de la familia *Reoviridae*. ⁽¹¹⁾

En humanos, la gran mayoría de los infantes menores de 5 años de edad han sido infectados por el rotavirus al menos una vez.

Hay 8 grupos, denominadas: A, B, C, D, E, F, G y H. El rotavirus A, el más común, causa más del 90 % de las infecciones en humanos y animales. El virus se transmite por vía fecal-oral. Infecta y daña las células que recubren el intestino delgado. ^{(11) (21)}

La forma eficaz de prevenir la infección por rotavirus es mediante la vacunación. ^{(11) (21)}

Síndrome respiratorio agudo severo o grave, es una neumonía atípica apareció por primera vez en el 2002 en China. Se propagó a las vecinas Hong Kong y Vietnam y luego a otros países a través de viajes por medio aéreo o terrestre de personas infectadas. La enfermedad ha tenido una tasa promedio de mortalidad global cercana a un 13%. En el 2003, el investigador de Harvard Henry Niman actualizó la tasa de mortalidad a un 18.2% para Canadá y Hong Kong. ⁽¹¹⁾

Si bien en marzo de 2003 algunos científicos clasificaron al SARS como un *paramixovirus*, y luego la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los laboratorios clasificaron a este virus como SARS Co-V. ⁽¹¹⁾

Neumonía por metapneumovirus, en el año 2001 se identificó en Holanda este nuevo virus que afecta fundamentalmente a los niños; se ha determinado que es, después del *sincitial respiratorio*, el segundo virus causante de ingreso por infecciones respiratorias. ^{(11) (21)}

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

Enfermedades reemergentes

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

Tuberculosis, hoy infecta a un tercio de la población mundial, de los cuales 10 millones enferman y 3 millones fallecen anualmente. ⁽¹¹⁾

Cólera, después de la sexta pandemia de cólera, ocurrida en 1923, reaparece en 1961 en las islas Célebes, que da comienzo a la séptima pandemia mundial, que se extendió a América, reportándose en este continente al cierre de 1996, 1.353 506 casos, de los cuales fallecieron 11. 489. ⁽¹¹⁾

Dengue, por su parte, en la década de 1980-1990, ocurre un incremento de la transmisión del dengue en América, con un registro de 1. 140. 750 casos. En Cuba, la epidemia de dengue hemorrágico, en 1981, produjo 344.203 casos con 158 fallecidos. En un segundo brote de dengue hemorrágico en Venezuela, de 1989 a 1994 fueron notificados 5.990 casos con 70 defunciones. ⁽¹¹⁾

Fiebre amarilla o vómito negro o plaga americana, ha reaparecido muy ligada a los fenómenos de deforestación. Es una enfermedad infecciosa zoonótica viral aguda causada por el virus de la fiebre amarilla transmitida por mosquitos de los géneros *Aedes* y *Haemagogus*. Es endémica en áreas subtropicales y tropicales de Sudamérica y África. Su presentación clínica es variada, fluctuando desde una enfermedad febril leve y autolimitada (lo más frecuente) hasta una enfermedad hemorrágica y hepática grave (50% de letalidad). La palabra *amarillo* del nombre se refiere a los signos de ictericia que afecta a los pacientes enfermos severamente. Existe una vacuna efectiva pero no se conoce cura por lo que cuando personas no vacunadas la contraen solo se les puede proporcionar tratamiento sintomático.

⁽¹¹⁾ ⁽²¹⁾ ⁽²³⁾

Peste, Un azote de la antigüedad que después de una prolongada latencia, reapareció en los años 95 a 96 afectando de forma alarmante en la India y Perú. Es una enfermedad infecto contagiosa que afecta tanto a animales como a humanos. Causada por la bacteria *Yersinia pestis*. Generalmente se transmite por picadura de pulgas infectadas procedentes de roedores, originando bubones en inglés y axilas, cuadro clínico conocido como peste bubónica. Si la transmisión tiene lugar por vía respiratoria, se produce una forma particular de la enfermedad conocida con el nombre de peste neumónica. A la gran epidemia de peste que afectó a Europa a mediados del siglo XIV se la denomina en ocasiones como peste negra.

⁽¹¹⁾

Leptospirosis o enfermedad de Weil o ictericia de Weill, es una enfermedad zoonótica bacteriana. Corresponde a una enfermedad febril producida por la *leptospira interrogans*, una bacteria del orden Spirochaetales, de la familia Leptospiraceae, que afecta

a humanos y un amplio rango de animales, incluyendo a mamíferos, aves, anfibios, y reptiles. Los principales síntomas en la mayoría de los casos son fiebre, cefalea, dolores musculares, articulares y óseos, ictericia, insuficiencia renal, hemorragias y afectación de las meninges. La leptospira fue observada por primera vez en 1907 en una laminilla de una autopsia de tejido renal.⁽¹¹⁾

Rabia, es una enfermedad zoonótica viral, de tipo aguda e infecciosa. Causada por un *Rhabdoviridae* que ataca el sistema nervioso central, cursa con encefalitis con una letalidad cercana al 100 %.⁽²⁴⁾

El virus de la rabia pertenece a la familia Rhabdoviridae, género Lyssavirus tipo 1, tiene forma de bala o bastoncillo. Este virus consta de una sola cadena de ARN. Su envoltura está constituida por una capa de lípidos cuya superficie contiene cinco proteínas estructurales: la G (glico proteína) que alterna con proteínas M1 y M2 (proteína matriz); en la nucleocápside se encuentran las proteínas N (nucleoproteína), NS (nucleocápside) y L (transcriptasa). La glicoproteína es el mayor componente antigénico, responsable de la formación de anticuerpos neutralizantes que son los que confieren inmunidad.⁽²⁴⁾

La rabia es un padecimiento de distribución universal, a excepción de Australia, que afecta tanto a animales domésticos como salvajes. En países menos industrializados, la exposición a animales domésticos (perro y gato) constituyen la mayor fuente de la rabia humana, a diferencia de países como Estados Unidos en donde los animales salvajes (incluyendo murciélagos) constituyen el reservorio de rabia más importante. El virus comienza a excretarse en el animal infectado a partir de cinco días antes de las manifestaciones clínicas.⁽²⁴⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) maneja datos que corroboran que, en algunos países de Asia y África, 55.000 muertes al año, de las cuales la mayoría son personas menores de 15 años de edad. Se estima que la rabia causa 31.000 muertes al año en Asia, lo que representa el 60 % de los fallecimientos por esta causa en el mundo.⁽²⁴⁾

En los últimos años, el número de casos ha aumentado en China y en Vietnam debido al consumo habitual humano, sin las debidas condiciones higiénico sanitarias de perros y gatos. Según las últimas estadísticas del año 2007, en China, el 10 % de los perros están vacunados, 3.380 personas murieron por rabia.^{(11) (24)}

Fascitis necrotizante, es una infección aguda que se extiende por el tejido celular subcutáneo y la fascia, produciendo una rápida necrosis tisular, con grave afección del estado general. El término *fascitis necrosante* engloba dos entidades bacteriológicas:⁽²³⁾

En el **tipo I**, se aísla por lo menos una especie anaerobia (habitualmente *Bacteroides* o *Peptostreptococcus*) en combinación con una o más especies anaerobias facultativas.⁽²³⁾

Streptococcus no pertenecientes al Grupo A (ese es el caso de la fascitis necrosante de tipo II, como se explica más adelante) y miembros de enterobacterias (Ej. *E. Coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*). Un aerobio obligado, como el *Pseudomonas aeruginosa*, rara vez es componente de tal infección mixta. Los casos en los que sólo están presentes anaerobios parecen infrecuentes. ⁽²³⁾

En el **tipo II**, correspondiente a la entidad conocida como gangrena estreptocócica hemolítica, se aíslan streptococcus del grupo A (también denominado *streptococcus pyogenes*) en solitario o en combinación con otras especies, más habitualmente *staphylococcus aureus*. ⁽²³⁾

La mortalidad global de la fascitis necrosante oscila entre el 20 y el 47%. Entre los pacientes con fascitis necrosante del tipo I o II en quienes el diagnóstico se lleva a cabo dentro de los 4 días desde la aparición de los síntomas iniciales, la mortalidad se reduce al 12%.

La presencia de toxicidad sistémica debe alertar al médico de que no se trata de una celulitis simple. ⁽²³⁾

La **difteria**, llamada antiguamente **garrotillo** y algunas veces **cuero**, es una enfermedad infecciosa aguda epidémica, ocasionada por la exotoxina proteica producida por *Corynebacterium diphtheriae* (*bacilo de Klebs-Löffler*). Se caracteriza por la aparición de falsas membranas (pseudomembranas) firmemente adheridas, de exudado fibrinoso, que se forman principalmente en las superficies mucosas de las vías respiratorias y digestivas superiores. Suele afectar a las amígdalas, garganta, nariz, miocardio, fibras nerviosas o piel. ⁽²³⁾

La epidemia se dio en Rusia en 1990, en 4 años se extendió a 13 estados de la Unión de Estados Independientes, afectó a 47.802 pacientes y murieron 1.746 personas. ⁽¹¹⁾

El paludismo es afección reemergente, con alta incidencia en el continente africano. Entre 700.000 y 2.700 000 personas mueren al año por causa de la malaria, de los cuales más del 75 % son niños en zonas endémicas de África. Asimismo, causa aproximadamente entre 400 y 900 millones casos de fiebre aguda al año en la población infantil (menores de cinco años) en dichas zonas. Es la primera enfermedad de importancia entre las enfermedades debilitantes. ⁽²²⁾

El 25 de abril el Día Mundial del Paludismo.

Es una enfermedad producida por parásitos del género *Plasmodium*, puede ser causada por una o por varias de las diferentes especies de *Plasmodium*: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* o *Plasmodium knowlesi*, las tres primeras de las cuales son las reportadas en el continente americano. ⁽²²⁾

Los vectores de esta enfermedad son diversas especies del mosquito del género *Anopheles*.

Sólo las hembras de este mosquito son las que se alimentan de sangre para poder madurar los huevos; los machos no pican y no pueden transmitir enfermedades, ya que únicamente se alimentan de néctares y jugos vegetales. ⁽²²⁾

La única forma posible de contagio directo entre humanos es que una mujer embarazada lo transmita por vía placentaria al feto, también es posible la transmisión por transfusiones sanguíneas de donantes que han padecido la enfermedad, o bien, por la transmisión directa a través de la picadura de un mosquito. ⁽¹¹⁾

Desarrollo tecnológico

Los nuevos descubrimientos y avances tecnológicos han favorecido el gran desarrollo con que hoy cuenta la medicina mundial. Sin embargo, especialidades como oncología, hematología, nefrología, cardiología y otras, aumentan cada día la expectativa de vida de un grupo de pacientes con estados inmunológicos debilitados, debido a tratamientos radiantes, inmunosupresores, esteroideos o trasplantes. Estos pacientes son atacados de forma importante por los llamados gérmenes oportunistas, (*P. jevonicii* (antes *carinii*), *T. gondii*, *citomegalovirus*, *cryptosporidium*, hongos.), los cuales no disponen de capacidad infecciosa para invadir a personas con sistemas inmunológicos intactos. ⁽¹¹⁾

El gran desarrollo industrial contemporáneo favorece el procesamiento y distribución de grandes cantidades de alimentos. Esto ha facilitado la aparición de grandes brotes de infecciones causadas por agentes como *E. coli* y salmonelas. Los grandes sistemas de distribución de agua de la ciudad de Milwaukee, en Wisconsin, Estados Unidos, facilitaron la aparición de un brote diarreico que afectó a 400 000 personas y provocó 4000 ingresos en centros hospitalarios. ⁽¹¹⁾

Los modernos sistemas de enfriamiento de aire y agua han sido asociados con brotes de legionelosis. Estos sistemas de distribución creados por el hombre proporcionan condiciones favorables para la supervivencia, proliferación y diseminación de este tipo de bacterias, que provocan infecciones con altos niveles de mortalidad. ⁽¹¹⁾

Migraciones

Desde épocas inmemoriales, el hombre se ha trasladado de un lugar a otro de la Tierra, pero la magnitud y velocidad de este fenómeno en la actualidad no tiene comparación con ninguna época anterior. Las migraciones siempre han contribuido a la introducción de infecciones en otras poblaciones, ya que junto con el hombre se trasladan plantas, animales, insectos, microorganismos y todo tipo de manifestaciones de vida. ⁽¹¹⁾

Se ha calculado que existen más de 22 millones de refugiados y 25 millones de personas desplazadas de su lugar de origen. Esto, unido a los datos del Centro Mundial del Turismo, que informa anualmente más de 500 millones de turistas atravesando fronteras internacionales, nos da una idea de las múltiples rutas con que cuentan los gérmenes patógenos para diseminarse de forma extensa y rápida y provocar enfermedades infecciosas en cualquier lugar del planeta. ⁽¹¹⁾

En 1987, la enfermedad meningocócica del grupo A se propagó entre los peregrinos que hacían su Haj a la Meca; de regreso a sus países, llevaron los clones virulentos a los Estados Unidos, Inglaterra, Pakistán, Arabia Saudita y otros estados del Golfo Pérsico. ⁽¹¹⁾

Desde mediados del siglo pasado, John Snow escribió: “Las epidemias de cólera siguen las rutas principales del comercio”. Hoy, el inmenso desarrollo de los medios de transporte favoreció que el SIDA se diseminara en apenas años por todo el planeta. ⁽¹¹⁾

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

Muchas migraciones masivas han sido causadas por conflictos bélicos, inestabilidad política, presiones económicas y cambios en aglomeraciones masivas de poblaciones en campos de refugiados con malas condiciones sanitarias, sin agua potable, con hacinamiento elevado, lo que convierte a sus residentes en individuos altamente vulnerables a las infecciones. Tal es el caso de lo ocurrido en 1987 con los más de 800.000 refugiados ruandeses desplazados a Zaire, de los cuales fallecieron más de 50.000 en el primer mes, al diseminarse entre ellos epidemias de cólera y la shigelosis. ⁽¹¹⁾

Existe un tipo de migración dentro de los propios países, que es el movimiento poblacional hacia las capitales y grandes ciudades, provocando concentraciones masivas de seres humanos, animales, en condiciones de insalubridad y hacinamiento crítico. Este hecho, según se calcula, provocará un crecimiento poblacional de las grandes ciudades que duplicará las existentes actualmente, llegando en el año 2025 a 5 billones de personas. Este fenómeno demográfico se producirá en ciudades como Tokio, Shangai, Bombay, Lagos, Sao Paulo, Karachi, Jakarta, Beijing, Dhaka, Ciudad de México y otras; pero sólo una de estas diez, Tokio, pertenece a una nación desarrollada. El resto son ciudades de países en vías de desarrollo, que no cuentan con los recursos necesarios para enfrentar dicha situación. ⁽¹¹⁾

Cambios climáticos

En los últimos 100 años la temperatura del planeta ha sufrido una variación de aproximadamente 0,5 grados de ascenso. Los cambios climáticos y ambientales tienen muchos efectos directos e indirectos sobre la salud humana. La temperatura y la humedad influyen en la abundancia y distribución de vectores, así como de hospederos

intermediarios. Las temperaturas gradualmente más elevadas pueden permitir a insectos y plagas sobrevivir incluso a inviernos, los que normalmente limitarían sus poblaciones. ⁽¹¹⁾

Debido a ello, las enfermedades infecciosas, en las cuales el ciclo de los agentes infecciosos completa su desarrollo mediante los invertebrados, son particularmente sensibles a las variaciones climáticas sutiles. Ejemplos de éstas son las enfermedades transmitidas por mosquitos, como la malaria, el dengue, y la encefalitis viral. ⁽¹¹⁾

Los factores climáticos determinan la agresividad de los vectores al afectar su multiplicación, su maduración y período de infectividad. Algunas enfermedades surgidas en la actualidad son antiguas zoonosis de hospederos animales que han invadido a la población humana después de haberse producido cambios climáticos importantes. Por ejemplo, la epidemia de fiebre hemorrágica pulmonar por Hantavirus que se presentó en el suroeste de los Estados Unidos, se debió a la ocurrencia de copiosas lluvias que siguieron a seis años de intensa sequía, lo que provocó un aumento importante de la población de roedores, reservorio conocido del Hantavirus. ⁽¹¹⁾

En Nigeria, en los años 1977 a 1979, hubo un pico de meningitis correlacionado directamente con los altos niveles de temperatura e inversamente proporcional a la humedad absoluta. ⁽¹¹⁾

Los científicos que estudian el fenómeno climático conocido como “calentamiento global”, están preparando un nuevo enfoque sobre sus efectos. Entre estos se incluye la diseminación hacia el Norte de las enfermedades tropicales, especialmente aquellas cuyos vectores son insectos. Según Bruce Callender, del Centro Hadley, la aparición de inviernos más templados y veranos más cálidos ocasiona que ciertos insectos portadores de enfermedades tropicales logren asentarse en Europa y otras zonas templadas, donde anteriormente fueron controladas por el frío. ⁽¹¹⁾

Hay una necesidad urgente de integrar los conocimientos acerca de las enfermedades infecciosas con los referidos a los cambios climáticos, ambientales, migratorios y demográficos. Todos están vinculados de manera indisoluble y participan en los patrones modificados que se observan hoy en las enfermedades infecciosas. ⁽¹¹⁾

La **COVID-19**; acrónimo del inglés *coronavirus disease* (2019), también conocida como **enfermedad por coronavirus**. Es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. ⁽²⁵⁾

Produce síntomas similares a los de la gripe, entre los que se incluyen fiebre, tos seca, disnea, mialgia y fatiga, pérdida de olfato, gusto. En casos graves se caracteriza por producir neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y choque séptico que conduce a cerca de 3,75 % de los infectados a la muerte según la OMS. No existe tratamiento

específico; las medidas terapéuticas principales consisten en aliviar los síntomas y mantener las funciones vitales.⁽²⁵⁾

La transmisión del SARS-CoV-2 se produce mediante pequeñas gotas, microgotas de Flügge que se emiten al hablar, estornudar, toser o espirar, que al ser despedidas por un portador (que puede no tener síntomas de la enfermedad o estar incubándola) pasan directamente a otra persona mediante la inhalación, o quedan sobre los objetos y superficies que rodean al emisor, y luego, a través de las manos, que lo recogen del ambiente contaminado, toman contacto con las membranas mucosas orales, nasales y oculares, al tocarse la boca, la nariz o los ojos. Esta última es la principal vía de propagación, ya que el virus puede permanecer viable por días en los fómites (cualquier objeto carente de vida, o sustancia, que si se contamina con algún patógeno es capaz de transferirlo de un individuo a otro).⁽²⁵⁾

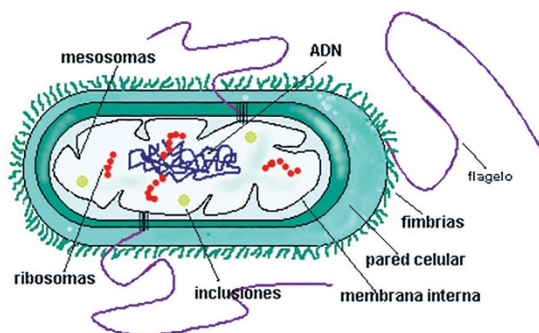
Los síntomas aparecen entre dos y catorce días, con un promedio de cinco días, después de la exposición al virus.

El contagio se puede prevenir con el lavado de manos frecuente, o en su defecto la desinfección de las mismas con alcohol en gel, cubriendo la boca al toser o estornudar, ya sea con la sangradura (parte hundida del brazo opuesta al codo) o con un pañuelo y evitando el contacto cercano con otras personas, entre otras medidas profilácticas, el uso de mascarillas. (OMS-2020)⁽²⁵⁾

Capítulo III

Bacteriología

Son organismos unicelulares procariotas y microscópicos, que carecen de núcleo diferenciado, se reproducen por división celular sencilla. Son muy pequeñas, miden entre 1 y 10 micrómetros (μm) de longitud y muy variables en cuanto al modo de obtener la energía y están en casi todos los ambientes. ^{(26) (27)}, Fig. 1



Estructura Bacteriana

Fig. 1 <http://www.profesorenlinea.cl/Ciencias/Bacteria.htm>.

Ultra Estructura bacteriana

Pared Celular. Es una capa de la envoltura celular rígida, que se encuentra separada de la membrana citoplasmática por el espacio periplasmático. La composición de la pared celular es diferente en bacterias gram positivas o negativas y ácido-alcohol resistentes; sin embargo, tiene un elemento, común que forma un auténtico esqueleto, el Peptidoglucano o Mureina. ^{(26) (27)}.

En las **Bacterias Gram Positivas.** El componente fundamental y más abundante es el peptidoglucano, representa el 90%, formada por una capa homogénea de 20 a 80 nm de grosor. Además, están presentes (específico de los gram positivos) los ácidos teicoicos, los cuales se entrelazan con el peptidoglucano formando un armazón. ⁽²⁶⁾

En las **Bacterias Gram Negativas.** La proporción de peptidoglucano varía del 5 al 20 %, con un grosor de 2 a 7nm. La pared es más compleja en composición y estructura que los gram positivos.

Si se observa la pared de las bacterias gram negativas al microscopio electrónico se diferencian tres zonas: la membrana plasmática, el espacio periplásmico que incluye una fina capa de peptidoglucano y la membrana externa, esta última, exclusiva de las bacterias gram negativas. Fig. 2

El espacio periplasmático de las bacterias gram negativas se encuentra entre la membrana plasmática y la membrana externa y en las gram positivas esta entre la membrana plasmática y la pared celular.

El espacio periplásmico de las bacterias gram negativas contiene muchas proteínas que participan en la captación de nutrientes. Ej. Enzimas hidrolíticas (Proteasas, Lipasas, Fosfatasas, β -lactamasas) que convierten las macromoléculas en productos más pequeños que pueden ser metabolizados por la bacteria. Además, poseen enzimas que participan en la síntesis del peptidoglicano y en la modificación de compuestos tóxicos que podrían lesionar la célula. En especies patógenas, también se encuentra a ese nivel factores de virulencia como colagenasas, hialuronidasas y proteasas.⁽²⁶⁾

Es posible que las bacterias gram positivas no tengan un espacio periplásmico visible y secretan enzimas denominadas exoenzimas, que corresponderían a las periplásmicas de las bacterias gram negativas.

Las bacterias gram positivas, en mayor proporción que las gram negativas tienen las enzimas Peptidasas encargadas de conectar entre si las unidades formadoras de capa de Peptidoglucano (Transpeptidasas), que funcionan además como receptores proteicos, denominados Proteínas Ligadoras de Penicilina (PBPs), a los cuales se fijan selectivamente los betalactámicos para inhibir la transpeptidación y destruir la pared celular. Esto explica en parte porque la resistencia natural de la mayoría de las bacterias gram negativas a las penicilinas.^{(26) (27)}.

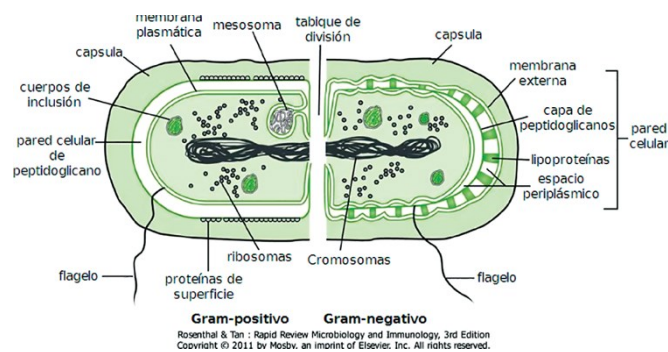


Fig. 2. Imagen tomada de <http://www.imagui.com/a/estructura-de-las-bacterias-irepGAK66>

Ácido-alcohol resistente. Además del peptidoglucano, la pared celular tiene muchos glicolípidos como el complejo lipídico arabinogalactano y los ácidos micólicos. Comprende las Micobacterias y algunas especies de Nocardia.⁽²⁶⁾

Funciones de la Pared Celular

- -Es responsable de la morfología bacteriana (exoesqueleto bacteriano) que protege de la lisis osmótica. ^{(26) (27)}.
- -Su importancia clínica deriva de su susceptibilidad a la acción de los antibióticos betalactámicos, dado que estos actúan sobre un blanco (pared celular) que es vital para la vida bacteriana. ^{(26) (27)}.
- -Forma el tabique para la división bacteriana.
- -También actúa como filtro, por la presencia de porinas, que impide el ingreso y salida de metabolitos imprescindibles y agua. ^{(26) (27)}.
- -Protege a la membrana citoplasmática de la acción de agentes nocivos externos.
- -Contiene determinantes patogénicos, como el lípido A (endotoxina) y estructuras antigénicas que sirven para identificar y clasificar a la bacteria (antígeno O de las enterobacterias o polisacárido C del *Streptococcus* spp).
- -Define las propiedades tintoriales de las bacterias: Tinción de Gram y Ziehl-Neelsen. ^{(26) (27)}.

Membrana Plasmática

Esta separa el citoplasma de la pared celular, compuesta fundamentalmente por fosfolípidos (20% - 30%), proteínas (50% - 70%), e hidratos de carbono (glucolípidos y glucoproteínas) (7% y 10%). Fig. 3

Los fosfolípidos forman una bicapa lipídica donde se intercalan las proteínas. Es una estructura de permeabilidad selectiva que regula el paso de nutrientes y productos de desecho dentro y fuera de la célula. ^{(26) (27)}.

La mayor parte de las membranas citoplasmáticas de células procariotas no contienen esteroides tales como el colesterol, como ocurre con las células eucariotas, por lo que son menos rígidas. ^{(26) (27)}.

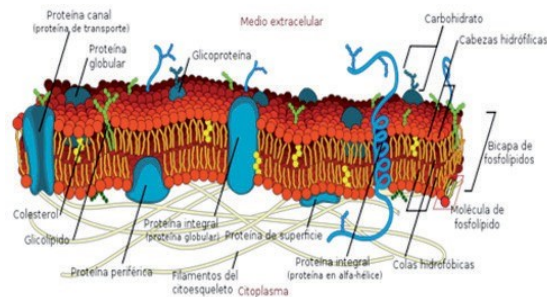
Presenta invaginaciones, los Mesosomas, donde se encuentran enzimas que intervienen en la síntesis de ATP, y los pigmentos fotosintéticos en el caso de bacterias fotosintéticas. ^{(26) (27)}.

En la superficie externa se localizan las PBP (proteínas fijadoras de penicilina) que intervienen en la síntesis del peptidoglucano. ⁽²⁶⁾

Funciones de la Membrana Plasmática

Se trata de una barrera osmótica que forma conjuntamente con la pared celular una verdadera membrana funcional, con función de filtro selectivo por sus propiedades hidrofobas. ^{(26) (27)}.

- -Contiene enzimas biosintéticas que actúan en la producción de energía por fosforilación oxidativa.
- -Es la responsable de la excreción de proteínas al exterior, entre las que se incluyen toxinas y enzimas hidrolíticas.
- -Interviene en la división celular por medio de los mesosomas.
- -Es el sitio de acción de detergentes y antibióticos polipeptídicos (Polimixina).



Membrana Celular Bacteriana

Fig. 3. Imagen tomada de Morebiomodel.uah.es

Citoplasma de la Bacteria

Es una solución coloidal. El 80% es agua, y el resto lo componen ácidos nucleicos (elementos nucleares), proteínas, carbohidratos, lípidos, iones orgánicos, compuestos de bajo peso molecular e inclusiones citoplasmáticas (vacuolas, vesículas.) y Ribosomas. En este fluido espeso ocurren varias reacciones químicas tales como la síntesis del material celular a partir de los nutrientes (anabolismo). ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Ribosomas. Son elementos granulosos compuestos por proteínas y ácido ribonucleico. Desempeñan un papel principal en la síntesis proteica.

El coeficiente de sedimentación del Ribosoma bacteriano es 70S con dos subunidades de 50S y de 30S, a diferencia del Ribosoma la célula eucariota que es de 80S.

Los Ribosomas pueden presentarse aislados o como polirribosomas, asociados a ARN mensajero (ARNm) y al ADN cromosómico.

Su importancia radica en ser el sitio de acción de numerosos antibióticos: Aminoglucósidos, Tetraciclinas, Cloranfenicol, Macrólidos y Lincosamidas.

Área Nuclear o Nucleoide o Cromosoma Bacteriano o Equivalente Nuclear. No posee membrana nuclear (de allí el término nucleoide). El material nuclear de la bacteria

ocupa la zona central de la célula, formado por un único filamento de ácido desoxirribonucleico (ADN) apilado, cromosoma circular. El núcleo lleva el material genético de la bacteria. ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

También interviene en la regulación de la síntesis proteica.

Plásmidos. Es el material genético extracromosómico, constituido por secuencias cortas de ADN circular bicatenario, que pueden existir y replicarse independientemente del ADN cromosómico y son heredados por las células hijas. Aunque no son esenciales para la vida de la bacteria, generalmente proveen una ventaja selectiva, en la resistencia de las bacterias a los antibióticos. ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Transposones (genes saltarines o móviles). Son elementos compuestos de ADN que pueden moverse de forma autosuficiente a diferentes partes del genoma bacteriano. El transposon al cambiar de posición puede arrastrar una secuencia de ADN contigua y originar cambios fenotípicos en la bacteria. ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Cápsula. Constituida por polímeros orgánicos sintetizados por la propia bacteria y depositados fuera de la pared. Algunas células bacterianas están rodeadas por una capa de material viscoso llamada glicocalix, que son polímeros de azúcar (polisacáridos). Si el glicocalix está organizado en una estructura definida y está unido firmemente a la pared celular se denomina capsula. Si por el contrario está desorganizado, sin forma definida y no está firmemente unido a la pared celular se denomina capa mucilaginosa. La cápsula no es una estructura vital para la célula, su ausencia no se relaciona con la pérdida de viabilidad celular, pero sí con cambios de la morfología colonial y con la falta de la virulencia bacteriana. ²⁶

La virulencia de algunos patógenos se correlaciona con la presencia de la capsula. Ej. El *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus Influenzae* tipo B.

La Adherencia, es otra función importante de la cápsula. Ej. El *Streptococcus mutans* se adhiere a través de la capsula a la superficie de los dientes originando caries. Sin la cápsula el microorganismo se elimina fácilmente con la saliva. ⁽²⁶⁾

De su capacidad antigénica se desprende el uso de la cápsula para la producción de diferentes vacunas que estimulan la formación de anticuerpos específicos. Ej. Vacunas anti neumocócica, anti *Haemophilus influenzae* tipo b y anti meningocócica A, B y C. ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Las cápsulas poseen muchos grupos polares que al retener moléculas de agua protegen a la célula frente a la desecación.

Flagelos. Nacen en el citoplasma y son estructuras de locomoción, están compuestos de un filamento proteico (Flagelina). La movilidad por flagelos es excepcional en cocos. Fig. 4

Pili, Velloidades o Fimbrias. Son formaciones piliformes que nacen en el citoplasma. Están compuestos de proteína (Pilina). Son organelos de fijación que les permiten adherirse

a ciertas superficies, muy numerosas y cortas, que pueden servir como pelos sexuales para el paso de ADN de una célula a otra. ⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

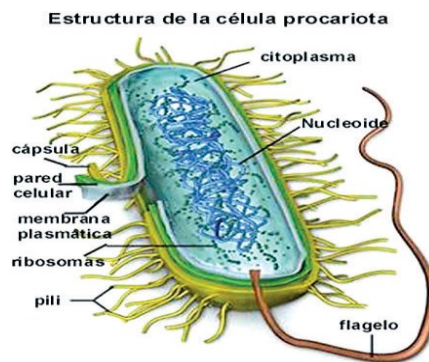


Fig. 4. Imagen tomada de <http://celulabhill.galeon.com>

Esporo. Es una estructura especial inactiva de resistencia. Se desarrollan dentro de células bacterianas vegetativas (por eso la denominación de endospora) de los géneros *Bacillus* y *Clostridium* entre otros. Estas estructuras son resistentes a situaciones vitales estresantes como el calor, la desecación, la radiación ultravioleta, los ácidos y los desinfectantes químicos, lo que fue esencial para el desarrollo de métodos adecuados de esterilización para medicamentos, alimentos, medios de cultivo microbiológicos. En el ambiente las endosporas permiten la supervivencia de las bacterias cuando la humedad o los nutrientes son escasos. ⁽²⁶⁾

Dentro de esta membrana y la cubierta dura, la bacteria durmiente es capaz de sobrevivir durante semanas, aun años, a la sed, al calor e inclusive la radiación. Cuando las condiciones llegan a ser favorables, hay agua o alimento disponible, la bacteria “vuelve a la vida”, transformándose de espora a célula. Algunas esporas bacterianas han revivido después de haber estado enterradas por más de 250 millones de años. ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Fisiología Bacteriana

El éxito evolutivo de las bacterias se debe en parte a su versatilidad metabólica. Todos los mecanismos posibles de obtención de materia y energía se encuentran en las bacterias. Desde el punto de vista nutricional, se pueden clasificar en: ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Según la fuente de obtención de energía

- Bacterias Fototrofas, utilizan la luz como fuente de energía
- Bacterias Quimiotrofas, utilizan un compuesto químico
- Bacterias Paratofas, utilizan al huésped que lo parasitan

Según su capacidad de Síntesis

- Bacterias Autótrofas. Tienen elevada dotación genética. Aprovechan el carbono y nitrógeno obtenidos de compuestos inorgánicos.
- Bacterias Heterótrofas. Poseen menor capacidad de síntesis. Aprovechan el carbono y nitrógeno obtenidos de compuestos orgánicos.
- Bacterias Hipotrofas. Tienen casi nula dotación genética. Viven a expensas de la célula huésped.

Según requerimiento de Oxígeno. Se basa en la necesidad de oxígeno.

- Bacterias Aerobias. Dependen de oxígeno para su crecimiento.
- Bacterias Anaerobios. Se desarrollan en ausencia total de oxígeno, utilizan una atmosfera anaeróbica de CO₂, H₂ y N₂.
- Bacterias Aerobias y Anaerobios Facultativos. Pueden desarrollarse en presencia o ausencia de oxígeno.
- Bacterias microaerofilas. Solo crecen a bajas tensiones de oxígeno.

Reproducción

Reproducción Asexual. Generalmente las bacterias se reproducen por bipartición, tras la duplicación del ADN, que está dirigida por el ADN polimerasa que se encuentra en los mesosomas, la pared bacteriana crece hasta formar un tabique transversal separador de las dos nuevas bacterias. ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Reproducción Sexual o Para Sexual. Mediante los cuales se intercambian fragmentos de ADN, que se realiza por:

Transformación. Consiste en el intercambio genético producido cuando una bacteria es capaz de captar fragmentos de ADN, de otra bacteria que se encuentran dispersos en el medio donde vive.

Conjugación. La bacteria donante construye una porción de ADN (plásmido) que cede a una bacteria receptora por medio de pilis.

Transducción. La transferencia de ADN de una bacteria a otra, se realiza a través de un virus bacteriófago, que se comporta como un vector intermediario entre las dos bacterias.

Según la Estructura de la Pared Celular

Las bacterias pueden diferenciarse en relación a la estructura de su pared celular mediante la tinción de Gram y Ziehl Nielsen.

Las bacterias Gram positivas conservan el colorante básico (violeta cristal) después de su fijación con yodo, a causa de los ácidos teicoicos que contienen en sus paredes celulares. Las bacterias Gram negativas se decoloran con el alcohol y después se colorean de rojo con safranina, debido a que tienen en su membrana externa lipopolisacárido (endotoxina).

Así se observan dos grandes grupos de bacterias: Gram negativas (Se tiñen de Rosadas) y Gram positivas (Se tiñen de Violeta). Fig.5

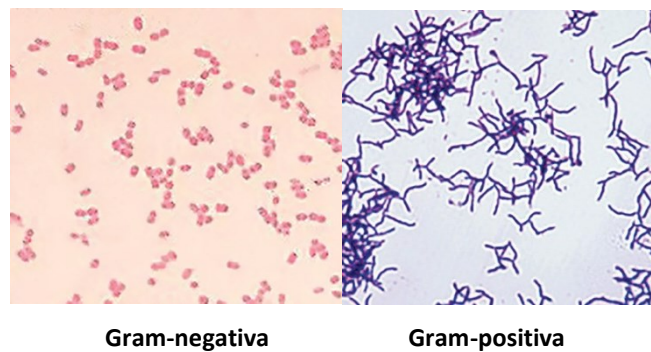
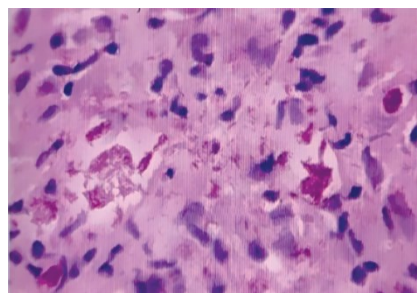


Fig.5. Imagen tomada de: <http://coloracion de gram.blogspot.com/>

Hay otro grupo de bacterias que utiliza la coloración de Ziehl Nielsen, que son resistentes a la decoloración acida, permanecen teñidos de Fucsia. Son los Bacilos Acido Alcohol Resistente (BAAR). Fig. 6



Bacilo Acido Alcohol Resistente

Fig. 6. Imagen tomada de: <http://www.scielo.org.co/scielo>

Clasificación bacteriana, según su Morfología

Células en forma esféricas se denominan Cocos y suelen ser redondeadas, aunque pueden ser ovoides o elípticas. Fig. 7

- -En Grupos de dos: *Diplococcus*
- -En Cadena: *Streptococcus*

- -En Racimos: Staphylococcus



Forma de Cocos (*Streptococcus*)

Fig. 7. Imagen tomada de: <http://www.cobach-elr.com/academias/quimicas/biologia>

Células de forma cilíndrica se denominan Bacilos. Los extremos de estas células suelen ser redondeados, rectos, en forma de huso o cuerno. Fig. 8



Bacilos

Fig. 8. Imagen tomada de: <http://www.cobach-elr.com/academias/quimicas/biologia>

Células en forma espiral o helicoidal, se las denomina Espirilos y se caracterizan por su forma de sacacorchos. Fig.9

- Espiroquetas (forma de espiral)
- Vibrión (forma de coma)



Treponema

Fig. 9. Imagen tomada de: tuningpp.com

Algunas especies pueden variar la forma por lo que se les llama Pleomorficas.

Flora Aerobia Gram Positiva

Cocos Gram Positivos

Stafilococcus: *S. áureas*, *S. epidermis*, *S. saprophyticus*, *S. hominis*, *S. haemoliticum*, *S. lugdunensis*.

Streptococcus Beta hemolítico: *S. pyogenes* (grupo A), *S. agalactiae* (grupo B), *S.* (grupo C - F - G) ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Streptococcus Alfa hemolítico: *S. pneumoniae*, *S. viridans* (*S. mutans*, *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. anginosus*) ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Streptococcus gamma hemolítico: *S. gallalyticus* (bovis), *S. milleri*, *S. anaerobios*.

Streptococcus D o Enterococcus: *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. gallinarum*, *E. raffinosus*, *E. casseliflavus*, *E. durans*, *E. avium*, *E. malodoratus*, *E. hirae*, *E. mundtii*, *E. solitarius*, *E. pseudoavium*. ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Microbiológicamente, los Enterococcus son clasificados como cocos Gram positivos, anaerobios facultativos, catalasa negativos y la mayoría aglutinan con anticuerpos específicos para el grupo D de Lancefield. Debido a estas características, durante un largo período de tiempo fueron considerados dentro del género Streptococcus, sin embargo, estudios genéticos posteriores evidenciaron diferencias con este género, por lo que, en 1984, los Streptococcus D constituye un nuevo género llamado Enterococcus e integrado por múltiples especies. ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Leuconostoc, *Abiotrophia*, *Aerococcus*, *Granulicatella*, *Pediococcus*.

Bacilos Gram Positivos

Bacillus: *B. cereus*, *B. subtilis*, *B. anthracis*.

Corynebacterium: *C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*, *C. jeikeium*, *C. ureolyticum*.

Arcanobacterium: *A. haemolyticum*, *A. pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Rothia dentocariosa*, *Tropheryma whippelii*, *Tsukamurella*, *Actinomadura*, *Streptomyces somaliensis*, *Gordona*, *Brevibacterium*, *Gardnerella vaginalis*.

Bacilos Acido Resistentes

Mycobacterium: *Tuberculosis*, *Leprae*, *Avium*, *Kansasii*, *Fortuitum*, *Chelanei*, *Gordonia*, *Rhodococcus*, *Tsukamurella*.

Nocardia: *N. brasiliensis*, *N. otiditis*, *N. caviarum*, *N. del complejo esteroide*.

Flora Aerobia Gram Negativa ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Cocos Gram Negativos

Neisserias: *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *N. sicca*, *N. flava*, *N. mucosa*. **Moraxella catarrhalis** (*Branhamella catarrhalis*)

Bacilos Gram Negativos

Enterobacterias: *Citrobacter* sp, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Aeromonas hydrophila*, *Chromobacterium violaceum*, *Plesiomonas shigelloides*, *Pasteurella multocida*, *Serratia marcescens*, *Ralstonia*. ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Klebsiella: *K. pneumoniae*, *K. granulomatis*, *K. oxytoca*, *K. fergana*.

Proteus: *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia rettgeri*,

Salmonella: *S. thypi*, *S. paratyphi*, *S. typhimurium*, *S. choleraesuis*, *Shigella:* *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. sonnei*, *S. Enteritidis*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*,

Vibriones: *V. cholera*, *V. vulnificus*, *V. hollisae*, *V. alginolyticus*, *V. mimicus*, *V. damsela*.

No enterobacterias: *Eikenella corrodens*, *Flavobacterium meningosepticum*

Acinetobacter: *A. baumannii*, *A. johnsonii*, *A. iwoffii*, *A. haemolyticus*. **Pseudomona:** *P. auriginosa*, *P. fluorescens*, *P. putida* (*oryzihabitans*), *P. luteola*, *P. aryzihabitans*.

Capnocytophaga, *Comamonas*, *Providencia*, *Acidovorax delafieldii*, *Burkholderia gladioli* (*pseudomona marginata*). *Capnocytophaga canimorsus* y *ochraceas*.

Delftia acidovorans, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Rautella ornithinolytica* y *platicola*. *Ralstonia pickettii*. ⁽²⁶⁾

Coco bacilos Gram Negativos

Actinobacillus aggregatibacter, *Bartonella bacilliformis*, *Legionella pneumophila*, *Rochalimaea* spp. *B. cepacia*, *B. pseudomallei*, *Yersenia*, *Edwardsella*, *Francisella tularensis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Gardnerella vaginalis*, *Capnocytophaga canimorsus*, *Moraxella*, *Helicobacter pylori* y *bilis*. *Cardiobacterium hominis*, *Kingella kingae*, *Eikenella corrodens*, *Streptobacillus moniliformis*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Pneumocystis jirovecii* (antes *carinii*), *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira* sp. *Aggregatibacter aphrophilus*, *Arcobacter*, *Achromobacter denitrificans* y *xylooxidans*. ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Actinomicetos: *Actinomyces*

Bordetella: *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*. **Brucella:** *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*.

Campylobacter: *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*.

Haemophilus: *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. aegypticus*, *H. haemolyticus*, *H. parahaemolyticus*, *H. ducreyi*, *H. Aphrophilus*. **Espiroquetas:**

Treponema: T. pallidum, T. pertenue, T. vicenti

Otras

Chlamydia: C. trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci. **Riquetsias:** R. prowazekii, R. rickettsii, Burkholderia Anaplasma, Micoplasma, Chlamydia, Ehrlichia, Ureaplasma, Orientra, Tropheryma. ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Flora Anaerobia

Cocos Gram Positivos

Especies de Peptostreptococcus, Gemella morbillorum, Peptococcus niger, Anaerococcus, Finegoldia, Peptoniphilus. ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Bacilos Gram Positivos

Actinomyces israeli, Bifidobacterium, Eubacterium, Lactobacillus, Propionibacterium acnes, Mobiluncus.

Clostridium: C. botulinum, C. difficile, C. perfringens, C. tetani

Bacilos Gram Negativos(26)

Especies de Fusobacterium, Actinobacillus, Leptotrichia, Porphyromonas, Prevotella melaninogenica (Bacteroides melaninogenicus).

Bacteroides: B. fragilis, B. ovatus, B. distasonis, B. vulgatus, B. uniformis, B. thetaiotaomicron.

Melaninogenicus: M. bivius, M. disiens.

Capítulo IV

Parámetros generales para el uso adecuado de los Antibióticos

El éxito del tratamiento antimicrobiano está determinado por interacciones complicadas entre **Antibiótico, Huésped y Bacteria**. Usualmente, la complejidad de estas interacciones está reflejada por una alta variabilidad en la relación dosis-respuesta.⁽²⁹⁾

El manejo de la infección se ha vuelto en algunas situaciones, descontrolado y tormentoso debido a la aparición de agentes patógenos con marcada resistencia.

Tomando en cuenta la gran influencia causal del uso indiscriminado de los antibióticos en el fenómeno de la resistencia bacteriana, presente y creciente en un sin número de bacterias, se impone la necesidad de analizar las consideraciones pertinentes antes de iniciar la antibioticoterapia, la cual es dirigida en ocasiones contra algún germen aislado e identificado, pero muchas veces tiene un carácter empírico, partiendo de la experiencia y los conocimientos previos sobre la aplicación más probable para eliminar al microorganismo.⁽²⁹⁾

Conocimiento bibliográfico.

para instaurar tratamiento empírico. En patología infecciosa casi siempre se inicia el tratamiento antimicrobiano sin conocer el patógeno, se lo realiza apoyado en el conocimiento bibliográfico y estudios de sensibilidad en la comunidad y centros hospitalarios, en los que obligadamente se tiene que presumir la etiología bacteriana. En cambio, paciente con cuadro febril, sin foco evidente, relativo buen estado general, se debe esperar los resultados de laboratorio para iniciar el tratamiento anti infeccioso. Ej. Tuberculosis pulmonar, Sífilis.⁽²⁹⁾(30)

Agente etiológico.

La piedra angular del tratamiento anti infeccioso consiste en identificar el germen causante de la infección y la determinación de su susceptibilidad, para ello es necesario apoyarse en el estudio microbiológico.⁽²⁹⁾ (30)

Diagnóstico microbiológico. Demuestra la presencia del agente etiológico de la infección o la huella que puede dejar en el paciente.

Técnicas de Diagnóstico Directo (31) (32) (33)

Su objetivo es demostrar la presencia del agente microbiano, sus productos metabólicos o compuestos antigénicos en el paciente. La principal ventaja es la rapidez. Son más útiles cuanto más sensibles y específicos sean.

Tinciones

- **Examen Directo**, útil para Borrelia, Plasmodium, Espiroquetas, Trichomonas.
- **Preparación en fresco**. Trichomonas y parásitos intestinales
- **Campo oscuro**. Se emplea para la detección de Treponemas en lesiones sospechosas de sífilis primaria y secundaria.
- Raspaduras en Hidroxilo de Potasio (KOH) y calcofluor, detección de hongos.
- **Tinta china**. Para detectar bacterias encapsuladas. Ej. Bacillus Antracis, Criptococcus.
- **Reacción capsular**, para detectar Cryptococcus y Neumococo en LCR.
- **Yodo lugol**. Para detectar Protozoos en heces.
- **Azul de Metileno**, para detectar bacterias y hongos.
- **Gram**. Diferencia entre bacteria Gram positivas y negativos
- **Ziehl - Neelsen**, para detectar Micobacterias, Nocardia, Rhadococcus, Legionella.
- **Giemsa**, para detectar inclusiones bacterianas como Plasmodium, Babesia, Toxoplasma, Pneumocytis jiroveci, Ehrlichia, Anaplasma, Chlamydia, Borrelia.
- **-Kinyoun**, para detectar Nocardia, Cryptosporidium, Isospora.
- **-Gimenes**, para detectar Rickettsia y Legionella
- **-Dieterle**, para detectar Legionella
- **-PAS y Plata - metenamina de Gomori**. Para detectar Hongos
- **-Tincion de Esporas**. Para detectar esporas de Clostridium y Bacillus.
- **-Técnica de Inmunofluorecencia directa**, logra visualizar microorganismos e identifica anticuerpos específicos de la Clamydia, Treponema pallidum, Legionella o Bordetella.

Químicos

Cromalugia en gas líquido.

Inmunológicos, los métodos inmunológicos para la detección de antígenos como los ensayos de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) o de aglutinación con látex. También pueden proporcionar señales para la identificación rápida de los patógenos causantes de la

infección. La Aglutinación en latex, se utiliza para la detección de antígenos de Haemophilus, Meningococo, Pneumococo, Streptococcus beta hemolítico, Criptococcus. ⁽³¹⁾ ⁽³²⁾ ⁽³³⁾

Biología Molecular, el desarrollo de pruebas basadas en ácidos nucleicos para la detección directa de microorganismos se está extendiendo rápidamente en el laboratorio de microbiología clínica. Ej. Para la detección de algunas bacterias C. trachomatis, N. gonorrhoeae. También constituyen la técnica de elección en la encefalitis herpética.

Técnicas de Diagnóstico indirecto ⁽³¹⁾ ⁽³²⁾ ⁽³³⁾

Demostración de Anticuerpos, el diagnóstico de infección activa se realiza por aumento de 4 o más veces de los títulos en una segunda determinación, efectuada de 1 a 3 semanas después de la primera.

El diagnóstico es generalmente retrospectivo en las infecciones agudas, mientras que en las de curso prolongado se establece durante la enfermedad. Si se tiene en cuenta que la Ig. M es la primera en aparecer y desaparecer, su demostración tiene validez diagnóstico en enfermedad reciente.

Hipersensibilidad de Base Celular, la hipersensibilidad retardada puede demostrar reacciones intradérmicas. Ej.

- Intra dermorreacción de Montox, es el método de diagnóstico usado para demostrar la infección por *Microbacteria tuberculosis*.
- Intra dermorección de Montenegro, para demostrar la infección por *Leishmania*.

Cultivo, induce el crecimiento y reproducción in vitro de las bacterias. La base de gran parte de lo que se sabe sobre bacterias tiene su origen en la capacidad de los microorganismos para crecer in vitro. Se ha elaborado una variedad de medios que incluyen medios en caldo y medios solidificados con agar para esta finalidad. ⁽³¹⁾ ⁽³²⁾ ⁽³³⁾

Antibiograma, es la prueba microbiológica que enfrenta una cepa bacteriana in vitro con uno o varios antibióticos para determinar la sensibilidad o la resistencia. Persigue dos objetivos: Terapéutico y Epidemiológico.

Terapéutico, sirve para tratar con conocimiento de causa el patógeno que produce la infección.

Epidemiológico, sirve para seguir la evolución de las resistencias bacterianas. Gracias a esta persecución epidemiológica, a escala de un servicio, un centro de atención médica, una región o un país, es como puede adaptarse la antibioterapia empírica, revisar regularmente los espectros clínicos de los antibióticos y adoptar ciertas decisiones sanitarias, como el establecimiento de programas de prevención. ⁽³¹⁾ ⁽³²⁾ ⁽³³⁾

Pruebas de Susceptibilidad

Pruebas Cuantitativas. Cuando el resultado expresa la característica de susceptibilidad o resistencia de un microorganismo frente a un antibiótico.

Técnica de dilución (método de dilución en caldo). Proporciona un resultado cuantitativo de la concentración de agente antimicrobiano necesario para inhibir el desarrollo de un organismo dado. Consiste en probar un antibiótico cada vez en tubos de ensayo con concentraciones crecientes de antibiótico. Si hay turbidez, hay crecimiento bacteriano. ^{(31) (32) (33)}

La concentración de antibiótico que presente ausencia de crecimiento, detectada por falta de turbidez (igualando al control negativo), es la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI). El proceso es costoso y lento. Fig.10



Fig.10 imagen tomada de <http://es.slideshare.net/Prymer/antibiograma>

Pruebas de Agar diluido. Se usa diferentes concentraciones de antibióticos dentro del rango terapéutico, se mezclan en tubos con agar y puestos dentro de varias placas de Petri; a estos tubos se les añade el cultivo microbiano y se reporta la concentración de la placa de Petri que inhibió su crecimiento.

Prueba de Epsilometría o E-test. Se inocula el microorganismo a investigar en una placa de agar y sobre ella se deposita la tira impregnada del antibiótico o antibióticos y luego de un periodo de 16 a 24 horas a 35 grados C, se observa las placas y se valora la zona de inhibición de forma elíptica alrededor de cada tira. La CMI se lee en $\mu\text{g/ml}$, directamente observando el punto más bajo de la elipse que presente crecimiento. ^{(31) (32) (33)} Fig.11

Una de sus grandes ventajas, dadas sus características, es que resulta un método ideal para estudiar cualquier tipo de microorganismo, aerobio o anaerobio, incluyendo aquellos llamados “fastidiosos” o los que tengan requerimientos especiales para crecer. ^{(31) (32) (33)}

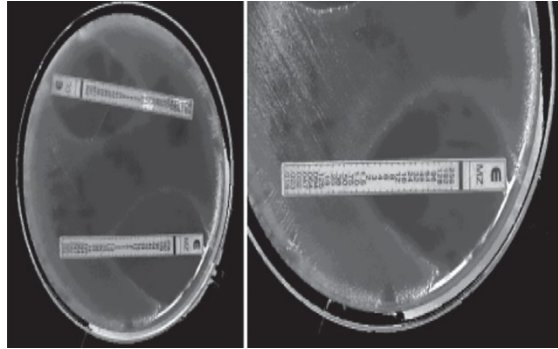


Fig. 11 imagen tomada de http://www.danival.org/microclin/antibiot/_madre_antibiot.html

Fig. 11 (a) Se muestra una placa con crecimiento bacteriano y con dos tiras de E-test. La zona de color más claro que ocupa la mayor parte de la placa es el crecimiento bacteriano. Las elipses más oscuras que rodean la parte superior de las tiras E-test marcan las zonas en que los respectivos antibióticos han inhibido, el crecimiento del microorganismo. Fig. 11 (b), Se aprecia como el pico de la zona más estrecha de la elipse en la tira de MZ coincide, en la escala graduada, con la franja entre las marcas de 1.5 y 2, lo que nos indica que la CMI de este antibiótico (MZ) para este microorganismo sería de 2 $\mu\text{g/ml}$.

Métodos Automatizados. La mayoría de estos modernos métodos utilizan sistemas de micro dilución en medio líquido sobre micro placas con pocillos en “U” e interpretan el crecimiento bacteriano en los diferentes pocillos por medio de un auto analizador (mediciones por turbidez o fluorescencia) o en el caso de los sistemas más sencillos, por simple lectura óptica del técnico través de un visor invertido de espejo. Fig 12

Una de sus grandes limitaciones es que sólo ofrecen garantía para investigar microorganismos de crecimiento rápido y que no tengan requerimientos especiales.

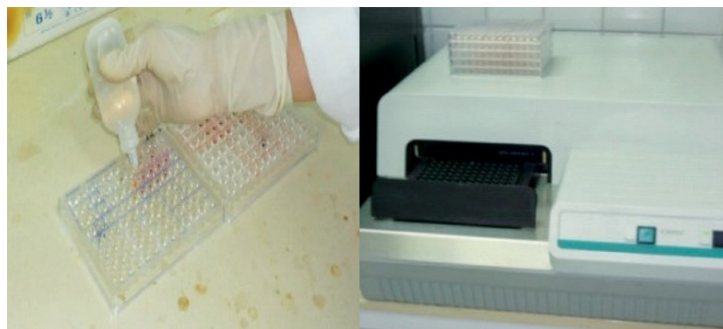


Fig. 12. Imagen tomada http://www.danival.org/microclin/antibiot/_madre_antibiot.html

Pruebas cualitativas. Permite obtener información gradual de susceptibilidad, es efectiva y usada ampliamente.

Técnica de difusión. Método de difusión en Agar. Hay distintas técnicas, la más utilizada es el método de Kirby- Bauer, que trabaja con medio de cultivo sólido en placa de Petri y

discos de antimicrobianos. Si el microorganismo en estudio es susceptible a la acción del antimicrobianos, se formará un halo claro de inhibición alrededor del disco (antibiótico), luego de haber incubados las placas a temperatura y tiempo adecuados. Es un método económico, pero no mide concentraciones bacteriológicas como la Concentración inhibitoria mínima (CIM) o la Concentración bactericida mínima CBM. Fig. 13

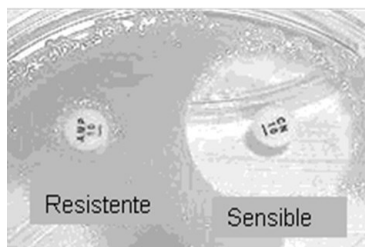


Fig. 13 imagen tomada de <http://es.slideshare.net/Prymer/antibiograma>

Pruebas especiales

Pruebas de betalactamasas. Permite detectar la producción de dichas enzimas por diferentes especies bacterianas, mediante el método rápido yodo métrico y método ácido métrico. Estos métodos se usan con cultivos puros de bacterias y no con secreciones humanas (muestras).^{(31) (32) (33)}

Poder inhibitorio del suero. Permite determinar la actividad antibacteriana en el suero del paciente durante la terapéutica antimicrobiana para poder evaluar la eficacia de la dosis de antibiótico que está recibiendo. Su aplicación está limitada a patologías graves, en inmunodeprimidos, en casos de trastornos en la absorción, metabolismo y/o excreción del antibiótico y en control de tratamientos prolongados.^{(31) (32) (33)}

Interacción sinérgica de los antibióticos. Consiste en colocar en una serie de tubos cantidades constantes de una dilución cuatro veces menor que la Concentración Bactericida Mínima (CBM) de una droga en combinación con concentraciones de la segunda droga desde la CBM hasta un octavo o menos, manteniendo una concentración constante del inóculo bacteriano.

Terapia definitiva. Cuando se ha identificado el microorganismo infectante, mediante el cultivo y antibiograma.

Así el antibiograma da la siguiente información:

Sensible o Susceptible (S). Significa que un microorganismo es inhibido o muerto en las pruebas in vitro por una concentración del antibiótico accesible en la sangre, cuando ese mismo antibiótico se usa in vivo.

Resistente (R). Si la probabilidad de éxito terapéutico es nula o muy reducida. No se espera ningún efecto terapéutico sea cual fuere el tipo de tratamiento.

Intermedia (I). Cuando el éxito terapéutico es imprevisible. Se puede conseguir efecto terapéutico en ciertas condiciones (fuertes concentraciones locales o aumento de la posología).

Indicaciones para solicitar un antibiograma

- En infecciones microbianas graves que comprometen seriamente la salud del paciente. Ej: endocarditis, absceso cerebral, septicemias, osteomielitis, meningitis.
- Si se desconoce la susceptibilidad del microorganismo aislado a los antibióticos de uso frecuente.
- En patología infecciosa que no responde al tratamiento antibacteriano clásico.

Procedencia del Paciente.

Los microorganismos Adquiridos en la comunidad difieren de los Adquiridos en el ámbito hospitalario (enfermedades asociadas a los equipos de salud), tanto en su naturaleza como en su susceptibilidad antibiótica, constituye un elemento orientador en relación a la sospecha del posible germen causal. Se sabe que los gérmenes más frecuentes en las Infecciones Comunitarias son los cocos Gram positivos (*Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*), Micoplasmas y Virus. En las Infecciones intrahospitalarias, la incidencia de los Gram negativos es predominante (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiela*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*) y *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*. (29) (30) (36)

En general los gérmenes adquiridos en el hospital son más resistentes que los comunitarios.

Localización de la Infección.

Los gérmenes que con mayor frecuencia producen infección en determinados sitios suelen ser conocidos, lo que ayuda en la inferencia etiológica inicial e incluso en la orientación de las investigaciones necesarias para su búsqueda. Ej.

En las infecciones **valvulares (endocarditis infecciosa)** los gérmenes más comunes son *S. aureus*, *Streptococcus viridans*, *S. faecalis*, *S. bovis* y *Stafilococcus coagulasa negativa*. (35) (36)

La endocarditis infecciosa por Gram negativos y fúngica se observa con poca frecuencia y suele asociarse con el consumo de drogas por vía venosa o a prótesis valvulares. (35) (36)

En el **sistema nerviosos central** en adultos de todas las edades están involucrados *Streptococcus pneumoniae* seguido de la *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus* del grupo B y *Haemophilus influenzae*. *Listeria monocytogenes* es más frecuente en el anciano y en paciente inmunodeprimido. (35) (36)

La meningitis tras procedimiento neuroquirúrgico o traumatismo craneal está causado por estafilococo y bacilos gram negativos.

La encefalitis se asocia a infecciones virales, *Micobacterium tuberculosis*, la Sífilis, hongos, *Mycoplasma pneumoniae* y *Bartonella henselae*.^{(35) (36)}

En las infecciones respiratorias altas:

La faringoamigdalitis es causada más de 50% por virus y en menor medida por el *Streptococcus beta hemolítico*.^{35,36}

La rinosinucitis aguda suele estar causada por virus respiratorios de vías superiores. Patógenos bacterianos como el *S. pneumoniae*, *H influenzae* *Moraxella catarrhalis* y microorganismos anaerobios intervienen en el 2% de los casos.^{(35) (36)}

La rinosinucitis crónica, se debe a *S. aureus*, *Corynebacterium diphtheriae* y anaerobios (*Prevotella*, *Veillonella*)^{(35) (36)}

En las infecciones respiratorias bajas. La bronquitis aguda está causada por agentes víricos (coronavirus, rinovirus, virus de la gripe o paragripal). La causa menos frecuente es *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Bordetella pertussis*.^{(35) (36)}

En la neumonía comunitaria o extra hospitalaria el agente etiológico que predomina es el *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*.

La neumonía causada por agentes atípicos: producida por *Legionella pneumophila*, *C. pneumoniae* *M. pneumoniae*.

En las **neumonías intrahospitalarias**, la incidencia de los Gram negativos es predominante (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) y *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*.^{(35) (36)}

Los abscesos pulmonares, suelen ser el resultado de aspiración de microflora bucal, Son frecuentes las infecciones polimicrobiana y pueden incluir anaerobios orales (*Prevotella*, *Peptoestreptococcus fusobacterium*) Son causa menos frecuentes *Streptococcus (milleri)* bacilos entéricos Gram negativos (*K pneumoniae*) y *S. aureus*.^{(35) (36)}

En las infecciones óseas predomina el *S. aureus*, *S. epidermis*.

En tracto gastrointestinal y vía biliar generalmente son bacilos Gram negativos y anaerobios.

En las **infecciones de piel** están involucrados gérmenes aerobios Gram positivos: *Streptococcus beta hemolítico* y *S. aureus*.^{(35) (36)}

La celulitis grave se observa después de la exposición a agua dulce (*Aeromonas hydrophila*) o salada (*Vibrio vulnificus*)^{(35) (36)}

En las vías urinarias, están presentes aerobios Gram negativos.

En la Epididimitis, los microorganismos causales suelen ser *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* en hombres jóvenes sexualmente activos y microorganismos Gram negativos en hombres mayores.^{(35) (36)}

Tipo de infección. Específicamente en las lesiones abscedadas, la conducta indicada es el drenaje quirúrgico del proceso, esto es debido a múltiples factores, como son: ⁽³⁷⁾

- Deficiente respuesta inmunitaria, debido a que las bajas concentraciones de oxígeno y el pH ácido, disminuyen la acción leucocitaria.
- Poca vascularización del proceso, lo cual dificulta la distribución de los antibióticos y que éstos alcancen la concentración terapéutica necesaria, al igual que la ausencia de los anticuerpos, complemento y leucocitos.
- Estado de latencia que adquieren las bacterias en este tipo de sepsis, lo que dificulta la acción de los antibióticos que actúan durante la fase de multiplicación bacteriana.⁽³⁶⁾
- En ocasiones los antibióticos son degradados por enzimas elaboradas por las bacterias o liberadas por ellas cuando mueren.
- Respecto al manejo de la antibioticoterapia, es importante tener en cuenta que en este tipo de sepsis la etiología es generalmente polimicrobiana, teniendo que aplicarse una terapéutica que incluya en su espectro a gérmenes Gram positivos y negativos, y de forma imprescindible, a los gérmenes anaerobios, que casi siempre están presentes.⁽³⁷⁾

Otro tipo de sepsis a analizar, es la infección por cuerpo extraño (catéter, sonda, prótesis), obstrucción física (litiasis renal, biliar). La conducta es eliminar el cuerpo extraño, pues es muy difícil erradicar la sepsis sólo con la antibioticoterapia, debido a que los gérmenes se adhieren al cuerpo extraño; incluso producen una sustancia tipo glicocaliz (bio-film), que los recubre, evitando el contacto con los leucocitos y de mayor importancia, con los antibióticos. Las bacterias en estas condiciones, pueden adquirir un estado de latencia y crecimiento retardado.⁽³⁷⁾

Un ejemplo clásico es la vía biliar, en la cual algunos antibióticos, como las cefalosporinas, pierden su acción en presencia de la obstrucción.⁽³⁷⁾

Penetración Tisular de los Antibióticos (sitio de la infección). La penetración, acumulación y localización de los antimicrobianos en el interior de las células fagocíticas son parámetros farmacocinéticos que adquieren mayor importancia en el estudio de los antimicrobianos motivado por el aumento del número de pacientes inmunocomprometidos con deficiencia adquirida en las funciones fagocíticas, por las infecciones recurrentes y fallos

de tratamientos causados, posiblemente, por la supervivencia intrafagocítica de determinados microorganismos.

La concentración del antibiótico en los tejidos puede ser diferente de la plasmática ya que su penetración varía según la **droga administrada, el tejido involucrado y el tipo de infección**.^{(30) (35)}

La actividad “in vitro” de los antibióticos difícilmente es aplicable “in vivo” si no se conoce como estos se distribuyen en el organismo humano. Efectivamente, la eficacia de los antibióticos “in vivo” dependerá de las concentraciones que puedan alcanzar en el medio en el que se localiza el foco infeccioso (biofase).^{(30) (35) (36)}

La distribución tisular de los antibióticos en el organismo humano depende fundamentalmente de dos factores:

- Factores Fisiopatológicos: barrera hematoencefalica, vegetaciones en válvulas cardiacas, irrigación sanguínea, tejido óseo.
- Características físico-químicos del antibiótico: liposolubilidad, ionización, fijación proteica plasmática, tamaño molecular.

Volumen de distribución elevado en pacientes críticos con sepsis, politraumatismo, fibrosis quística, grandes quemaduras y estados edematosos.

Volumen de distribución disminuida, obesidad, deshidratación, emaciación.

La Fijación Proteica plasmática dificulta la rápida difusión de los antibióticos a tejidos periféricos, por esta razón, debería evitarse la administración de antibióticos que se unan con gran proporción a las proteínas plasmáticas en situaciones en las que se requiera una elevada y rápida concentración de antibiótico en la biofase. Los antimicrobianos con escasa unión a proteínas plasmáticas se distribuyen ampliamente, incluso en pacientes con compromiso nutricional importante; sin embargo, los Aminoglucósidos tienen un bajo porcentaje de fijación proteica, pero debido a su alto tamaño molecular se ve reducida su distribución.^{(30) (35) (36)}

Otro factor que afecta la difusión de los antibióticos en el medio interno, es el pH. Este factor influye en el grado de ionización de los antibióticos, condiciona su liposolubilidad y por lo tanto, su capacidad de penetración tisular. Debe tenerse presente que en determinadas zonas del organismo (orina) o en determinados estados patológicos (abscesos), el pH del medio difiere del fisiológico.^{(30) (35) (36)}

Las alteraciones locales del pH, como ocurre en los abscesos y en especial en la orina, pueden tener un efecto importante sobre la actividad de varios fármacos antimicrobianos. La Metenamina y la Nitrofurantoina son más activas con un pH ácido, mientras que la alcalinización potencia la actividad de la Eritromicina, la Azitromicina, la Claritromicina, la

Lincomicina, la Clindamicina y los Aminoglucósidos. Estas observaciones se han utilizado en ocasiones como ventaja en el tratamiento de pacientes con infecciones urinarias, situaciones en las que el pH local puede modificarse mediante la adición de fármacos acidificantes o alcalinizantes. ^{(30) (35) (36)}

Hay infecciones donde la penetración del antibiótico al foco séptico es dudosa y aunque los gérmenes proliferan a una velocidad menor, se hacen más difíciles de destruir. Ej. Endocarditis bacterianas, Osteomielitis. ^{(30) (35) (36)}

En las infecciones relacionadas con obstrucción de vías urinarias, respiratorias o biliares, la penetración antimicrobiana a estas zonas es pobre, igual sucede en presencia de cuerpos extraños (sondas, válvulas, protésicas) donde las bacterias proliferan lentamente y el antibiótico puede ser destruido por enzimas elaboradas por los microorganismos. El mecanismo por el que los cuerpos extraños potencian la infección no está claro, aunque es probable que produzcan una alteración local de los mecanismos de defensa del huésped. Además, el cuerpo extraño con frecuencia constituye un nido sobre el que los microorganismos pueden adherirse y producir sustancias extra celulares, como el glicocaliz o la biopelícula, lo que puede interferir en la fagocitosis. ^{(30) (35) (36)}

Aunque en un principio se creyó que la biopelícula producía una barrera a la penetración de los antimicrobianos, está claro que esto no es cierto.

Algunas bacterias segregan una sustancia que les ayuda a fijarse a otras bacterias, células u objetos. Esta sustancia se combina con la bacteria para formar una capa adherente llamada biofilm o biopelícula. Por ejemplo, ciertas bacterias forman un biofilm en los dientes (llamado placa dental). El biofilm atrapa partículas de comida, que las bacterias procesan y utilizan, y en este proceso es probable que causen caries dentales. Las biopelículas también ayudan a proteger a las bacterias de los antibióticos. ^{(30) (35) (36)}

La ineficacia de los antibióticos contra las bacterias incluidas en la biopelícula es consecuencia de una alteración en el estado metabólico de estos microorganismos que les confiere una resistencia relativa a los antibióticos. ^{(30) (35) (36)}

En infecciones del sistema nervioso central, los antimicrobianos lipofílicos no ionizados como Rifampicina, Metronidazol, Cloranfenicol, Isoniacida, Sulfonamidas, penetran ampliamente, mientras que la mayoría de los Beta- lactámicos, Quinolonas y Glicopéptidos tiene penetración limitada que puede ser favorecida por el aumento de permeabilidad (inflamación) que acompaña a la infección y requieren ser administrados en dosis altas. Los Aminoglucósidos y las Cefalosporinas de primera y segunda generación, Polimixinas, tienen mínima penetración aun cuando haya inflamación. ^{(30) (35) (36)}

En infecciones urinarias, la concentración de antibiótico en el lugar de la infección puede ser muy superior a la alcanzada en plasma o tejido. ^{(30) (35) (36)}

En la osteomielitis la penetración del antimicrobiano también es importante para el éxito de la terapia, las Lincosaminas tienen alta penetración. La Vancomicina y Quinolonas logran concentraciones superiores a la concentración mínima inhibitoria (CIM) de los principales patógenos.

En los pacientes con sepsis, trauma, hipoalbuminemia, nutrición parenteral, líquidos endovenosos, insuficiencia cardíaca, quemados o con acumulación compartimental de líquidos, hay aumento en los volúmenes de distribución de los medicamentos.^{(30) (35) (36)}

Pacientes en fases tardías de quemaduras, leucemia aguda y la fase hiperdinámica de la sepsis hay aumento en la depuración de medicamentos. En contraposición, en pacientes con insuficiencia renal y los mayores de 75 años se ha encontrado disminución de la depuración de medicamentos.^{(30) (35) (36)}

En los pacientes críticamente enfermos se ha encontrado disfunción hepática, asociada a factores como hipotermia, sepsis e hipotensión, lo cual puede causar disminución de la depuración de los medicamentos eliminados por esta vía, debido a disminución en la actividad enzimática hepatocelular, disminución del flujo sanguíneo y/o biliar.^{(30) (35) (36)}

Las variaciones que ocurren en el líquido extracelular y/o en la función renal o hepática son los mecanismos fisiopatológicos más frecuentes y relevantes que pueden afectar la disposición de los medicamentos en los pacientes críticamente enfermos.

Los fármacos hidrofílicos exhiben un volumen de distribución limitado al espacio extracelular y sus concentraciones plasmáticas e intersticiales pueden disminuir notablemente con la formación de tercer espacio.

La presencia de edema, independiente del mecanismo fisiopatológico subyacente, altera la distribución de los fármacos; por lo tanto, se debe considerar el uso de mayores dosis para la mayoría de los antimicrobianos hidrofílicos en busca de asegurar concentraciones terapéuticas adecuadas.^{(30) (35) (36)}

La disminución local en la presión parcial de oxígeno, como ocurre en los abscesos y las infecciones intraperitoneales, también puede tener un efecto sobre la actividad de determinados fármacos antimicrobianos. Los Aminoglucósidos son inactivos frente a microorganismos facultativos en condiciones anaerobias porque el transporte de estos fármacos al interior de la bacteria requiere oxígeno.

Factores Genéticos.

Las particularidades genéticas o metabólicas de los individuos influyen sobre el comportamiento terapéutico o tóxico del antibiótico. Los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6PDH) pueden desarrollar hemólisis con antibióticos

oxidantes como las Sulfamidas, Cloranfenicol, Nitrofurantoina, Acido Nalidixico, Cloroquina.
(30) (35) (36)

En los acetiladores lentos, la Isoniazida muestra mayor tendencia a producir neurotoxicidad.

El Glutati3n es un antioxidante que previene la oxidaci3n de hemoglobina a metahemoglobina, la nicotinamida adenina dinucleotidofosfato (NADPH) es necesario para mantener el glutati3n en estado reducido y la G-6PDH es necesaria para reducir el NADP a NADPH. Cuando la disponibilidad de este 3ltimo es insuficiente para mantener el glutati3n en estado reducido, se produce acumulaci3n intracelular de radicales libres y la oxidaci3n de hemoglobina a metahemoglobina es inevitable. A partir de este momento se inician los procesos hemol3ticos. (30) (35) (36)

Determinados f3rmacos, como las Sulfamidas de acci3n prolongada y el Cloranfenicol, pueden potenciar la actividad hipoglucemiante de las Sulfonilureas.

V3as de administraci3n

V3a Intravenosa. Es la v3a de elecci3n cuando se precisa concentraciones plasm3ticas terap3uticas en un tiempo m3nimo, sobretodo en pacientes cr3ticos o en infecciones graves, ya que la biodisponibilidad del f3rmaco que accede es del 100%.

V3a Intramuscular. La absorci3n por esta v3a depende de la solubilidad del f3rmaco. Es 3til para el tratamiento de infecciones no complicadas o en pacientes ambulatorios. Hay que tener en cuenta que al igual que en la v3a oral, su absorci3n es impredecible.

Cabe recordar que al igual que con el resto de f3rmacos, no se debe utilizar la v3a intramuscular en pacientes con trastornos de la coagulaci3n o que est3n en tratamiento con anticoagulantes.

Se sabe que, en los pacientes diab3ticos, se asocia una vasculopat3a por lo tanto no es recomendable utilizar esta v3a para administrar antibi3ticos, sobre todo si la terap3utica se prolonga por m3s de 7 d3as, adem3s, se ha comprobado que algunos antibi3ticos como el Cloranfenicol pueden potenciar el efecto de los Hipoglucemiantes orales. (30) (35) (36)

V3a Oral. Es la v3a de administraci3n c3moda, pero es impredecible conocer la absorci3n y la biodisponibilidad y otros par3metros farmacocin3ticas, sin embargo, es m3s lenta para alcanzar concentraciones terap3uticas en el lugar de acci3n. Actualmente se tiene tendencia a ampliar el uso de esta v3a, debido a que se cuenta con modernos antibi3ticos, que consiguen obtener concentraciones similares a las obtenidas a la v3a parenteral. (30) (35) (36)

En el caso de los antibi3ticos que no se absorban por v3a oral, puede ser adecuada la administraci3n por dicha v3a cuando se requiera una acci3n t3pica. Ej. La administraci3n de

Vancomicina oral para el tratamiento de infecciones intestinales producidas por *C. difficile*.

(30) (35) (36)

Terapia Secuencial. La terapia secuencial es una práctica clínica que permite iniciar un tratamiento antibiótico por vía intravenosa (fase aguda) y si la evolución clínica del paciente es satisfactoria, se continúa el tratamiento por vía oral sin que se comprometa su eficacia.

(30) (35) (36)

Esta conducta disminuye la incidencia de efectos adversos asociados a la administración de antibióticos por vía parenteral (dolor e inflamación en el punto de administración), es más cómoda para el paciente, facilita el alta hospitalaria.

Duración del Tratamiento Antibiótico.

La enfermedad infecciosa se erradica cuando las defensas orgánicas vencen los microorganismos causantes de la infección.

Un antibiótico activo contra el germen patógeno disminuye su inóculo y también, como consecuencia lógica, la reacción del organismo responsable del proceso inflamatorio y así, la enfermedad no tiene estímulo para persistir, los microorganismos desaparecen y la enfermedad se cura, por lo menos bacteriológicamente. La duración de la terapia se ha establecido de forma tradicional y es necesario realizar estudios que validen esos tiempos de tratamiento. (30) (35) (36)

Se considera que para infecciones leves 5 a 7 días es suficiente, para infecciones severas entre 10 a 20 días y en infecciones crónicas 6 a 12 semanas. No obstante, la decisión debe ser individual. Hay que tener en cuenta que tratamientos prolongados innecesariamente promueven la colonización por gérmenes resistentes. (30) (35) (36)

Antibióticos de Amplio Espectro versus Antibióticos de Espectro Reducido.

Siempre que sea posible el tratamiento antibiótico debe ofrecer un espectro de actividad reducido dirigido exclusivamente a los patógenos más frecuentemente identificados en cada situación patológica o hacia los gérmenes que se hayan podido identificar a partir de muestras biológicas recogidas adecuadamente. (30) (35) (36)

La principal repercusión sanitaria de la utilización sistemática de antibióticos de amplio espectro es la selección de cepas resistentes.

Factores Fisiopatológicos.

El estado inmunológico del paciente es fundamental para la selección de la antibioticoterapia. Los pacientes inmunocompetentes pueden autolimitar varios procesos sépticos solo con la acción de su sistema inmunológico. Ej. Las micosis pulmonares, la

primoinfección tuberculosa, muchas infecciones intestinales e incluso las neumopatías inflamatorias, de las cuales, según se ha planteado, siete de cada diez pacientes inmunocompetentes podrían curarse sin tratamiento. (30) (35) (36)

Esto podría explicar el hecho de que las grandes pandemias ocurridas antes de 1935, año en el que comenzó a utilizarse la terapia antimicrobiana, no exterminaron a la humanidad. (30) (35) (36)

En la mayoría de las sepsis en pacientes inmunocompetentes se puede utilizar un antibiótico bacteriostático, pues con sólo inhibir el crecimiento bacteriano es suficiente, debido a que el sistema inmune del paciente completaría la eliminación de los microorganismos. Desde el punto de vista etiológico, estos pacientes son atacados fundamentalmente por cocos Gram positivos, gérmenes más invasivos que los bacilos Gram negativos, de los cuales solo el *H. influenzae* es considerado con dicha capacidad. (30) (35) (36)

La situación del **paciente inmunodeficiente** es distinta. La variedad de gérmenes a tener en cuenta es mucho mayor. Estos pacientes son atacados frecuentemente por gérmenes Gram negativos, hongos, virus, clamidias, gérmenes oportunistas de su propia microbiota y además, las cepas antibioticorresistentes que raramente atacan a los inmunocompetentes, muestran mayor patogenicidad en estos casos. (30) (35) (36)

Los mecanismos de defensa en los que participa la inmunidad humoral y celular pueden alterarse en los pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides, quimioterapia o radioterapia, especialmente si presentan Leucopenia adicional. Esta circunstancia da lugar a un riesgo elevado de contraer una infección. (30) (35) (36)

Otra situación que predisponente a un proceso infeccioso ocurre en aquellos pacientes portadores de material protésico y enfermedades como la drepanocitemia, neoplasias, diabetes mellitus, alcoholismo, trasplantes de órganos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, entre otras. 30-35,36

Los pacientes con diabetes mellitus representan un grupo que también puede ser especialmente sensible a otro efecto adverso infrecuente pero bien documentado asociado al tratamiento con Fluoroquinolonas, como la rotura tendinosa. 36

En estos pacientes es preferible utilizar antibióticos bactericidas para compensar la alteración inmunológica.

Pacientes Alérgicos. Las reacciones de hipersensibilidad constituyen una de las reacciones indeseables potencialmente más graves que presentan algunos grupos de antibióticos, especialmente los beta-lactámicos y las sulfamidas. (35) (36)

Ello obliga a disponer, en cada caso, de una o varias alternativas a los antibióticos de elección para poder hacer frente a los diferentes procesos patológicos. (35) (36)

Capítulo V

Embarazo y Antibióticos

La mayoría de los fármacos pueden atravesar la placenta y actuar sobre un ser en rápido desarrollo y provocar malformaciones estructurales (Talidomida, Antineoplásicos, Antiepilépticos), retraso en el crecimiento intrauterino (Cocaína, Anfetamina, Nicotina), teratogenicidad del comportamiento (Benzodiazepinas, Tranquilizantes mayores) o dificultades en el ajuste funcional neonatal (Opiáceos y otros depresores). (38)

Durante el embarazo, el cuerpo de la mujer experimenta una serie de cambios, fisiológicos, hormonales y farmacocinéticos para asegurar el crecimiento y desarrollo del feto mientras se mantiene la homeostasia. (38)

La gestación es una etapa especial y única de la vida por la confluencia de dos seres vivos, madre e hijo, con importantes implicaciones médicas en general y terapéuticas en particular, convirtiéndose en una población vulnerable. (38)

La infección durante el embarazo puede tener consecuencias para la madre y el feto, por lo tanto, es frecuente el uso de antimicrobianos y a pesar de que ninguno es totalmente inocuo para el feto, entonces es importante evaluar la relación riesgo - beneficio. (38)

Por otra parte, la mayoría de antimicrobianos atraviesan la barrera hemato-placentaria, pero los datos relacionados con el potencial teratogénico y la toxicidad embrionaria, fetal y neonatal de los fármacos son limitados, poco estudiados, ya que las mujeres embarazadas siempre son excluidas de los ensayos clínicos farmacológicos y por lo tanto hay escasa información farmacocinética respecto al uso y la dosificación de los antimicrobianos. (38)

Frecuentemente, la información acerca de los efectos teratogénicos de los antimicrobianos en las mujeres embarazadas proviene del análisis de series

de casos o de estudios de controles retrospectivos y con menor proporción, de cohortes prospectivas, pero con un número reducido de pacientes y por tanto, con un bajo poder estadístico. Además, en algunas situaciones la única información disponible sólo proviene de estudios en animales. (38)

Adicionalmente, debido a los cambios fisiológicos que se producen en la mujer gestante (aumento del agua corporal, aumento del volumen de distribución, aumento de la filtración glomerular y excreción renal de muchos antibióticos y la aparición de nuevos compartimentos como la placenta y órganos fetales), los niveles plasmáticos de antimicrobianos van a ser inferiores a los habituales y pueden requerir un ajuste en la dosificación. (38)

Cambios Fisiológicos Maternales

Emesis gravídica. La presencia de náuseas y/o vómitos, en ausencia de patología añadida, es una situación frecuente durante la gestación, en las primeras semanas, debido probablemente con los niveles de la hormona Gonadotropina Coriónica. Inicialmente se aconseja realizar tratamiento no farmacológico (ajuste dietético, reposo postprandial), cuando estas medidas no consiguen controlar los síntomas se recurre al tratamiento farmacológico.^{(38) (39) (40)}

La asociación Doxilamina más Piridoxina, es la primera opción, sin que produzca efectos adversos sobre el embarazo ni en el embrión/feto, tampoco en el recién nacido. Otras alternativas son la Metoclopramida, Dimenhidrinato y Meclozina.

Pirosis y/o dispepsia. El aumento de la presión intraabdominal y el menor tono del esfínter esofágico son causa frecuente de reflujo gastroesofágico durante los últimos meses de la gestación. Inicialmente se aconseja tratamiento no farmacológico (medidas higiénico-dietéticas, comidas ligeras y frecuentes, evitar las grasas, bebidas gaseosas, café, té, alcohol, no ingerir alimentos previos al acostarse, elevar unos centímetros el cabecero de la cama).⁽³⁸⁾

Estreñimiento. Situación frecuente en los últimos meses de la gestación, motivada principalmente por el retraso del vaciado gástrico y la reducción de la motilidad gastrointestinal, además pueden influir otros factores (suplementos de hierro). Su abordaje inicial incluye medidas higiénicas- dietéticas (abundante líquido, dieta rica en residuos, ejercicio físico).

Cambios Farmacocinéticas Maternales

La placenta no es realmente una "barrera" debido que a través de ella se transfieren fácil y rápidamente muchos nutrientes, fármacos, drogas e inclusive tóxicos. La difusión hacia los tejidos fetales de cualquier fármaco depende de varios factores relacionados con la solubilidad a los lípidos, la fijación a las proteínas, el peso molecular, el grado de ionización y el metabolismo placentario. Cuanto mayor es la edad gestacional mayor es la permeabilidad placentaria.^{(39) (40)}

Absorción. En la mujer gestante esta incrementada la absorción, porque el vaciado gástrico y la motilidad intestinal, esta disminuida, lo que permite que se extienda el tiempo de contacto del medicamento con la mucosa digestiva. Adicionalmente el riego sanguíneo esta acrecentado.³⁸

La secreción ácida disminuye el 40%, aumenta la secreción de moco, se incrementa el pH gástrico, lo que determina que los medicamentos ácidos están más ionizados y se absorban menos. (38)

La absorción por vía intramuscular aumenta por vasodilatación e incremento del gasto cardíaco, aunque en el tercer trimestre suele estar reducida en la región glútea por estasis. (38)

A nivel de la piel, el aumento del riego sanguíneo incrementa la absorción de los fármacos administrados transdermicamente.

La absorción pulmonar también se ve aumentada por el estado de hiperventilación y por un mayor flujo sanguíneo-pulmonar.

Distribución. Hay aumento de la volemia, del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo renal, pulmonar y uterino, así como el volumen plasmático, el líquido intersticial y en consecuencia, el agua corporal total.

En el embarazo se encuentra disminuida la concentración de las proteínas plasmáticas y cambian las proporciones de la albúmina y alfa- 1- glicoproteína ácida. La disminución de la concentración de proteínas plasmáticas se debe a que baja su síntesis y se incrementa la eliminación. (38) (39) (40)

El agua corporal aumenta por acción de la Aldosterona, por este motivo el volumen de distribución de los fármacos es mayor y por lo tanto existe menor concentración plasmática del fármaco. Aun así, la concentración de fármaco libre no se ve seriamente modificada. (38) (39)

Metabolismo. La producción hepática de ciertas proteínas y esteroides se encuentra alterada por los cambios hormonales durante el embarazo, sobre todo por efecto de la Progesterona. (39) (42)

Los niveles de colesterol y otros lípidos séricos están elevados, lo que incrementa la liposolubilidad o el transporte del fármaco a través de las membranas tisulares. La colestasis subclínica observada durante la gestación puede tener un efecto depresor sobre el metabolismo de los fármacos.

Excreción. Hay aumento del flujo sanguíneo renal, de la depuración de la creatinina y del Índice de filtración glomerular, por lo que la eliminación de los fármacos por esta vía se incrementa y puede requerir reajuste de la dosis del fármaco. El índice de filtración glomerular aumenta un 50% durante el embarazo, por lo que la eliminación de los fármacos por esta vía se incrementa. (38) (39) (40) (41) (42)

Las tasas de filtración glomerular se incrementan un 50 % a 60 %, por lo que la eliminación de los fármacos por esta vía se incrementa. La reabsorción de agua y electrolitos

también están elevados, consecuentemente el balance hídrico y electrólitos se mantienen normales. ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾ ⁽⁴¹⁾

Factores de la Placenta que influyen en la transferencia de Fármacos

La placenta es una compleja membrana celular transitoria, un sistema único de traspaso de sustancias. Separa la sangre de dos seres vivos diferentes y proporciona oxígeno y nutrientes para el feto. ⁽⁴¹⁾

Los fármacos atraviesan la placenta de la misma forma que los nutrientes y por lo tanto es predecible que un fármaco administrado a la madre esté presente en la sangre del feto. ⁽⁴¹⁾

Hace décadas se creía que la placenta servía de barrera que protegía al feto de los efectos adversos de los fármacos. El desastre de la Talidomida (finales de los 50 y principios de los 60), cambió completamente esta idea, demostrando que la exposición del feto a fármacos durante los periodos críticos de desarrollo podía producir daños irreversibles. A pesar de las altas tasas de malformaciones (20-30%) y de sus características especiales, la teratogenicidad de la Talidomida no fue sospechada durante años. El daño producido ha sugerido la posibilidad de que cualquier fármaco pueda ser una nueva Talidomida. ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾ ⁽⁴¹⁾

Existen algunos elementos de la placenta que condicionan el pasaje de fármacos:

Superficie o área de intercambio. La superficie de las vellosidades coriales y el flujo sanguíneo aumentan progresivamente a medida que avanza la gestación, en consecuencia, favorece la difusión simple de los nutrientes y fármacos. ⁽⁴¹⁾

Distancia de intercambio. Dado por el espesor o grosor de la placenta. En la etapa embrionaria y fetal precoz, la distancia entre la sangre materna y fetal es considerable debido al abundante estroma de las vellosidades coriales y del doble estratocitotrofoblástico y sincitial, (espesor de la membrana) pero al final del embarazo existe sólo una simple capa de células sincitiales. El grosor es mayor al comienzo del embarazo, afinándose al final. ⁽⁴¹⁾

Perfusión placentaria. A lo largo del embarazo, el flujo sanguíneo uterino y umbilical aumenta progresivamente a medida que va creciendo el feto para suministrar los nutrientes y el oxígeno adecuado y la transferencia de los fármacos, está determinada por este flujo. ⁽⁴¹⁾

Permeabilidad de la membrana. Para cada sustancia existe una constante de difusión que corresponde a la cantidad de soluto transferido por unidad de tiempo. ⁽⁴¹⁾

Proteínas de transporte. Son proteínas transportadoras que expulsan xenobióticos en general y anti infecciosos en particular. ⁽⁴¹⁾

Biotransformación de fármacos. La placenta sintetiza, metaboliza y transfiere una amplia variedad de sustancias endógenas, pero también presenta capacidad de biotransformar moléculas exógenas. ⁽⁴¹⁾

Vías paraplacentales de transferencia de fármacos. El feto puede ingerir el fármaco que está presente en el líquido amniótico por vía oral, se metaboliza o no y por el riñón se excreta al líquido amniótico, este mecanismo de recirculación contribuye a que el fármaco esté en contacto con el feto otra vez. ⁽⁴¹⁾

Características del Fármaco

Tamaño de la molécula. Los medicamentos con peso molecular inferior a 500 daltons, atraviesan la placenta con facilidad, penetran la placenta los fármacos con menor peso molecular. ⁽³⁸⁾

Ionización. En general atraviesan la placenta las sustancias menos ionizadas. ⁽³⁸⁾

Solubilidad. Las sustancias liposolubles atraviesan la placenta con más facilidad que las hidrosolubles. Las liposolubles difunden por la membrana celular y las hidrosolubles deben filtrarse por los poros de contenido acuoso que hay entre las células. ⁽³⁸⁾

Unión a proteínas plasmáticas. Sólo la fracción libre de las sustancias circulante en el plasma es capaz de atravesar la placenta. La concentración plasmática de albúmina en la madre decrece a medida que avanza la gestación mientras que la concentración de albúmina fetal va aumentando. Por lo tanto, la concentración de fármaco libre también va aumentando en la madre y tiene más capacidad de atravesar la placenta. Por otra parte, la afinidad de las proteínas fetales es menor que en el adulto y en el feto puede haber más fracción de fármaco libre. ^{(38) (39)}

El feto tiene menos proteínas que la madre (durante el primer y segundo trimestre), por lo tanto, hay una mayor concentración de fármaco libre en el mismo.

Estero especificidad. Las formas naturales del estero isómero se transfieren con más facilidad que el resto.

Desaminación. Hay enzimas placentarias que pueden modificar la transferencia de ciertas sustancias mediante este proceso.

Es importante tener en cuenta que los medicamentos que se administren a la madre previa al parto, se depurarán más lentamente en el neonato, como consecuencia de la inmadurez del metabolismo hepático y la excreción urinaria.

Las posibles consecuencias teratogénicas de los antimicrobianos va influir en gran medida del momento de la gestación que se ingiera la medicación. ^{(38) (39)}

Periodo de implantación. Comprende desde la fecundación hasta la implantación, dura aproximadamente dos semanas. En este periodo no existe circulación madre – feto, conocido como tiempo “de todo o nada” porque se cree que el embrión no es susceptible al efecto teratogénico del fármaco, o bien no produce nada o provoca la muerte del mismo y el aborto consiguiente. ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾

Periodo de Organogénesis. Va de la segunda a la décima semana (primer trimestre). En esta etapa se están formando la mayoría de los órganos (organogénesis). Es la fase de mayor riesgo, ya que el efecto teratogénico puede ocasionar anomalías estructurales que se traducen en malformaciones importantes, que en muchas ocasiones son incompatibles con el desarrollo fetal, pues dan lugar a abortos o malformaciones fetales incompatibles con la vida. ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾

Periodo de Desarrollo. Va de la décima semana hasta el parto (segundo y tercer trimestre del embarazo). Los fármacos administrados pueden producir alteraciones en el crecimiento y desarrollo funcional del feto o alteraciones morfológicas que generalmente son de menor gravedad y/o complicaciones en el parto. ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾

Fármaco Teratógeno

Es aquel medicamento que administrado durante el periodo embrionario o fetal es capaz de producir, directa o indirectamente, una alteración morfológica o funcional, alteraciones bioquímicas, metabólicas, hormonales, inmunológicas, del crecimiento y del comportamiento en el embrión, el feto o incluso en el niño después del nacimiento. Estas alteraciones pueden clasificarse en mayores (focomelia) o menores (retraso en el desarrollo del comportamiento). ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾

No obstante, para que la alteración morfológica se origine es necesario la confluencia de varias factoras: Administración de un fármaco potencialmente teratogénico, con dosis y tiempo suficientes, feto susceptible y que dicha interacción se produzca en un periodo crítico del embarazo.

Los fármacos administrados durante el embarazo pueden afectar al embrión o al feto: ⁽³⁹⁾
⁽⁴⁰⁾

- Mediante un efecto letal, tóxico o teratogénico.
- Por constricción de los vasos placentarios, afectando por ello el intercambio de gases y nutrientes entre el feto y la madre.
- Mediante producción de hipertensión uterina severa causante de lesión anóxica.
- Indirectamente al producir alteración del medio interno de la madre.

Clasificación Food And Drug Administration (FDA) de los Antimicrobianos según los riesgos potenciales de teratogénesis. ^{(38) (39)}

Según los distintos datos publicados, la incidencia de malformaciones congénitas acontece del 2 al 5% de los embarazos, cuyo origen es genético y relacionado con la ingesta de fármacos menor al 5%. Aunque este porcentaje de relación causal entre medicamentos y malformación es relativamente bajo, se torna importante debido a que se trata de una causa evitable en un gran porcentaje de los casos. Por cuestiones éticas y legales evidentes, la mayor parte de la información disponible sobre el riesgo y seguridad del uso de los fármacos durante el embarazo no procede de estudios diseñados con esta finalidad, sino que proceden de estudios epidemiológicos o realizados con animales de experimentación. ^{(38) (39)}

En general, se admite como seguro el uso de fármacos de las categorías A o B. Los fármacos de las categorías C o D se deben reservar para aquellas situaciones en las cuales no exista alternativa segura y los fármacos X deben evitarse siempre en las gestantes. ^{(38) (39)}

Además, algunos fármacos pueden cambiar de categoría de riesgo en función del momento de la gestación. Ej. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pasan de la categoría B a la D en el último trimestre del embarazo. También pueden cambiar en función de la dosis, la vitamina A por encima de 5.000UI/día pasa a la categoría X de la categoría A. ^{(38) (39)}

Categoría A. Estudios en mujeres embarazadas no han evidenciado riesgo para el feto.

Categoría B. Estudios en animales detectan efectos adversos, pero no existen estudios adecuados en embarazadas. No se han descrito riesgos en humanos. Se acepta su uso durante el embarazo.

Pertenecen a este grupo: Penicilinas, Amoxicilina, Ácido Clavulánico, Ampicilina, Sulbactam. Piperacilina, Tazobactam, Cefalexina, Cefazolina, Cefalotina, Cefadroxilo, Cefuroxima, Ceftriaxona. Cefotaxima, Cefaperazona, Cefixima, Cefepime, Meropenem, Ertapenem, Aztreonam, Clindamicina, Azitromicina, Nitrofurantoina, Fosfomicina, Etambutol. ^{(38) (39)}

Las concentraciones plasmáticas de las penicilinas y de las cefalosporinas en las mujeres embarazadas son menores que en las mujeres no embarazadas debido a un aumento de la eliminación renal, que condiciona una semivida de eliminación más corta y un incremento del volumen de distribución. A pesar que atraviesan la placenta. No hay pruebas de que sean teratogénicas en animales o en humanos. Estos antibióticos se consideran seguros durante el embarazo. ^{(38) (39)}

La Eritromicina cruza la placenta y las concentraciones plasmáticas fetales son alrededor del 5 al 20% de las concentraciones maternas. En las mujeres embarazadas tratadas con este producto no se ha observado aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Sin embargo, no se recomienda las sales de estolato de eritromicina porque que aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. ^{(38) (39)}

Se recomienda evitar el uso de Telitromicina durante el embarazo porque se desconoce si atraviesa la placenta, no hay experiencia de uso y se han descrito casos de hepatotoxicidad grave. ^{(38) (39)}

La Clindamicina, atraviesa la placenta y las concentraciones plasmáticas fetales son aproximadamente el 50% de las concentraciones plasmáticas maternas. No se ha observado defectos congénitos. ^{(38) (39)}

Categoría C. Estudios en animales han demostrado efectos adversos (Teratogenicidad) pero no existen estudios en embarazadas, o no se dispone de estudios en embarazadas ni en animales. Su utilización debe realizarse valorando el beneficio - riesgo. ^{(38) (39)}

Pertenecen a este grupo:

Aminoglucosidos. Atraviesan la placenta, pero las concentraciones plasmáticas fetales son menores que las concentraciones plasmáticas maternas. La Gentamicina es el aminoglucósido más evaluado en el tratamiento de las mujeres embarazadas.

Se han descrito sorderas congénitas en los neonatos cuyas madres fueron tratadas con Estreptomina y Kanamicina durante el embarazo y aunque no se han descrito con la Gentamicina o Amikacina, se considera que son un riesgo todos los integrantes de esta familia. ^{(38) (39)}

Otros problemas potenciales es el aumento de riesgo de Nefrotoxicidad, sobre todo cuando se administran junto a Cefalosporinas. Bloqueo neuromuscular cuando se combinan con fármacos bloqueadores musculares o sulfato de magnesio. En el embarazo las concentraciones plasmáticas de los Aminoglucósidos disminuyen, por lo que es necesario ajustar dosis. ^{(38) (39)}

Cloranfenicol. Atraviesa la placenta y las concentraciones plasmáticas en el cordón umbilical son variables. No se han descrito malformaciones congénitas con este producto. Sin embargo, se ha descrito Hemólisis cuando tienen déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. ^{(38) (39)}

También tratamientos con altas dosis durante el tercer trimestre del embarazo o en el parto se ha relacionado con un efecto tóxico característico, el síndrome gris del recién nacido, que ocurre sobre todo en prematuros, porque tienen menor capacidad metabólica por déficit de glucuroniltransferasa. ^{(38) (39)}

Fluorquinolonas. Tienen alta afinidad por el tejido óseo y el cartílago y en los estudios de teratogenia en animales se han observado artropatías, en todas las especies estudiadas. ⁽³⁸⁾
⁽³⁹⁾

Trimetoprim Sulfametoxazol. Las Sulfonamidas atraviesan la placenta y las concentraciones plasmáticas fetales obtenidas son del 70 al 90% de las concentraciones plasmáticas maternas. Aunque en animales tratados con Sulfonamidas se han descrito efectos teratogénicos (sobre todo hendidura palatina), no se ha observado un efecto teratogénico en mujeres tratadas con sulfonamidas durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, no se recomienda su uso durante el tercer trimestre del embarazo por el riesgo de hiperbilirrubinemia o kernicterus en el neonato, sobre todo si son prematuros por que compiten con la bilirrubina en su unión a la albúmina. ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾

El Trimetoprim en combinación con las Sulfonamidas, cruza la placenta y alcanza concentraciones plasmáticas fetales y en líquido amniótico similares a las concentraciones plasmáticas maternas. Generalmente, no se recomienda su administración durante el primer trimestre del embarazo porque se ha señalado que puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas (labio fisurado, ductos persistentes, hipoplasia adrenal. ⁽³⁹⁾

Existe una posibilidad teórica de que ésta droga produzca deficiencia de ácido fólico en el feto y originar anomalías congénitas. Se ha sugerido que la administración de ácido fólico durante el primer trimestre del embarazo podría reducir el riesgo de estas malformaciones congénitas asociadas al uso de estos productos, pero son necesarios más estudios para determinar la eficacia de esta propuesta. ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾

Puede ocasionar Hemólisis en presencia de déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.
Imipenem. Puede originar convulsiones

Glicopeptidos (Vancomicina y Teicoplanina) existe la probabilidad de toxicidad auditiva y renal. ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾

Linezolid. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, pero debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto. ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾

Claritromicina. No hay datos disponibles en humanos, pero en animales el fármaco es teratogénico y fetotóxicos en altas dosis causando defectos cardiovasculares, paladar hendido, retraso del crecimiento intrauterino y muerte fetal. ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾

Rifampicina. Es teratogénico en algunas especies animales, produce espina bífida y paladar hendido. Su efecto en el feto humano es desconocido. Riesgo de hemorragia en el recién nacido. Los beneficios de su uso deben balancearse en casos particulares. ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾

Izoniacida. Mutagénico in vitro y embriotóxico en animales. No existen estudios controlados en mujeres embarazadas. Su uso debe ser limitado a casos específicos.

Metronidazol. Mutagénico en estudios in vitro y carcinogénico en roedores. El American College of Obstetricians and Gynecologists recomienda no utilizarlo durante el primer trimestre del embarazo, No obstante, en la revisión de diferentes casos de mujeres embarazadas no se han identificado problemas de malformaciones congénitas. ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾

Categoría D. Estudios en embarazadas han demostrado riesgo de efectos adversos, pero existen ocasiones en las que los beneficios pueden superar los riesgos. Pertenecen a este grupo: ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾

Tetraciclinas. Atraviesan la placenta y se unen por quelación al calcio de las estructuras óseas y dentales del embrión y del feto en desarrollo. Provocan coloración amarillenta o marrón de los dientes e hipoplasia del esmalte dental, cuando se administran después de la semana 24 de gestación, e inhibición del crecimiento óseo y otras alteraciones esqueléticas, sobre todo en los niños prematuros. ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾

Se han descrito casos de hepatotoxicidad graves, en mujeres embarazadas tratadas con altas dosis de tetraciclinas administradas por vía intravenosa.

Categoría X. Estudios en embarazadas y en animales han demostrado que los riesgos potenciales superan claramente a los posibles beneficios. Contraindicados en el embarazo. ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾

Pertenecen a este grupo: Quinina, Cloroquina, Ribavirina y Amantadita. Para aplicar esta clasificación a la hora de realizar una prescripción hay que tener en cuenta que los estudios en animales son orientativos, pero no extrapolables a la especie humana. Ej. La Talidomida no demostró ser teratógena en los ensayos realizados con roedores y, sin embargo, está contraindicada en el embarazo (categoría X). ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾

Un caso contrario es el ácido acetilsalicílico, que ha mostrado efectos teratogénicos y embriocidas en animales (categoría D) y, sin embargo, en estudios controlados realizados en humanos no ha mostrado teratogenia.

Capítulo VI

Antibióticos en la Lactancia

La lactancia materna constituye la fuente ideal de nutrición para los lactantes, es la forma de alimentación natural del recién nacido, exclusiva durante los primeros seis meses o complementada con otros alimentos, hasta los 2 años. ⁽⁴³⁾ ⁽⁴⁴⁾

Una mujer produce aproximadamente 600 ml de leche por día, apenas contaminada por patógenos ambientales, compuesta principalmente por agua (85% a 95%) y esta proporción no está influida por la ingesta de líquidos en la madre. ⁽⁴³⁾ ⁽⁴⁴⁾

La leche materna humana madura está formada por una suspensión de grasas, proteínas, hidratos de carbono y minerales. Constituida por lactosa, α -lactalbúmina, β -lactoglobulina, caseína y aminoácidos (los aminoácidos esenciales derivan de la sangre y los no esenciales provienen en parte de la sangre o sintetizados directamente en la glándula mamaria). ⁽⁴³⁾ ⁽⁴⁴⁾

El suero de la leche contiene interleukina-6 y otros factores inmunológicos. Además, tiene antígenos específicos de membrana que transmiten la experiencia inmunológica de la madre al niño. El factor de crecimiento epidérmico de la leche puede promover el crecimiento y maduración de la mucosa intestinal. ⁽⁴³⁾ ⁽⁴⁴⁾

Posee todas las vitaminas, excepto la K y la D. Después de los 6 meses de edad los lactantes con leche materna exclusiva deben recibir suplemento de hierro. ⁽⁴³⁾

Las heces de los niños amamantados muestran grandes concentraciones de bifidobacterias y lactobacilos protectores, que aumentan la resistencia frente a gérmenes patógenos.

La lactancia materna proporciona numerosos beneficios para la salud de los lactantes, protege de la morbilidad y mortalidad asociadas a las enfermedades infecciosas de origen bacteriano, vírico y parasitario.

Prácticamente todas las sustancias y elementos químicos que aparecen en la sangre materna pueden ser transferidos a la leche, pero antes son inactivados en el hígado materno y excretado por la orina o distribuido y unido a proteínas de tal forma que la concentración de fármaco libre en plasma materno es baja, si el lactante es capaz de absorberlo sufrirá también el fenómeno de metabolización, excreción, unión a proteínas y distribución, de modo que el medicamento activo en el niño será muy inferior a la dosis materna. ⁽⁴³⁾

Generalmente, la cantidad de medicamentos que llega al niño a través de la lactancia es menor que el que recibe el feto in útero cuando se médica a la embarazada.

Las pruebas científicas actuales permiten asegurar que interrumpir o contraindicar la lactancia materna supone riesgo importante de morbimortalidad para el lactante, más aún si es prematuro o está enfermo. Por lo tanto, esta situación exige una cuidadosa valoración de dos hechos: el riesgo para el lactante de la ingesta materna del medicamento frente al peligro que supone el abandono de la lactancia. ⁽⁴³⁾

El uso de antibióticos en las mujeres que amamantan implica el potencial pasaje de las drogas a sus hijos. Si bien la mayoría de los fármacos administrados durante la lactancia no provocan daño a los bebés y casi no hay contraindicaciones cuando es necesaria la medicación materna, el inicio y la continuación de la lactancia en estas circunstancias es un tema controvertido. ⁽⁴³⁾

Por un lado, los riesgos pueden ser sobredimensionados, lo que lleva a la suspensión de una droga necesaria o a la interrupción de la lactancia. En el otro extremo, el uso indiscriminado de medicamentos puede provocar una situación potencialmente riesgosa para el niño. ⁽⁴³⁾

Además, una droga que puede ser segura durante el embarazo, puede no serlo en el lactante.

Debido a que en embarazadas o mujeres que amamantan no se llevan a cabo estudios sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos y que los ensayos en animales son difíciles de extrapolar a los seres humanos, existe un aspecto ético a considerar cuando se administran en este grupo de pacientes. ⁽⁴³⁾

Factores que determinan la excreción de los medicamentos por la leche materna

Factores Maternos. El fármaco cuando es absorbido por la madre da lugar a concentraciones plasmáticas máximas y mínimas. La difusión a la leche ocurrirá en el momento de la Concentración máxima, por lo que se recomienda dar el pecho antes de la dosis del fármaco. ⁽⁴⁵⁾

El grado de unión a las proteínas plasmáticas determinará la fracción libre del fármaco que se puede excretar con la leche y será tanto menor cuanto mayor sea su fijación proteica. ⁽⁴⁵⁾

Si el fármaco administrado a la madre se metaboliza, sus metabolitos pueden ser activos o no y pueden tener las características físico-químicas del fármaco o ser completamente diferentes. ⁽⁴⁵⁾

Si el fármaco se elimina rápidamente del torrente sanguíneo tiene menos probabilidades de difundir a la leche materna. La diferenciación interindividual en la leche materna puede

provocar que varias madres reciban la misma dosis de antibióticos y transfieran diferentes cantidades de droga a sus bebés. ⁽⁴⁵⁾

Hay una significativa variación con el tiempo de producción de la leche, especialmente en el pH, en efecto, la leche tiende a ser más ácida con la madurez; el calostro tiene un pH de 7.4, mientras que la leche de transición es de 7.05. ⁽⁴⁵⁾

El tejido mamario tiene la capacidad de metabolizar algunos medicamentos tales como las Sulfonamidas, lo cual puede alterar la exposición del lactante según si hay o no metabolitos activos. ⁽⁴⁵⁾

La administración de dosis únicas o esporádicas del medicamento, es poco probable que alcancen niveles plasmáticos mantenidos que consigan una excreción importante por la leche.

Aunque se den las condiciones para que se produzca la excreción de un medicamento por la leche materna, si la producción de esta, es escasa será poco probable que llegue a afectar al lactante. ⁽⁴⁵⁾

El tejido mamario tiene la capacidad de metabolizar algunos medicamentos tales como las Sulfonamidas, lo cual puede alterar la exposición del lactante según si hay o no metabolitos activos. ⁽⁴⁵⁾

La administración de dosis únicas o esporádicas del medicamento, es poco probable que alcancen niveles plasmáticos mantenidos que consigan una excreción importante por la leche. ⁽⁴⁵⁾

Aunque se den las condiciones para que se produzca la excreción de un medicamento por la leche materna, si la producción de esta, es escasa será poco probable que llegue a afectar al lactante. ⁽⁴⁵⁾

La producción de leche y su eyección están controladas por dos hormonas, la Prolactina, la Oxitocina y por el flujo sanguíneo en la mama. Los fármacos que actúan sobre estas dos hormonas o sobre el flujo sanguíneo mamario estimularán o inhibirán la secreción láctea. ⁽⁴⁵⁾

Factores relacionados con el fármaco.

El paso de una sustancia desde el plasma materno a la leche se expresa con el índice leche/plasma (I l/p): concentración de la sustancia en la leche / concentración en plasma: ^{(45) (46)}

Índice Leche/Plasma (I l/p) <1 Indica menor concentración en leche. Índice Leche/Plasma (I l/p) >1 Indica mayor concentración en leche.

Este índice no siempre está definido por lo que a menudo es necesario calcular la magnitud del paso de la sustancia a la leche en función de otros parámetros

farmacocinéticas como: Ionización, Liposolubilidad, Fijación Proteica, Peso molecular, Concentración máxima, Vida media.

Ionización. Los antibióticos pueden moverse a través de las membranas biológicas sólo en su estado no ionizado; este movimiento depende del pKa de la molécula, del pH del plasma y del pH de la leche materna. ⁽⁴⁶⁾

Debido a que el pH de la leche es menor que el plasmático (7.2 versus 7.4), las moléculas de drogas débilmente ácidas como las Sulfonamidas y Penicilinas se acumulan en altas concentraciones en el plasma, mientras que aquellas débilmente básicas como Eritromicina, Lincomicina y Metronidazol tienden a concentrarse en la leche. ^{(45) (46)}

De este modo, el grado de ionización de una droga determina en gran medida su tendencia a permanecer en el plasma o en la leche materna. La porción no ionizada es la que atraviesa la membrana celular más fácilmente.

Como el pH de la leche es ligeramente más ácido que el de la sangre materna, el cociente leche/plasma será mayor para los fármacos básicos, similar para los neutros y menor para los ácidos.

Liposolubilidad. El epitelio alveolar es una barrera lipídica muy permeable durante los primeros días de lactancia. Los fármacos liposolubles atraviesan fácilmente la membrana del alvéolo y se pueden concentrar en la parte grasa de la leche. ^{(45) (46)}

Fijación Proteica. Cuanto mayor sea este porcentaje, menor pasó a la leche, porque solo difunde la fracción libre. Algunas drogas pueden presentar escasa unión a las proteínas plasmáticas, pero unirse a las de la leche, las cuales son cualitativamente diferentes de las primeras. Por ello, aunque los antibióticos lleguen al lactante, hay pocas consecuencias. ⁽⁴⁵⁾

Peso molecular. El tamaño de la molécula del fármaco determina la posibilidad de atravesar la membrana fisiológica. En general cuanto mayor es el peso molecular menor probabilidad tendrá de llegar a la leche materna. Las sustancias con peso molecular inferior a 200 daltons pasan directamente a través de los canalículos intersticiales. El paso es difícil a partir de 500 daltons y prácticamente inexistente a partir de 700 daltons. ⁽⁴⁵⁾

Una vez que el medicamento pasa a la leche debe ser capaz de permanecer en ella hasta que el niño la ingiere. Los parámetros farmacocinéticos que rigen este concepto son el tiempo máximo (o concentración máxima) y la vida media o semivida. ⁽⁴⁵⁾

Concentración máxima (Cmax). Es el momento de mayor concentración en plasma y, por tanto, en leche tras la administración. El tiempo de máxima concentración (Tmax) en leche es paralelo a la Cmax y éste es el momento a evitar para dar el pecho. Cuanto más corto el Tmax, menos interfiere el fármaco en la lactancia. ⁽⁴⁵⁾

Semivida de Eliminación (T1/2). Tiempo que tarda la concentración plasmática en reducirse a la mitad. Cuanto más corto es, más pronto se elimina y por tanto más seguro

para la lactancia, aquellos con mayor vida media tienden a acumularse. En general, cualquier sustancia precisa 4 semividas para desaparecer completamente del plasma.⁽⁴⁵⁾

Factores relativos con el lactante.

La distinta capacidad de los lactantes para metabolizar las drogas depende de variaciones en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de moléculas bioquímicas.

El volumen de leche que ingiere el lactante oscila entre 30 a 150 ml/kg/día.

Absorción. El Ph gástrico y la actividad enzimática son determinantes en la absorción del fármaco en el neonato. La permeabilidad gástrica está incrementada, el tránsito y superficie intestinal disminuida, por lo que fármacos que normalmente no se absorben por vía oral pueden hacerlo en el neonato.^{(45) (46)}

Los factores que alteran la absorción incluyen el tiempo de vaciado gastrointestinal, el grado de reflujo gastroesofágico y el área de superficie intestinal relativamente menor.

Distribución y Metabolismo. Existen diferencias notables en la composición corporal del prematuro (mayor contenido en agua, menor cantidad de grasa, menor cantidad de proteínas plasmáticas) respecto a un neonato a término. Estas diferencias en la composición orgánica conllevan variaciones importantes en la distribución del fármaco. No existe el peligro de acumulación de fármaco en el neonato cuando se trata de administraciones únicas a la madre.^{(45) (46)}

Los niños alcanzan la capacidad metabólica de los adultos sólo en la última parte de la infancia. Del mismo modo, las enzimas que median procesos metabólicos como oxidación y glucuronidación están incompletamente desarrolladas en los neonatos.

La eliminación renal del fármaco es menor en los prematuros, por lo que el riesgo de acumulación es mayor.

Los efectos colaterales y las reacciones adversas a las drogas no siempre se relacionan con la dosis, ya que a menudo existen reacciones idiosincráticas no predecibles, por lo cual dos lactantes que reciben la misma cantidad de droga pueden comportarse de forma diferente.

Prácticamente, todas las sustancias y elementos químicos que aparecen en la sangre materna pueden ser transferidos a la leche, pero antes son inactivados en hígado materno y excretado por la orina, o distribuido y unido a proteínas de tal forma que la concentración de fármaco libre en plasma materno es baja, si el bebé es capaz de absorberlo sufrirá también el fenómeno de metabolización, excreción, unión a proteínas y distribución de modo que el medicamento activo en el niño será muy inferior a la dosis materna.^{(45) (46)}

Otro factor que se debe tener en cuenta es la posibilidad de la interacción entre el fármaco que recibe la madre y lo que recibe el niño.

Transmisión de infecciones al recién nacido. Son varias las entidades que tienen posibilidades de transmitirse por la lactancia, ya sea por la presencia del agente infectante en la leche, o porque el contacto estrecho con la madre, sin embargo, aquellas susceptibles de ser transmitidas, sólo un número muy reducido puede llegar a producir enfermedad. La tuberculosis materna, en caso de que la madre sea bacilífera, podría ser infectante, sin embargo, no se justifica la privación al niño de su leche, puesto que se le puede ofrecer al proteger a la madre con mascarilla o extrayéndosela y administrándola al niño posteriormente. En casos extremos se podría hacer una suspensión temporal hasta que la madre tenga una baciloscopia negativa. ⁽⁴⁵⁾ ⁽⁴⁶⁾

Las hepatitis no constituyen hoy día una contraindicación absoluta. En el caso de la hepatitis tipo B, se debe garantizar un manejo adecuado del parto, para evitar la transmisión por restos de sangre al recién nacido, lo que constituye la medida preventiva más importante. Si se administra además la gammaglobulina hiperinmune, y el esquema de vacunación correspondiente, las posibilidades de transmisión son prácticamente nulas y no se justifica la suspensión de la lactancia. ⁽⁴⁵⁾ ⁽⁴⁶⁾

Las infecciones maternas por Citomegalovirus (CMV) no constituyen un peligro para el amamantamiento de sus hijos.

Dentro de las infecciones crónicas la única contraindicación absoluta para la lactancia la constituye la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Riesgos

Existen varias clasificaciones que agrupan los diferentes fármacos en función del riesgo para el neonato y el lactante; la más aceptada a nivel internacional es la de Food and Drug Administration (FDA). Que divide los fármacos en cuatro grupos según su potencial excreción en la leche humana y riesgo. ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Grupo I. Fármacos que se elimina muy poco o no se eliminan por la leche materna. No representan ningún riesgo. Son compatibles. ⁽⁴²⁾

Aminoglucósidos. La Amikacina, Estreptomina, Gentamicina. Se excreta en la leche materna en bajas concentraciones. No se absorbe por vía digestiva debido a su naturaleza polar. Su presencia en el intestino del lactante puede provocar disbacteriosis intestinal o interferir en la síntesis de vitamina K por la flora intestinal. ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Grupo II. Fármacos que se eliminan por la leche materna. Es poco probable que afecten al lactante. Son compatibles.

Penicilinas G. Se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades.

Puede alterar la flora intestinal.

Ampicilina, Amoxicilina. Se excreta en la leche materna en bajas concentraciones. Puede alterar la flora intestinal. Se ha observado candidiasis y diarrea.

Cefalosporinas. Las de primera y segunda generación presentan bajas concentraciones en la leche, son consideradas seguras. El Cefadroxilo, Cefalexina, Cefalotina, Cefazolina, Cefitibuteno, pueden alterar la flora intestinal.

Las Cefalosporinas de tercera y cuarta generación (Cefotaxima, Ceftriaxona, Cefepima, Cefoperazona), pueden alterar la flora intestinal ocasionando diarreas, se ha observado rash cutáneo. ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Monobactamicos: El Aztreonam, se excreta en concentraciones bajas, debido a su naturaleza ácida y su escasa liposolubilidad, asociado a su pobre absorción oral, indican que los efectos sistémicos en el lactante son poco probables. ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Macrólidos: La Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina, se excretan en cantidades pequeñas en la leche, aunque pueden afectar flora intestinal. Se consideran seguros. ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Antituberculosos. La madre puede amamantar a su hijo sólo cuando deja de eliminar bacilos (baciloscopía negativa).

La Cicloserina, Pirazinamida, Isoniacida. Se excretan en pequeña cantidad, han sido bien estudiados y cabe vigilar el riesgo potencial de Hepatotoxicidad.

El Etambutol y Rifampicina. Tienen riesgo bajo. Se recomienda una dosis diaria luego de la última tetada.

Ácido Nalidíxico. Se excreta en bajas concentraciones en leche materna. Se asociado anemia hemolítica en lactantes con déficit de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (G6PD).

Clindamicina. Se excreta por la leche materna. Se ha comunicado casos de alteraciones de la flora intestinal. ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Fosfomicia. Tiene bajo peso molecular, por lo que su pasaje a la leche materna es esperable. El riesgo para el lactante es desconocido, pero puede modificar su flora intestinal.

Carbapenem. El Imipenem, se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. Puede alterar la flora intestinal del lactante.

Meroperem, tiene bajo peso molecular, se elimina por la leche materna, se desconoce si puede producir efectos adversos en el lactante.

Grupo III. Pasan a la leche en cantidad importante aun con dosis terapéuticas y con posible riesgo para el lactante (precaución/evitar).

Quinolonas. La Ofloxacina, Norfloxacina, Ciprofloxacina, Pefloxacina, pasan a la leche materna. La concentración en el plasma del lactante es igual a la de la madre. Puede provocar severa artropatía, fototoxicidad y carcinoma cutáneo en el niño. Se recomienda no utilizar en las puérperas. Está contraindicada durante la lactancia. ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Sulfonamidas. En las Sulfas de vida media larga, se ha descrito hemólisis en niños con déficit de glucosa G fosfato deshidrogenasa y puede causar Kernicterus. El Sulfametoxazol con o sin Trimetoprima puede usarse sin problemas en lactantes sanos mayores de 26 días y no prematuros. ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Daptomicina, Teicoplanina, Vancomicina, no hay datos.

Grupo IV. Se desconoce su efecto (precaución/evitar). Se aconseja no utilizar.

Cloranfenicol. Se excreta en leche materna. Los niveles en leche son muy bajos para causar “síndrome gris” en el lactante. Puede provocar depresión de la Médula Ósea, Anemia Aplásica. Se ha descrito somnolencia, vómitos y gases intestinales después de la lactancia. Alteración de la flora intestinal. ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Tetraciclinas. Riesgo de manchas dentales aún no eclosionados del lactante e inhibición del crecimiento.

Espectinomicina. No hay datos sobre su excreción en leche materna. Primaquina. No hay datos sobre su excreción en la leche materna. Si el lactante tiene déficit de G6PD, existe riesgo de anemia hemolítica. ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Metronidazol. Se excreta en la leche materna. Se han comunicado diarrea e intolerancia a la lactosa secundarias a su uso en un lactante. Según algunos autores, es mutagénico y carcinogénico. Si se administra una dosis única de 2 gramos para la Tricomoniasis materna, se debe suspender la lactancia por 24 horas para que el agente sea excretado (descartar la leche que se extrae durante ese lapso). ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

Lisenolid. No se aconseja su administración en la lactancia, porque no se disponen de estudios sobre su toxicidad.

Aunque el riesgo de transferencia de antibióticos a través de la leche materna nunca puede ser eliminado, sin embargo, puede disminuirse en algún grado, aplicando las siguientes estrategias:

- Evitar alimentar al lactante durante la Concentración máxima (alimentar al niño antes de la dosis antibiótica).
- Elegir antibióticos con la menor concentración en leche ($I/p < 1$)
- Elegir antibióticos con $pKa < 7$, alto peso molecular (> 900 Da)

- Elegir antibióticos con Fijación proteica elevada (>80%)
- Elegir antibióticos con baja biodisponibilidad oral y rápido aclaramiento plasmático
- Conocer las reacciones adversas de los fármacos.
- Prescripción reflexiva de los antibióticos (necesidad real, riesgos y beneficios).
- Monitoreo del lactante (vigilancia sobre la aparición de efectos adversos, inesperados o inexplicables que pueden ser inespecíficos como letargia, rechazo del alimento o específicos como diarrea; confirmación de que éstos estén relacionados con el tratamiento materno, monitoreo de niveles séricos)

Capítulo VII

Antibióticos en Neonatos y Niños

Desde el nacimiento hasta la edad adulta se producen una serie de modificaciones anatómicas, fisiológicas y bioquímicas que afectan los procesos de farmacocinética y farmacodinamia de las drogas.

La administración de fármacos en niños presenta algunos problemas, no solo por las diferencias de biodisponibilidad en las distintas edades, sino que la droga también puede afectar los procesos de crecimiento y desarrollo que puede objetivarse luego de algunos años de la administración de la droga. Ej. Corticoides, hormonas sexuales, hormonas tiroideas. ⁽⁴⁸⁾

La FDA. (Administración de Drogas y Alimentos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos), debido a la existencia de complejos cambios y diferencias en la anatomía, bioquímica y fisiología, en el comportamiento y maduración del sistema nervioso central y numerosos sistemas orgánicos dependientes de la edad, ha dividido la población pediátrica en 5 grupos etarios. ⁽⁴⁸⁾

Período intrauterino (desde la concepción al nacimiento).

Neonato (desde el nacimiento hasta un mes).

Infante (desde un mes hasta 2 años)

Niño (desde los 2 años hasta el comienzo de la pubertad)

Adolescente (desde el comienzo de la pubertad hasta la vida adulta). ⁽⁴⁸⁾

Las dosis terapéuticas en pediatría pueden ser ajustadas de acuerdo a la edad, al peso, a la superficie corporal, talla, estado patológico, sexo e incluso a necesidades individuales.

La dosis basada en el peso corporal es la más adecuada, sin embargo, no toma en cuenta algunos factores como el agua corporal, masa muscular, órganos en maduración, volumen de distribución, peso del hígado. ⁽⁴⁸⁾

Se ha demostrado que la superficie corporal se relaciona mejor con las funciones del cuerpo como es el gasto cardiaco, volumen de distribución,

filtrado glomerular y compartimiento hídricos por lo que sería el parámetro ideal para la dosificación por ser más exacta.

Farmacocinética

Absorción. Durante los 2 a 4 primeros días de vida no hay peristaltismo gástrico, el estómago se vacía por una combinación de factores: incremento del tono de la musculatura

gástrica, distensión del estómago, contracción del antro, presión hidrostática y la acidez local. ⁽⁴⁸⁾

Durante el período neonatal, el tiempo de vaciamiento gástrico y la actividad peristáltica intestinal es irregular e impredecible.

En el recién nacido pre término y a término, el tiempo de vaciamiento gástrico es prolongado, dura de 6 a 8 horas y depende del tipo de alimentación. Los líquidos pasan más rápido que los sólidos. A partir de los 6 meses se alcanzan los valores del adulto. ⁽⁴⁸⁾

El Ph gástrico, en el momento de nacer es casi neutro, probablemente por ingestión del líquido amniótico, luego de unas horas baja rápidamente de 1,5 a 3, hasta volver a la neutralidad en el plazo de 24 a 48 horas, alcanza los valores del adulto a los 3 meses. ^{(48) (49)}

En el recién nacido pre término no se observa el descenso del Ph gástrico, debido a la inmadurez de los mecanismos secretores, lo que ocasiona aclorhidria relativa que favorece el incremento de la biodisponibilidad de algunos antibióticos que son degradados a Ph ácido. Ej. Penicilina. ^{(48) (49)}

La motilidad intestinal varía en el período perinatal y depende de la presencia o no de alimentos.

El recién nacido a término tiene contracciones duodenales con una periodicidad semejante al adulto en ayunas, aunque es menor el número de contracciones-ráfagas. La actividad motora durante el ayuno o entre digestiones es también menor en los niños. Estos cambios fisiológicos influyen en el grado de absorción de las drogas por el tubo digestivo. ^{(48) (49)}

En síntesis, cuando se administra por vía oral, las alteraciones del Ph gástrico, el vaciado gástrico, el peristaltismo intestinal y la inmadurez de la membrana intestinal, hacen que la absorción y por tanto la biodisponibilidad de los fármacos sea impredecible, e incluso puede ocurrir que se absorban antibióticos que normalmente no lo hacen por esa vía. Ej. Aminoglucósidos. ^{(48) (49)}

La microflora intestinales es capaz de metabolizar algunas drogas e influir en su biodisponibilidad. Durante la vida fetal el tracto gastrointestinal es estéril. Luego del nacimiento se coloniza y se detectan bacterias a las 4 a 8 horas de vida, permite el metabolismo de las sales biliares, de los fármacos y ayuda la motilidad gastrointestinal. ^{(48) (49)}

Luego de la eliminación del meconio, las primeras deposiciones están compuestas por *Staphylococcus*, *Enterococos*, *Streptococcus viridans* y otras especies coliformes.

En el aparato digestivo del recién nacido a término, alimentado a pecho predominan las especies bacilares (*Lactobacillus bifidus*), en cambio, si es alimentado por biberón es colonizado por bacterias anaeróbicas y el *lactobacillus acidophilus*.^{(48) (49)}

En niños sanos la actividad metabólica total de flora bacteriana alcanza los valores del adulto para metabolizar ácidos biliares y esteroides neutros a los 4 años, aunque no se conocen los efectos de dicha flora sobre el metabolismo de fármacos.^{(48) (49)}

Absorción rectal. La superficie rectal es pequeña pero muy vascularizada, sirve como vía alternativa para administrar algunas drogas. La absorción se hace a través de las venas hemorroidales superiores, medias e inferiores.^{(48) (49)}

Las venas hemorroidales superiores se vierten a la vena porta (Hígado) por medio de la vena mesentérica inferior.

Las venas hemorroidales inferior y media drenan hacia el ano y recto inferior respectivamente y vierten la sangre a la circulación sistémica por medio de la vena cava inferior por lo tanto evita el primer paso hepático.^{(48) (49)}

La absorción por esta vía es irregular e incompleta, por la retención y mezcla del agente con las materias fecales que impiden el contacto con la mucosa rectal y por qué evita parcialmente el paso hepático.

Absorción intramuscular. La velocidad y la cantidad de droga absorbida por esta vía puede ser variable durante los primeros 15 días de vida debido a:

- Modificaciones adaptativas en el flujo sanguíneo local.
- Reducida masa muscular esquelética e insuficiente contracción muscular.
- Frecuentes alteraciones patológicas en esta etapa como insuficiencia
- Circulatoria y/o distress respiratorio.

Esta vía en el recién nacido esta contraindicada por la mala perfusión tisular, muy dolorosa, necrosis tisular, es frecuente la contractura muscular, lesiones del nervio ciático, formación de abscesos, quistes y cicatrices.

Absorción percutánea. En esta etapa de la vida, la piel constituye un amplio e importante órgano para la absorción de fármacos, que depende directamente del grado de hidratación de la piel, del área de superficie absorptiva y la delgadez del estrato corneo.⁽⁴⁸⁾

⁽⁴⁹⁾

Los neonatos sobre todo pre término poseen escasamente desarrollado y queratinizado el estrato corneo y el área de superficie corporal en relación al peso es mucho mayor que en el adulto. ^{(48) (49)}

Algunos investigadores han empezado a utilizar la Teofilina en gel para tratar apneas neonatales, se observaron concentraciones adecuadas hasta las 3 semanas de vida, luego la absorción disminuye a medida que se va engrosando la piel. ^{(48) (49)}

También se utiliza esta vía para tratar deficiencias nutricionales. Ej. Soluciones de yodo povidona para deficiencia de yodo y emulsiones grasas para deficiencia de ácidos grasos esenciales, especialmente en la Fibrosis Quística.

Si la integridad de los tegumentos está comprometida (piel denudada, quemada o inflamada) la absorción percutánea aumenta aún más.

Absorción subcutánea. La absorción por esta vía es escasa debido a la exigua irrigación que posee.

Absorción por vía respiratoria. El acceso a la circulación es rápido debido a la gran superficie de absorción que ofrecen los alvéolos y la gran vascularización del sistema. En general, salvo para la anestesia general, las drogas que se administran por vía respiratoria cumplen un efecto local, para el tratamiento de patologías respiratorias como asma bronquial, rinitis alérgica (cromoglicato disódico, salbutamol, beclometasona, Aminoglicosidos). ^{(48) (49)}

Transporte y distribución de las drogas en el organismo. Una vez que el fármaco sufrió los procesos de absorción ingresa a la sangre, una fracción se liga a proteínas y otra circula en forma libre que es la sustancia farmacológicamente activa y es la que llega al sitio de acción (receptor, bacteria, enzima.) para ocasionar el efecto o acción farmacológica.

El recién nacido, sobre todo el pre término posee baja concentración de proteínas, alcanzan el valor de los adultos a los 10 a 12 meses de edad. ^{(48) (49)}

La barrera hematoencefálica es inmadura, por lo que los fármacos liposolubles atraviesan con facilidad con el riesgo de toxicidad y depresión neurológica. El volumen de distribución aparente de un fármaco (Vd.) no es un volumen fisiológico verdadero, sin embargo, es un parámetro farmacocinético importante que permite saber la cantidad total de fármaco que hay en el organismo en relación con su concentración sanguínea. ^{(48) (49)}

Conociendo el Vd. de un fármaco se puede calcular la dosis óptima para obtener una concentración sanguínea deseada.

El volumen de distribución se encuentra elevado para un gran número de fármacos, debido sobre todo al aumento de los compartimientos hídricos en los recién nacidos, lo que obliga a aumentar la dosis de carga para obtener las concentraciones plasmáticas ideales.

El Vd., en neonatos, lactantes y niños mayores para numerosos fármacos es distinto al de los adultos. Esas diferencias se deben a variables de importancia que dependen de la edad del paciente, la composición y las dimensiones de los diferentes compartimientos acuosos del organismo, las características de unión a proteínas y factores hemodinámicos (gasto cardíaco, flujo sanguíneo regional, permeabilidad de las membranas y distribución del agua) (48) (49)

La cantidad de agua corporal total y agua extracelular es mayor en el recién nacido, sobretodo en pre término. El porcentaje de agua total es del 87% del peso corporal en el recién nacido pre término, 77% en el recién nacido a término, 73% a los 3 meses, 59% al año de vida y 55% en el adulto. (48) (49)

En forma semejante el contenido de agua extracelular es del 65% en el recién nacido pre término, 45% en el recién nacido a término, 33% a los 3 meses, 28% al año de vida y 20% en el adulto. (48) (49)

A medida que disminuye el agua corporal aumenta el porcentaje de grasa corporal que en el recién nacido es del 12 a 15% del peso. (48) (49)

Un Vd., pequeño indica retención del fármaco a nivel vascular, si el fármaco posee un gran volumen de distribución se distribuye a nivel tisular.

48,49

El volumen de distribución está aumentado debido a una mayor proporción de agua corporal (70 a 85 %, frente al 55% en adultos), por lo que las dosis en los antibióticos hidrosolubles deben ser mayores que en los adultos, Ej. Aminoglucósidos. (48) (49)

La disminución de la unión a las proteínas plasmáticas junto a la mayor permeabilidad de las membranas, puede reflejarse en el paso de algunos antimicrobianos o de sustancias tóxicas a determinados compartimientos. Ej. Las sulfonamidas, desplazan la bilirrubina por su unión a la albumina, esto produce aumento de los niveles de bilirrubina libre y puede desencadenar Kernicterus en el recién nacido. (48) (49)

Metabolismo o Biotransformación. El Hígado es donde se producen las mayores diferencias farmacocinéticas debido a la inmadurez de las enzimas de los procesos bioquímicos y la ausencia de las vías metabólicas detoxificadoras de los fármacos. (48) (49)

Los fármacos para ser eliminados del organismo deben ser transformados en compuestos más polares o hidrosolubles, para su eliminación por los riñones.

La principal biotransformación de drogas ocurre en el hígado, aunque también puede ocurrir en pulmones, riñones, glándulas suprarrenales y piel.

En el recién nacido, la inmadurez de la función biliar y la escasa secreción de ácidos biliares disminuye la absorción de las vitaminas liposolubles.

Las reacciones de metabolización son reacciones no sintéticas o de Fase I y reacciones sintéticas, de conjugación o de Fase II.

Reacciones no sintéticas o de Fase I. Los procesos de oxidación y reducción dependen del sistema enzimático del citocromo P450 y de la NADPH-reductasa, presentes en la membrana del retículo endoplásmico del hepatocito. La actividad enzimática se va incrementando gradualmente hacia el primer año de vida, en forma conjunta con las proteínas plasmáticas. ^{(48) (49)}

Estas enzimas en el feto y recién nacido tienen disminuida su actividad. Los procesos de hidrólisis dependen de enzimas del hígado (aminasas) o de la sangre (esterasas plasmáticas), estas reacciones también están disminuidas en el recién nacido, por ello pueden aparecer apneas por la utilización de anestésicos locales en la madre durante el parto. ^{(48) (49)}

La concentración de Ligandina o péptido y puede influir en la metabolización de fármacos en el hígado fetal. Esta proteína básica es la responsable de la captación de sustratos por las células metabolizadoras.

Reacciones sintéticas o de Fase II o de Conjugación. Producen casi invariablemente un metabolito inactivo y están catalizadas por enzimas microsomales hepáticas que se encuentran en el retículo endoplásmico liso. ^{(48) (49)}

Mediante este proceso la droga puede conjugarse con ácido glucurónico (glucuronoconjugación), con ácido acético (acetilación), con ácido sulfúrico (sulfoconjugación) y con otros aminoácidos. ⁽⁴⁹⁾

La glucuronoconjugación es la reacción más frecuente, está muy disminuida en el recién nacido, alcanza valores en adultos entre los 3 a 4 años de vida, por ello las drogas que necesitan este proceso tienden a acumularse en el organismo. ⁽⁴⁹⁾

Las enzimas microsomales son inducibles, algunos fármacos inducen su propio metabolismo y el de otras drogas, Ej. El fenobarbital es un potente inductor enzimático especialmente de la glucoroniltransferasa y mejora la conjugación de la bilirrubina. ^{(49) (50)}

Excreción de las drogas. El riñón es anatómica y funcionalmente inmaduro al nacer, con menos glomérulos en el pre término que en el recién nacido a término. ^{(48) (49)}

El recién nacido menor de 34 semanas posee menos nefronas que el recién nacido a término, ya que la nefrogénesis finaliza a las 34 semanas.

El filtrado glomerular de un fármaco depende de la unión a proteínas plasmáticas (solo la fracción libre puede filtrar), del flujo sanguíneo renal y de la superficie de filtración. La velocidad de filtración, el flujo sanguíneo renal alcanza los valores del adulto hacia los 5 meses de vida. ^{(47) (48) (49)}

La filtración glomerular esta disminuida en el recién nacido del 30 al 50% en comparación con el adulto. La secreción y reabsorción tubular también están disminuidas. ⁽⁴⁹⁾

El aclaramiento renal esta disminuidos, lo que obliga a disminuir la dosis.

La semivida esta aumentada lo que obliga a aumento en el intervalo de tiempo

Las drogas que se eliminan fundamentalmente por vía renal (Furosemida, Aminoglucósidos, Vancomicina) presentan vida media muy prolongada en el recién nacido.⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾

,

Capítulo VIII

Antibióticos en Ancianos

En general, se acepta la edad de 65 años como límite para el comienzo de la ancianidad o vejez, sin embargo, en los últimos años este concepto ha sufrido algunos embates de quienes creen que la ancianidad debería comenzar a los 75 años. ^{(51) (52)}

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), las personas de 60-74 años son consideradas de edad avanzada; de 75-90 viejas o ancianas y las que sobrepasan los 90 se les denomina grandes viejos o grandes longevos. ⁽⁵³⁾

La principal característica de los cambios demográficos en todo el mundo, es el envejecimiento progresivo de la población, de tal forma que ahora es frecuente ver que las enfermedades, en general, y en particular los procesos infecciosos, representan un reto en este grupo de pacientes. El mismo envejecimiento de la sociedad ha llevado a que la epidemiología de muchos tipos de infecciones, como la endocarditis infecciosa, se haya modificado en los últimos años. ^{(51) (52)}

Los procesos infecciosos representan un tercio de las muertes en personas mayores de 65 años de edad, esto se ha asociado con el retraso en el diagnóstico infeccioso y el desarrollo de cuadros clínicos atípicos.

Entre las infecciones que parecen afectar más gravemente a los adultos mayores a nivel hospitalario y extrahospitalario son las infecciones de vías respiratorias bajas, seguidas de infecciones urinarias, infecciones de piel y tejidos blandos. ⁽⁵¹⁾

La sepsis es la décima causa principal de muerte en los ancianos, definidos como aquéllos ≥ 60 años, tanto con un aumento en la incidencia y la mortalidad en comparación con los pacientes más jóvenes. ⁽⁵²⁾

Hay factores que deben determinarse cuando se trata de administrar antibióticos en pacientes de la tercera edad que son: cambios anatómicos y fisiológicos, modificaciones farmacocinéticas, deficiencia de la respuesta inmune, comorbilidades, fármacos, hospitalizaciones.

Cambios anatómicos y fisiológicos.

se altera la función ciliar, hay pérdida de elasticidad de diferentes tejidos, atrofia y disminución de irrigación de la piel, alteraciones en la función neuromuscular y una baja respuesta febril ante los agentes infecciosos. ⁽⁵¹⁾

Aproximadamente un tercio de las personas mayores con infecciones severas no desarrollan una respuesta febril adecuada. ⁽⁵¹⁾

La falta de fiebre puede contribuir a mayor morbimortalidad, porque la fiebre es un signo cardinal de la infección, constituye el mecanismo de defensa inmune del huésped, su ausencia puede llevar a un falso diagnóstico y al retraso de la terapia antimicrobiana.⁽⁵¹⁾

El aumento de temperatura corporal activa ciertos mecanismos, como la fagocitosis a partir de los polimorfonucleares y la producción de anticuerpos y citosinas.

Deficiencia de la Respuesta Inmune.

La función leucocitaria polimorfonuclear, en estudios in vitro, está claramente disminuida. Algunas células productoras de anticuerpos y un tercio del total de las inmunoglobulinas del cuerpo, presentes en las mucosas, suelen tener cierto grado de atrofia.⁽⁵¹⁾

El defecto en la inmunidad más claramente asociado con la edad es la alteración de los procesos inmunes mediados por células T.

Existe una disminución en la proliferación celular en respuesta a los nitrógenos, baja producción de citosinas, como la interleucina-2 y alteraciones en la citotoxicidad.

Comorbilidades.

La coexistencia de otras enfermedades, conspiran en la gravedad de un proceso infeccioso (Pluripatología).

Fármacos, las reacciones adversas a ciertos antimicrobianos son mayores. Los casos de diarrea asociada con *Clostridium difficile*, secundaria a los antibióticos de amplio espectro, son eventos en donde está claramente descrito que su ocurrencia es directamente proporcional a la edad.⁽⁵¹⁾

También hay que recordar que con frecuencia existe la ingesta cotidiana de otros fármacos (Polifarmacia).⁽⁵¹⁾

Hospitalizaciones, la repetida exposición a centros hospitalarios, los hace susceptibles a adquirir patógenos infecciosos intrahospitalarios con agentes microbianos multirresistentes a diferentes antibióticos.

Modificaciones farmacocinéticas.

Los ancianos poseen un tamaño corporal menor y los órganos fundamentales para la biotransformación y eliminación de los fármacos se encuentran en una relativa insuficiencia.

Los cambios relacionados con la edad en la farmacocinética suelen exigir en algunas ocasiones modificar la dosis, la frecuencia y la vía de administración de los antimicrobianos.

Absorción, con frecuencia existe hipotrofia o atrofia de la mucosa gástrica, lo que hace que aumente el pH por reducción de la secreción del ácido clorhídrico.⁽⁵¹⁾

El pH alcalino dificulta la absorción de los ácidos débiles e incrementa la absorción de bases débiles.

También se observa disminución de la motilidad gastrointestinal y de los flujos sanguíneos, acortamiento de la superficie de absorción.

La absorción de Calcio, Hierro, Tiamina, Vitamina B12, están disminuidas en este grupo etareo.

Adicionalmente se puede alterar la absorción intestinal por la ingesta concomitante de drogas que modifican la motilidad gastrointestinal. Ej. Opiáceos, Anticolinérgicos, Antidepresivos tricíclicos.^{(51) (52)}

Distribución, la distribución de los fármacos se ve afectada por cambios fisiológicos típicos del envejecimiento: disminución del agua corporal, disminución de la albumina plasmática, aumento de la proporción grasa/ masa muscular, disminución de flujos hepático, cardiaco, renal.^{(51) (52)}

El agua corporal disminuye un 10%, por lo tanto, el Volumen de distribución de las drogas hidrosolubles será menor y habrá mayor concentración plasmática.^{(51) (52)}

Los transportadores plasmáticos se ven afectados por que la Albumina esta disminuida un 12%, lo que contribuye a que la fijación proteica sea menor y aumente la fracción libre con la posibilidad de incrementar los efectos tóxicos. La glicoproteína ácida 1, por el contrario, tiende a aumentar.

Hay una redistribución fisiológica de la proporción grasa/masa muscular, disminuye la masa muscular un 7% y se incrementa la grasa el 10%. Las drogas hidrofílicas que se distribuyen en la masa acuosa o magra corporal, exhibiran mayor concentración. Las drogas lipofílicas tienen más volumen de distribución por la mayor cantidad de grasa corporal.^{(51) (52)}

El envejecimiento ofrece cambios en la perfusión hística, se observa disminución del gasto cardíaco y de la resistencia periférica, lo que da lugar a bajos flujos sanguíneos regionales y ocasionar importantes repercusiones en el proceso de transporte de membrana de las drogas.^{(51) (52)}

Sin embargo, a pesar de estas diferencias en la absorción y la distribución, excepto en casos extremos, casi no se requiere realizar ajustes de dosis.

Metabolismo y Excreción. El factor que condiciona decisivamente la reducción de la dosis del antibiótico es la eliminación del fármaco, por metabolismo hepático y por

eliminación renal. Este descenso en la capacidad eliminadora se refleja en el aumento de las concentraciones plasmáticas y en la mayor duración de acción del antimicrobiano. ^{(51) (52)}

Metabolismo hepático. Los cambios ocurren sobre todo en la fase I del metabolismo, se hallan disminuidas principalmente las oxidaciones, esto hace que se acumule droga activa, produciendo un efecto de sobredosis y posible incremento de los efectos adversos. La glucuronación, sulfatación y acetilación casi no están tan afectadas en ancianos (fase II). ^{(51) (52)}

La disminución del metabolismo es consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo hepático, del número de células hepáticas, de la actividad enzimática y la hipotrofia de la masa hepática. En general, se considera que el aclaramiento metabólico está disminuido y por lo tanto se incrementa la vida media de los fármacos, con el consecuente riesgo de acumulación. ^{(50) (51)}

Excreción. Es el parámetro farmacocinético más importante del anciano. El envejecimiento afecta en forma importante al riñón, por la disminución del flujo sanguíneo, de la filtración glomerular y la secreción tubular, por lo que se prolonga el tiempo de vida media del fármaco ($T_{1/2}$) y aumenta el tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas de equilibrio.

El incremento de la vida media plasmática suele ser moderado, salvo que los pacientes tengan una grave alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). En estos pacientes, el riesgo de acumulación del fármaco y de aparición de efectos secundarios es considerable. ^{(51) (52) (53)}

En tal sentido, se hace imprescindible calcular las dosis de los antimicrobianos por aclaramiento de creatinina. Las dosis iniciales no necesitan ajuste, pero sí requieren las dosis de mantenimiento; para ello se puede utilizar la ecuación de Cockcroft, para calcular el filtrado glomerular. ^{(50) (51)}

Capítulo IX

Antibióticos en Insuficiencia Renal y Hepática

La presencia de insuficiencia renal y/o de alteración de la función hepática supone un necesario ajuste de la dosis de los antibióticos que se eliminan de forma activa por la orina o por metabolismo hepático.⁽⁵⁴⁾

Estas alteraciones reducen la capacidad del organismo para eliminar los fármacos cuyo resultado final dependerá del tipo y de la gravedad de afección y de la vía preferente de eliminación del fármaco.⁽⁵⁴⁾

Expresado en términos farmacocinéticos, ambas situaciones cursan con reducción del aclaramiento del fármaco y que, si no se produce al mismo tiempo una alteración paralela de la distribución del fármaco, tendrá repercusión directa sobre la semivida de eliminación que aumentará.

Vías preferentes de eliminación de los fármacos

Eliminación renal: Betalactámicos, Aminoglucósidos, Glucopéptidos, Levofloxacino, Daptomicina, Polipéptidos, Etambutol.

Eliminación por metabolismo: Macrólidos, Lincosaminas, Aminofenicoles, Macrólidos, Nitroimidazoles, Rifamicinas, Isoniazida, Pirazinamida.

Eliminación renal/metabolismo. Linezolid, Ciprofloxacino, Moxifloxacino, Sulfamidas.

Otras vías de eliminación (biliar): Tetraciclinas, Anfotericina B

Antibióticos en la Insuficiencia Renal

El riñón es el responsable del mantenimiento del equilibrio hidrosalino normal, la regulación del equilibrio ácido-base y la eliminación de sustancias endógenas y exógenas (fármacos).

Debido a que la mayoría de los fármacos y sus metabolitos son eliminados por el riñón, el deterioro de la función renal determina cambios importantes en la farmacocinética y farmacodinamia de numerosos fármacos.⁽⁵⁴⁾

Farmacocinética en la Insuficiencia Renal

Absorción. La velocidad y la intensidad de la absorción gastrointestinal esta disminuida en el paciente urémico por las siguientes circunstancias.

La concentración de amonio gástrico aumenta y amortigua la acidez del estómago, habitualmente el paciente urémico, ingiere antiácidos que contienen aluminio para

disminuir la absorción de fosforo.

La neuropatía del sistema nervioso autónomo en pacientes diabéticos con insuficiencia renal hace que disminuye la producción de ácido clorhídrico con el consiguiente aumento del Ph.

La disolución de muchos fármacos necesita un medio ácido y, por consiguiente, su absorción puede ser incompleta y más lenta cuando disminuye la concentración ácida del estómago.

Además, situaciones como la deshidratación o la hipopotasemia en la insuficiencia renal, alteran la perfusión tisular, la motilidad intestinal y la absorción de determinados fármacos.

Por otra parte, el riñón interviene en la síntesis de vitamina D, por tal situación la absorción de calcio se ve disminuida

Distribución. Los fármacos se distribuyen por el organismo de manera heterogénea; aquellos que se unen fuertemente a proteínas o que son hidrosolubles tienden a permanecer en el líquido extracelular y en consecuencia, su volumen de distribución es bajo. En cambio, los fármacos liposolubles penetran bien en los tejidos y los volúmenes de distribución son elevados.

En la Insuficiencia renal se altera:

- El volumen de distribución del fármaco. (También lo modifican otras situaciones clínicas como edemas y ascitis).
- Las concentraciones de electrolitos y ácido úrico y por tanto el pH sanguíneo.
- La Fijación proteica plasmáticas (debido a una disminución en la concentración de albúmina o a un cambio de la afinidad de la albúmina por el fármaco)

Metabolismo. Con frecuencia, el metabolismo hepático de los fármacos casi no se altera en los pacientes urémicos.

Eliminación. La excreción renal de los fármacos o sus metabolitos se realiza por filtración glomerular y la secreción tubular, que se modifican en la Insuficiencia renal de manera proporcional a su gravedad. ⁽⁵⁵⁾

Habitualmente la vida media ($t_{1/2}$) del fármaco aumenta lentamente hasta que el aclaramiento de creatinina disminuye por debajo de 30 ml/min. De ahí que disminuciones sucesivas en el aclaramiento producen aumentos importantes de la vida media.

La depuración urinaria de un fármaco desciende en función directa de la reducción del filtrado glomerular; si la filtración glomerular está muy disminuida, la repetición de las

dosis origina en el organismo la acumulación de cantidades importante de medicamentos, con los consiguientes riesgos de efectos adversos. ⁽⁵⁴⁾

Cálculo de la Función Renal

La funcionabilidad del riñón de mide por 2 parámetros:

- Creatinina Plasmática
- Clearence de Creatinina

El método más exacto para determinar la capacidad de filtración glomerular es el clearence de creatinina. El término inglés es clearance, que significa “aclaración” o “limpieza”.

El clearence expresa la cantidad de plasma sanguíneo por unidad de tiempo liberada de una determinada mezcla de sustancia. Por lo tanto, es un valor de la capacidad de eliminación de sustancias.

Incluso si el nivel de creatinina plasmático se encuentra en el rango normal, utilizando el clearence o depuración de creatinina se puede determinar disminución de la capacidad de filtrado. Por lo que es útil para detectar una enfermedad renal crónica o insuficiencia renal incipiente.

La medición de la depuración de creatinina es laboriosa por qué se debe recoger la orina por un período de 24 horas y calcular el volumen de orina por minuto. También se tiene que determinar la creatinina plasmática y urinaria y calcular la superficie corporal del paciente.

El clearence de creatinina se expresa por la siguiente fórmula:

$$DC = \frac{\text{Creatinina en orina (umol/l) x volumen de orina por minuto (ml/min). } 1,73}{\text{Creatinina en suero (umol/l) x superficie del cuerpo (m2)}}$$

Como los filtros del riñón también se denominan glomérulos (ovillos capilares), el valor calculado se denomina Tasa de filtrado glomerular (TFG)

El resultado se expresa en mililitros por minuto y por superficie del cuerpo y en sujetos sanos es de 120 mililitros por minuto por cada 1,73 m² de superficie corporal. ⁽⁵⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾

El valor varía según la edad y el género. En contraste con la concentración de creatinina en el suero, que aumenta con la disminución de la función renal, la depuración de creatinina o TFG baja si se deteriora la función de los riñones.

Sin embargo, la fórmula más utilizada es la de Cockcroft y Gault, que calcula la tasa de filtración glomerular (aclaramiento de creatinina) a partir de la creatinina plasmática. Se expresa por la siguiente fórmula: ⁽⁵⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾

$$\text{Aclaramiento de creatinina (Cr)} = \frac{140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kgr)} \times (0,85 \text{ si es mujer})}{72 \times \text{Cr sérica (mg/ dl)}}$$

Esta fórmula no es válida en: obesidad o adelgazamiento extremo, embarazo, ascitis y edemas importantes, en estas situaciones se recomienda determinar el aclaramiento de creatinina por el método clásico, pero recogiendo la orina de 48 horas y obteniéndose una sola muestra de sangre. ⁽⁵⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾

En base a los valores de Filtración glomerular, y según las guías K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation, la enfermedad renal crónica se clasifica en los siguientes estadios. ⁽⁵³⁾ ⁽⁵⁴⁾

Tabla 1

Estadio	Descripción	Filtración Glomerular (ml/min/1.73 m ²)
1	Daño renal con Filtración Glomerular normal	>90
2	Daño renal con Filtración Glomerular disminuido	60 -89
3	Filtración Glomerular moderadamente disminuido	30 -59
4	Filtración Glomerular gravemente disminuido	15-29
5	Fallo Renal	< 15 o Diálisis

Dosificación de Antibióticos

Dosis inicial y de mantenimiento

La dosis inicial del antimicrobiano, en un paciente con Insuficiencia Renal es la misma que la de un paciente con función renal normal, a menos que existan factores hemodinámicos de depleción de volumen, en cuyo caso se disminuye la dosis de carga al 75%.

La modificación debe realizarse con la dosis de mantenimiento, para el efecto se utilizan 3 métodos:

- Aumentar el intervalo, sin modificar la dosis.
- Reducir las dosis, sin modificar el intervalo.
- Dosificación mediante nomogramas.

En la práctica, es común y recomendable utilizar una combinación de los dos primeros métodos.

Aumento del intervalo de dosificación (Sin modificar la dosis). Es el método útil cuando se prescriben fármacos de semivida larga. En sujetos normales, el intervalo de la dosis suele ser igual o menor a la vida media del fármaco. ⁽⁵⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾

El intervalo de administración de fármacos que se eliminan completamente por el riñón, en insuficiencia renal se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Intervalo I.R.} = \frac{\text{Intervalo normal} \times \text{Clcr fisiológico}}{\text{Cl cr del paciente}}$$

El aclaramiento de creatinina (Clcr) fisiológico es de 120 ml/minuto.

Si el antimicrobiano se elimina también por otra vía, hay que introducir un factor de corrección en el que se tiene en cuenta la fracción que se elimina por el riñón, cuya fórmula es la siguiente.

$$\text{Intervalo I.R.} = \frac{\text{Intervalo habitual}}{\text{Fx} (\text{ClCr paciente}/\text{ClCr normal}) - 1} + 1$$

fx= fracción de fármaco que se es eliminada por el riñón

Ej. Un fármaco que se excreta en el 60% por el riñón (fx=0,6) con intervalo posológico normal de 6 horas y un aclaramiento de 10 ml/minuto. Se obtiene un intervalo posológico de cada 13,3 horas.

Reducción de las dosis (Sin modificar el intervalo). Se emplea en pacientes en los que se debe mantener concentraciones plasmáticas relativamente constantes de fármaco y en fármacos de semivida corta. Se calcula con la siguiente fórmula. ⁽⁵⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾

$$\text{Dosis en IR.} = \frac{\text{Dosis habitual} \times \text{Clcr del paciente}}{\text{Clcr fisiológico}}$$

Características Farmacodinámicas de la Insuficiencia Renal

En la insuficiencia renal existe una exagerada sensibilidad a algunos medicamentos y las causas de esta hipersensibilidad o de la reducción de la eficacia son complejas y aún no están bien establecidas.

Es posible que sea consecuencia del incremento en la permeabilidad de las meninges, la acidosis, elevación de urea, alteración electrolítica sérica y tisular, disminución del consumo de oxígeno cerebral y ocasiona:

- Aumento del riesgo de úlceras gástricas por medicamentos potencialmente ulcerógenos.
- Los opiáceos y sedantes (barbitúricos - benzodiacepinas) provocan sueño más profundo y prolongado
- Los antihipertensivos producen mayores efectos posturales (hipotensión ortostática), probablemente sea consecuencia de los cambios en el balance de sodio o disfunción del sistema nervioso autónomo.
- Los hipoglucemiantes orales pueden provocar graves accidentes hipoglucémicos.
- Reducción de la eficacia de los diuréticos tiazídicos.
- Riesgo elevado de neuropatía con el empleo de Nitrofurantoina.
- Aumento del riesgo de hiperpotasemia con los diuréticos ahorradores de potasio (Amiloride, Espironolactona).
- Aumento del riesgo de acidosis láctica con la Metformina.
- Anulación de la acción uricosúrica del Probenecid y la Sulfinpirazona.

Normas prácticas para la dosificación de fármacos en la Insuficiencia Renal

- En pacientes con insuficiencia renal se deben tomar precauciones al utilizar fármacos en las edades extremas de la vida y en situaciones de hipoalbuminemia y anemia.
- Evitar administrar fármacos de acción prolongada, asociaciones de fármacos y aquellos que tengan un margen terapéutico estrecho.
- Pacientes con factores de riesgo asociados para nefrotoxicidad son ancianos, hepatopatías, nefropatías con función renal normal, situaciones de deshidratación subclínica (tratados con diuréticos), desnutrición y a pesar de que los valores de la creatinina sérica sean normales, resulta práctico utilizar los métodos de Clerace de Creatinina (ClCr), o asumir ClCr del 50% o inferiores. ⁽⁵⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾
- No utilizar fármacos que no tienen acceso al lugar de acción (antisépticos urinarios) y que actúan consiguiendo concentraciones efectivas en orina.
- Conocer la acción de la insuficiencia renal sobre el efecto de los fármacos a utilizar. Ej. Diuréticos osmóticos y tiazídicos son poco efectivos en esta patología y no se recomienda su uso.
- Conocer si el fármaco va a ser efectivo, ya que puede depender de otra transformación metabólica alterada en la insuficiencia renal. Ej. Hidroxilación de 1 colecalciferol.

- Vigilar la aparición de efectos adversos no fácilmente vinculables a la medicación administrada, que puedan conllevar a patologías coadyuvantes en la Insuficiencia Renal.
- Vigilar las interacciones entre medicamentos, bien por potenciación o disminución de sus efectos terapéuticos e indeseables. Ej. Eritromicina, Ciclosporina.
- Toxicidad o sobrecarga por algún excipiente o componente del medicamento. Ej. Aporte de Sodio de la Penicilina sódica, formas efervescentes.

Antibióticos en la Insuficiencia Hepática

La insuficiencia hepática es más compleja; por las diferencias existentes en la repercusión de cada tipo de enfermedad sobre la función de este órgano, y por la ausencia de relación entre las alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas y los parámetros de eliminación de los fármacos. ^{(54) (55)}

No obstante, vale mencionar que el hígado participa en la eliminación de los fármacos a través de metabolismo microsomal y no microsomal, y de la excreción biliar, que pueden acontecer o no, en mayor o menor grado, simultáneamente en un mismo fármaco.

Además, las consecuencias del metabolismo pueden ser distintas: inactivación del fármaco con transformación en un derivado inofensivo, activación del fármaco y/o transformación en metabolitos más tóxicos.

También hay que considerar que la insuficiencia hepática puede conllevar alteraciones asociadas de función renal e hipoalbuminemia que incidirán en provocar alteraciones específicas y sobreañadidas a las de la propia función hepática.

Farmacocinética en la enfermedad hepática

Absorción. El Fármaco absorbido en el tracto gastrointestinal, llega al hígado por la vena porta y se metaboliza antes de llegar a la circulación sistémica. En el proceso de biotransformación el fármaco pierde parte de su contenido (fracción de extracción) denominado **Efecto del Primer paso Hepático**, lo que significa que solo un porcentaje alcanzara la circulación sistémica. ^{(54) (55)}

Así la drogas con alta fracción de extracción, su biodisponibilidad es baja y drogas con pequeña fracción de extracción, su biodisponibilidad es alta.

En pacientes con insuficiencia hepática crónica, la capacidad funcional del sistema P450 está disminuida, lo que origina incremento de la biodisponibilidad, porque el efecto del primer paso no se cumple o se cumple parcialmente.

También, la biodisponibilidad se incrementada, por la presencia de derivaciones porto sistémicas que evitan el paso del flujo portal por el hígado y por consiguiente evitan el paso hepático.

Distribución. Los pacientes con enfermedad hepática crónica pueden presentar importante hipoalbuminemia y/o ascitis.

El volumen de distribución en estos casos, especialmente de los fármacos muy unidos a proteínas (>90%) puede aumentar de manera importante, lo que conllevará un incremento de la vida media del fármaco, con la consiguiente acumulación del fármaco.

En casos de hiperbilirrubinemia puede existir desplazamiento de la unión a proteínas, lo que va ocasionar mayor porcentaje de la fracción libre del fármaco.

Metabolismo hepático. El hígado en condiciones normales transforma las drogas químicamente de forma parcial o total, por acción de las enzimas microsomales y no microsomales del PC450, que cambian su comportamiento original y las convierte en productos más polares y menos liposoluble, capaces de ser excretados. Además, reduce la carga de sustancias nocivas que son críticas para la supervivencia de un organismo.

El aclaramiento de fármacos con alta tasa de extracción hepática, está más afectado por cambios en el flujo hepático que por los otros determinantes de la eliminación hepática (capacidad biotransformadora y fracción del fármaco ligado a proteínas plasmáticas). Por tanto, en las hepatopatías crónicas al disminuir el flujo hepático, el aclaramiento suele reducirse. ^{(54) (55)}

Las variaciones que producen las modificaciones de la función hepática sobre los fármacos con baja tasa de extracción hepática son poco predecibles. Dependen menos de las alteraciones en el flujo hepático y más de la fracción del fármaco unido a proteínas plasmáticas (cuando esta fracción es alta) y de los procesos metabólicos.

Además, al disminuir el efecto de primer paso, la biodisponibilidad por vía oral esta aumentada significativamente.

Eliminación renal. La alteración de la eliminación renal, en el marco de la enfermedad hepática crónica, se manifiesta más claramente cuando se presenta el síndrome hepatorenal, caracterizado por una disminución del flujo renal y la filtración glomerular. ^{(54) (55)}

En esta situación, la eliminación de fármacos se ve disminuida y si el fármaco utiliza ambas vías (hepática y renal), la disminución del aclaramiento puede estar doblemente comprometida en relación a la situación normal. ^{(54) (55)}

Excreción biliar. Algunos fármacos se excretan de forma activa por vía biliar y pueden tener el fenómeno de recirculación entero hepática.

Cuando existe Colestasis de origen hepático, la eliminación puede verse comprometida, dependiendo de la proporción del fármaco que se excreta por bilis, en los que será preciso ajustar la dosis. En casos que el fármaco se elimina también por vía renal, es poco probable que se precise ajuste de dosis excepto que la función renal esté comprometida. ⁽⁵⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾

Ajuste de Dosis en la Enfermedad Hepática

Para la valorar las alteraciones de función hepática lamentablemente no hay un método cuantitativo específico, equivalente al aclaramiento de creatinina utilizado para evaluar la función renal, y que permita el ajuste de dosis en pacientes hepatópatas. ⁽⁵⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾

Por ello, las recomendaciones son poco precisas. Sin embargo, la mejor guía para el ajuste de dosis en pacientes con hepatopatía proviene de estudios clínicos y cinéticos que evalúan el impacto de la enfermedad y su gravedad (leve, moderada, grave) sobre un fármaco específico.

Es también importante hacer una cuidadosa evaluación del tipo de cambios fisiopatológicos existentes: fallo hepático, reducción del flujo o existencia de derivación portosistémica

Como norma general, se puede utilizar la clasificación de Child-Pugh, basada en el grado de disfunción hepática para estimar las dosis iniciales de los fármacos con una elevada extracción hepática. ⁽⁵⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾

Tabla 2

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/dl	</= 2	2-3	>3
Albúmina, g/dl	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina * Segundos sobre el control* INR	1-3 <1,8	4-6 1,8->2,3	>6 >2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Una puntuación total de 5-6 es considerada grado A (enfermedad bien compensada); 7 - 9 es grado B (compromiso funcional significativo) y 10- 15 es grado C (enfermedad descompensada).

Tabla 3

Dosificación según gravedad de la hepatopatía	
Grado Child-Pugh	Primera dosis
A: Enfermedad bien compensada	Normal
B: Compromiso funcional significativo	Reducir 10 – 40%
C: Enfermedad descompensada	Reducir 50%

Normas prácticas de dosificación de fármacos en pacientes con Insuficiencia Hepática

- Los fármacos con fenómeno de primer paso importante (fármacos de administración oral y con alta extracción hepática) y los fármacos muy unidos a proteínas van a ser aquellos en los que existe más riesgo de alteración farmacocinética y en los que es muy probable la necesidad de modificar la dosis. ⁽⁵⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾
- Se recomienda ser prudente en la administración de fármacos metabolizados por el hígado; iniciar el tratamiento a dosis bajas y ajustar después según la respuesta del paciente o utilizar la monitorización de niveles plasmáticos de fármacos en los casos en que sea posible, vigilando siempre la posible aparición de eventos adversos. ⁽⁵⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾
- Los fármacos que se eliminan en forma mixta, renal y metabolismo, acostumbran a ser de manejo sencillo cuando hay alteraciones singulares de cualquiera de las vías excretoras ya que la otra, mientras esté indemne, tenderá a compensar la eliminación del fármaco. Por ello, no suelen requerir ajuste de dosis salvo cuando hay alteración concurrente de ambas vías, circunstancia que complicará el uso de este tipo de fármacos al no disponer de información acerca del tipo de ajuste a realizar. ⁽⁵⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾

Cambios Farmacodinámicos en la Enfermedad Hepática

Las hepatopatías pueden producir modificaciones importantes a nivel farmacodinámico.

Ej.

- Se ha observado aumento en la sensibilidad del Sistema Nervioso Central, a diversos fármacos como son los opioides, barbitúricos, benzodiazepinas, antidepresivos e inhibidores de la MAO.
- También existe sensibilidad aumentada a los anticoagulantes orales por disminución de la síntesis de los factores de coagulación y/o alteración en la absorción de vitamina K.

Otros fármacos pueden producir más fácilmente eventos adversos y complicaciones de la enfermedad:

- Fallo Hepatorrenal en el caso de AINEs e IECA.
- Hepatotoxicidad por paracetamol a dosis relativamente

Capítulo X

Antibióticos y Anticonceptivos

Aún existe controversia, si en efecto existe interacción farmacológica entre anticonceptivos orales y algunos antibióticos. ⁽⁵⁶⁾ ⁽⁵⁷⁾

La píldora anticonceptiva oral combinada es el método contraceptivo más eficaz, con una tasa de fracaso del 0,1%. Los factores implicados para el fallo de la eficacia están las interacciones farmacológicas en general y en particular las relacionadas con el uso de antibióticos. ⁽⁵⁶⁾ ⁽⁵⁷⁾

El Etinilestradiol es el principal componente estrogénico de los anticonceptivos orales combinados con Progesterona.

El Etinilestradiol se absorbe bien tras la administración oral, sin embargo, por estar sujeto al fenómeno de primer paso hepático, su biodisponibilidad es reducida, con importante variación interindividual que va del 20 al 65%

El metabolismo hepático en la fase I, el Etinilestradiol se transforma a 2-hidroxilación-aromática (CYP3A4)

En la Fase II de su proceso metabólico, es conjugado con el ácido glucoronico para eliminarse por el riñón y por la bilis.

Sin embargo, una vez que ocurre el proceso de glucorono conjugación al ser eliminado por la bilis, son desconjugados por acción de las enzimas de la flora saprofita del intestino y así los estrógenos vuelven a reabsorberse por la mucosa intestinal, con el consiguiente regreso a la circulación sistémica (circulación entero hepática), lo cual contribuye a mantener los niveles plasmáticos del estradiol. ⁽⁵⁶⁾

La Progestina tiene una biodisponibilidad del 80 al 100% y no sufren circulación enterohepática

El Etinilestradiol y la Progesterona suprimen la ovulación al reducir la secreción de la hormona luteinizante y el folículo estimulante por un feed back negativo sobre el eje hipófisis – hipotálamo.

La progestina también induce cambios en el endometrio para impedir la implantación, además vuelve el moco cervical más espeso y así el espermatozoide no puede penetrarlo. ⁽⁵⁶⁾ ⁽⁵⁷⁾

En la interacción entre anticonceptivos orales y antibióticos, principalmente se postulan tres posibilidades: Inducción enzimática, alteración de la circulación entero hepática y desplazamiento de proteínas.

Estas interacciones farmacológicas tienen como consecuencia disminución de los niveles plasmáticos de estradiol, lo podría llevar a falla terapéutica que se manifiesta como sangrados intermenstruales, manchas de sangre y embarazos no planeados.

Inducción enzimática. La inducción de las enzimas microsomales que llevan a cabo las Rifamicinas se realiza por la estimulación del receptor nuclear de pregnano X y cuando se une con la Rifampicina promueve a que se una con otro receptor el alfa del 9-cis-ácido retinoico y forme de esta manera un dímero. El efecto inductor de la Rifampicina inicia a los cuatro días, pero requiere de 8 para ser máximo. ^{(56) (57)}

A la Rifampicina se le considera el más potente inductor de los estrógenos, por lo que no es de extrañar que más de tres cuartas partes de las interacciones de los anticonceptivos orales con los antimicrobianos se le atribuyan a ella. A la Rifabutina es un inductor menos fuerte.

Alteración de la Circulación Entero Hepática. Hace referencia a que los antibióticos pueden alterar la flora intestinal bacteriana y no se realice la

desconjugación del Etinilestradiol y por lo tanto no permitir la reabsorción del fármaco y se incremente la excreción de metabolitos conjugados por heces (No ocurre circulación enterohepática). ^{(56) (57)}

La desconjugación o hidrólisis de los estrógenos parece que no es realizada por todas las bacterias intestinales. Se les atribuye un papel importante a las especies de *Clostridium*.

Desplazamiento de proteínas. Este tipo de interacción se ha citado más con los anticonvulsivantes que con los antibióticos.

Teóricamente, cambios en el metabolismo del intestino o el hígado relacionados con dieta, la enfermedad, el tabaquismo, o la coadministración de fármacos, podría condicionar una disminución de los niveles plasmáticos de estradiol y por tanto disminuye la eficacia del anticonceptivo.

Se han agrupado a los antibióticos en función de la capacidad interactuante con respecto a los anticonceptivos:

Categoría A. La Rifampicina es el único antibiótico que ha demostrado reducir los niveles plasmáticos de estrógenos (inducción enzimática) por lo que se aconseja el uso de un método anticonceptivo adicional transitorio. ⁵⁶

Categoría B. Relacionados con poca frecuencia con reducción de la eficacia del anticonceptivo, (alteración de la circulación entero hepática) Penicilina V, Ampicilina, Amoxicilina, Clindamicina, Metronidazol, Tetraciclina, Cloranfenicol, Eritromicina, Acido Funcidico, Cotrimoxazol, Cefalexina, Isoniazida, Quinolonas. En estas eventualidades se recomienda la adopción de un método anticonceptivo adicional. ^{(56) (57)}

Capítulo XI

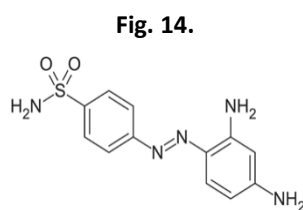
Generalidades de los Antibióticos

La farmacología anti infecciosa, tiene el propósito de estudiar fármacos que actúen sobre el organismo infectante, sin que lesione las células infectadas, por lo tanto, es una acción etiológica. ^{(57) (58)}

Los antimicrobianos constituyen la base fundamental del tratamiento de las enfermedades infecciosas, uno de los problemas más frecuentes y causantes de la mayor morbimortalidad en cualquier especialidad médica.

Antimicrobianos. “Sustancia capaz de actuar sobre los microorganismos, inhibiendo o destruyendo su crecimiento”

Quimioterapicos. “Sustancia producida de forma sintética que posee la propiedad de inhibir o destruir el crecimiento del microorganismo”.



Prontosilo

Fig. 14. Imagen tomada de <http://Prontosil#mediaviewer/File:Prontosil.png>

Antibióticos. Son sustancias químicas producidas por varias especies de microorganismos vivos (actinomicetos, hongos, bacterias) capaces de inhibir el crecimiento o provocar la muerte o lisis de otros microorganismos vivos. **Fig. 15.**

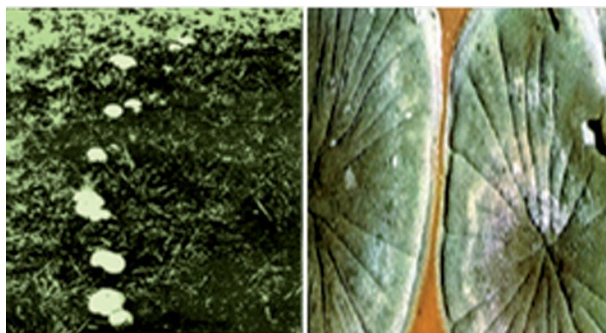
En la práctica se utiliza el término “antibiótico” para englobar a los antimicrobianos biológicos (sintetizados por un microorganismo vivo) y de síntesis. Ambos se caracterizan por poseer “toxicidad selectiva; porque no afectan o son relativamente inocuos para las células del huésped a diferencia de los desinfectantes y antisépticos, que si pueden afectar al huésped.

Los agentes antimicrobianos de uso sistémico se los clasifica según su Origen, el Efecto Antimicrobiano, Espectro Antimicrobiano, según su actividad para Aerobios y Anaerobios, Mecanismo de Acción, Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico. ^{(28) (29) (35) (58)}

Según el Origen

Biológicos (naturales). Sintetizados por organismos vivos:

- Producidos por Hongos Telúricos: Penicilinas, Cefalosporinas. Fig. 16 a.
- Producidos por Bacterias: Polimixinas, Tirotrjicina, Colistina.
- Producidos por Actinomicetos: Estreptomycina, Kanamicina, Gentamicina, Tobramicina, Clortetraciclina, Oxitetraciclina, Eritromicina. Fig 16 b.



Hongos Telúricos b) Actinomicetos

Fig.16 a y b. Imagen tomada de: Edafología. Ciencias Ambientales. Arturo García Navarro

Semisintéticos. Son producto de modificaciones químicas de moléculas sintetizadas por organismos vivos. Ej. Ampicilina.

Sintético. Generados mediante síntesis química. Ej. Sulfas.

Según su Efecto Antimicrobiano

Bacteriostáticos. Son aquellos agentes antibacterianos, que impiden el desarrollo y la multiplicación de los microorganismos, no los destruyen y requieren el complemento del sistema inmunológico defensivo del huésped, para dominar definitivamente la infección. Actúan en la fase estacionaria de crecimiento bacteriano. ⁽⁵⁹⁾

Pertenecen a este grupo: Tetraciclinas, Cloranfenicol, Macrólidos, Lincosamidas, Sulfamidas, Trimetoprim.

Bactericidas. Son aquellos agentes antibacterianos capaces de provocar la lisis o muerte bacteriana definitiva de los microorganismos responsables del proceso infeccioso. ⁽⁵⁹⁾

Pertenecen a este grupo: Betalactámicos (Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapénicos, Monobactámicos), Aminoglucocidos, Rifampicina, Glucopéptidos (Vancomicina, Teicoplanina), Polimixinas, Fosfomicina, Quinolonas y Nitrofurantoinas.

Los límites de los conceptos bacteriostático y bactericida son algo imprecisos, depende de su mecanismo de acción, de su estructura, también contribuyen otros factores:

- Concentración que alcance en el sitio de la infección
- De su afinidad por la diana de un determinado microorganismo
- Tipo de germen
- Tamaño del inóculo
- Tiempo de acción
- Dosis
- Fase de crecimiento de la bacteria.

En general, son **Bactericidas** los antimicrobianos que actúan inhibiendo la Síntesis de la pared, el metabolismo del ADN, o alterando la membrana citoplásmica y **Bacteriostáticos** los que inhiben la Síntesis proteica, excepto los aminoglucósidos. ⁽⁵⁹⁾

Así, los B-lactámicos sólo son bactericidas en la fase de crecimiento activo de la bacteria, mientras que las Polimixinas son bactericidas en cualquier fase.

Según su espectro antimicrobiana

Antimicrobianos de amplio espectro. Son aquellos agentes efectivos contra un amplio grupo de bacterias aerobias y anaerobias. Ej. Cloranfenicol. ^{(28) (29) (34) (35)}

Antimicrobiano de intermedio espectro. Son aquellos agentes que actúan sobre un número limitado de microorganismos. Ej. Macrólidos. ^{(28) (29) (34) (35)}

Antimicrobianos de reducido espectro. Son aquellos que actúan sobre un reducido número de especies microbianas. Ej. Penicilina. ^{(28) (29) (34) (35)}

Según su actividad para Aerobios y Anaerobias

Antibióticos frente a Aerobios Gram Positivos:

Penicilinas, Cefalosporinas de primera y quinta generación, Glicopéptidos, Lincosamida, Rifampicinas, Linezolid. Quinolonas de 3ra 4ta 5 ta generación

Antibióticos frente a Aerobios Gram Negativos:

Aminoglucósidos, Monobactámicos, Aminociclitoles, Polipéptidos.

Quinolonas de 1^{ra} y 2^{da} Generación. ^{(28) (29) (34) (35)}

Antibióticos de Amplio Espectro:

Cefalosporinas de segunda generación, tercera y cuarta generación, Carbapenémicos, Anfencólicos, Macrólidos, Tetraciclinas, Cotrimoxazol, Fosfomicina, Aminopenicilinas. ^{(28) (29) (34) (35)}

Antibióticos para Anaerobios:

Clindamicina, Nitroimidazoles (Metronidazol, Ordinazol, Tinidazol, Secnidazol) Cloranfenicol. Cefoxitin. ^{(28) (29) (34) (35)}

Según el Mecanismos de Acción de los Antimicrobianos

Conocer el accionar de los antimicrobianos permite realizar la selección adecuada del antibiótico, posibilita establecer una combinación racional de los mismos y ayuda a la comprensión del desarrollo, mecanismo de resistencia bacteriana y en cierta medida, los efectos tóxicos.

Los mecanismos de acción que utilizan los antimicrobianos para inhibir el crecimiento o causar la muerte de las bacterias son diferentes y dependen básicamente de las dianas o estructuras afectadas de la bacteria.

Desde el punto de vista molecular, los antimicrobianos ejercen su acción en algunas de las siguientes estructuras o funciones bacterianas: Síntesis de la Pared bacteriana, Integridad de la Membrana citoplasmática, Síntesis proteica, Síntesis o las funciones de Ácidos Nucleicos, Vías metabólicas de la bacteria. Hay además antimicrobianos cuya función es proteger compuestos antimicrobianos de las enzimas hidrolíticas bacterianas. Los Inhibidores de β -lactamasas. ^{(28) (29) (34) (35) (59)}

Para que los antimicrobianos alcancen su diana deben atravesar la cubierta bacteriana, salvo que la diana sea la propia envoltura.

Las bacterias Gram negativas ofrecen mayor resistencia que las bacterias Gram positivas a la entrada de antimicrobianos, pues poseen una Membrana Celular Externa, que rodea la capa de peptidoglucano. **Fig.17**

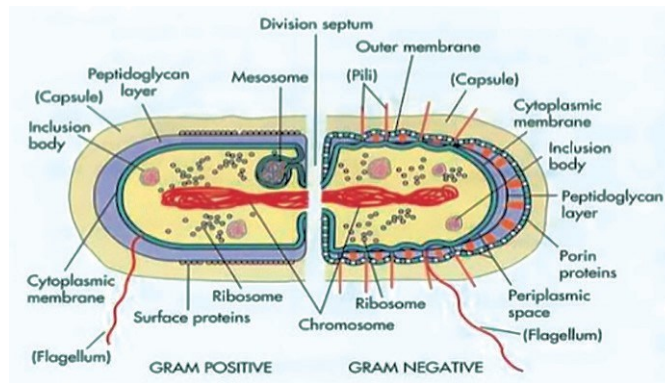


Fig. 17 Imagen tomada de: <http://biol1c201.blogspot.com/2009/05/modelos-celulares.html>

La membrana celular externa es una bicapa lipídica que, a diferencia de las membranas eucariotas, contiene lipolisacárido y desempeña un importante papel de barrera frente a determinados antimicrobianos. En la misma existen un gran número de proteínas, entre las cuales se encuentran las porinas, que son proteínas triméricas o monoméricas que forman conductos o poros hidrófilos para permitir el acceso al peptidoglucano.

A través de estos poros difunden en forma pasiva pequeñas moléculas hidrofílicas (menores de 600 Daltons), pero frena el paso de otras mayores,

como los Glucopéptidos (peso molecular >1.000 Daltons). Ya en el interior del microorganismo, los antimicrobianos se dirigen a su diana correspondiente.

Las diferencias estructurales existentes entre las células Procariotas (bacterias) y las células Eucariotas hacen que la afinidad o selectividad de los Antimicrobianos por las dianas Procariotas sea mayor que por sus homólogas Eucariotas. Estas son:

Pared Celular

Las Células Procariotas. Se componen de Pared Celular no celulósica, poseen Peptidoglicanos, excepto, el *Mycoplasma*, *Chlamydiae* (géneros *Chlamydia* y *Chlamydophila*), *Ehrlichia* y *Anaplasma*.

Las Células Eucariotas Animales. No poseen Pared Celular. Las Células Eucariotas vegetales, poseen Pared Celular constituidas por celulosa.

Ribosomas

Son elementos granulosos contenidos en el citoplasma bacteriano, esencialmente compuestos por proteínas y ácido ribonucleico. Desempeñan un papel principal en la síntesis de proteínas.

Las Células Procariotas. Poseen un coeficiente de sedimentación de 70 S, con dos subunidades 30 S y 50 S.

La Célula Eucariótica. Posee un coeficiente de sedimentación de 80 S,

con dos subunidades 40 S y 60 S.

Núcleo

Las Células Procariotas. No poseen un núcleo verdadero bien organizado, carecen de membrana nuclear o Carioteca y de aparato mitótico, se encuentra en su lugar el nucleoide o región nuclear.

Presenta un único cromosoma de aproximadamente 1 mm de longitud cuando está desenrollado. Se halla en contacto directo con el citoplasma (por tanto, muy accesible a los antibióticos que actúan sobre la síntesis de ADN).

Algunas bacterias contienen también pequeñas moléculas circulares de ADN, extracromosómicas, denominadas **Plásmidos**.

La Célula Eucariótica. Se caracteriza por poseer Núcleo con Membrana Nuclear o Carioteca que lo protege. Dentro del núcleo están Cromosomas que llevan en su interior el ADN.

Organización Celular

Las Células Procariotas. Principalmente Unicelular

Las Células Eucariotas. Principalmente Pluricelular

Tamaño Celular

Las Células Procariotas. La mayoría son pequeños de 1 a 10 micrómetros

Las Células Eucariotas. La mayoría son grandes de 10 a 100 micrómetros

Organelos celulares membranosos

Las Células Procariotas. No poseen organelo celular membranoso. El único organelo es el Ribosoma.

Las Células Eucariotas. Poseen organelos celulares membranosos (Mitocondria, Aparato de Golgi, Ribosomas, Lisosomas, Vacuolas, Cloroplastos, Retículo endoplásmico, Citosomas).

Simbiosis

La Célula Procariota. Como la *Escherichia coli*, es beneficiosa porque habita en el tracto intestinal y produce simbiosis con el ser humano y absorbe los nutrientes del tracto digestivo y en recompensa sintetiza Vitamina K.

Las Células Eucariotas. No viven en Simbiosis con otros organismos, salvo el caso de los Líquenes.

Necesidad de O₂

Las Células Procariotas. Pueden ser Aerobias (dependen de O₂) y Anaerobias (no necesitan del O₂). Anaerobias facultativas (pueden desarrollarse en presencia o ausencia de O₂).

Las Células Eucariotas. Solo son Aerobias.

Fimbrias

Las Células Procariotas. Poseen Fimbrias, que son filamentos finos de proteína que se distribuyen sobre la superficie de la célula y ayudan a la adherencia de las bacterias a las superficies sólidas o a otras células y son esenciales en la virulencia de algunos patógenos.

Las Células Eucariotas. No poseen Fimbrias.

Pilis

Las Células Procariotas. Poseen Pilis, que son apéndices celulares ligeramente mayores que las fimbrias y se utilizan para la transferencia de material genético entre bacterias en un proceso denominado conjugación bacteriana.

Las Células Eucariotas. No poseen Pilis.

Plastidios

Las Células Procariotas, como las Bacterias autótrofas poseen Plastidios verdes parecidos a los cloroplastos llamados Laminillas membranosas o Cromatoforos y pigmentos Fotorreceptores como la Bacterioclorofila son capaces de transformar sustancias inorgánicas sencillas y simples como el CO₂, H₂O, Sales minerales y los Fotones de luz solar en alimentos orgánicos (carbohidratos, lípidos, proteínas) mediante la Fotosíntesis.

Las Células Eucariotas Vegetal, poseen Plastidios de color verde llamados Cloroplastos, para realizar la Fotosíntesis.

Enfermedades

Las Células Procariotas. Algunas producen enfermedades como la Tuberculosis (Bacilo de Koch).

Las Células Eucariotas. No producen enfermedades.

Antimicrobianos que inhiben la Síntesis de la Pared Bacteriana

La **Pared Celular** protege la integridad anatomofisiológica de la bacteria y soporta la gran presión osmótica interna (mayor en las bacterias Gram positivas). La ausencia de esta

estructura condicionaría la destrucción del microorganismo, inducida por el elevado gradiente de osmolaridad que suele existir entre el medio y el citoplasma bacteriano. ⁽⁵⁹⁾

Los antibióticos que inhiben la síntesis de la pared necesitan para ejercer su acción que la bacteria se halle en **crecimiento activo**, que es cuando se sintetiza el Peptidoglucano y en un medio isotónico o hipotónico, lo que favorece el estallido celular cuando la pared celular se pierde o se desestructura. Son más activos sobre las bacterias Gram positivas por su mayor riqueza en peptidoglicano. ⁽⁵⁹⁾

La síntesis de la pared celular se desarrolla en 3 etapas, sobre cada una de las cuales actúan los diferentes antimicrobianos betalactámicos. **Fig. 18**

Primera etapa Citoplásmica. (Síntesis de precursores del peptidoglucano). Se desarrolla a partir de diferentes elementos: uridindifosfato-N-acetil- glucosamina (UDP-NAG), ácido fosfoenolpirúvico, uridintrifosfato (UTP) y NADH, y se forma el ácido uridindifosfato-N-acetilmurámico (UDP- NAM). Después se unen al azúcar, una cadena de aminoácidos en la que se alternan las formas L y D y conforman el dipéptido D-alanin-D-alanina. En esta etapa citoplasmática actúan inhibiéndola la Fosfomicina y la Cicloserina.

Segunda etapa de transporte de precursores a través de la membrana citoplásmica. Un transportador lipídico fosfolípido de 55 átomos de carbono, el undecaprenilfosfato tomará a su cargo el precursor formado en el citoplasma y lo hará atravesar la membrana citoplásmica.

Tercera etapa de organización estructural del Peptidoglicano (Transpeptidación). Los precursores de peptidoglicano se ensamblan y se organizan con la ayuda de las enzimas Transpeptidas, Transglucosilasa y Carboxipeptidasa situadas en su superficie, denominadas proteínas fijadoras de penicilina (penicillin binding proteins [PBPs]).

Las bacterias poseen varias PBPs, cuyas funciones difieren unas de otras.

Por esta razón, las consecuencias de su bloqueo también son distintas.

En esta etapa tienen su acción los Glucopéptidos (Vancomicina, Teicoplanina) y los β -lactámicos (Penicilinas, Cefalosporinas) Carbapenems (Imipenem, Meropenem, Ertapenem) Monobactámicos (Astreonam).

Las PBP-1a y PBP-1b actúan como Transpeptidasas causantes de la elongación y su bloqueo provoca la formación de esferoplastos que rápidamente se lisan.

La PBP-2 determina la forma bacteriana, y su inhibición da lugar a formas ovoideas que se lisan fácilmente.

La PBP-3 interviene en la división bacteriana y su bloqueo provoca la aparición de formas filamentosas sin septos.

Las PBP-4, PBP-5 y PBP-6, tienen actividad carboxipeptidasa, e intervienen en la liberación del quinto aminoácido del pentapéptido, necesaria para la polimerización del peptidoglucano.

Todas las bacterias contienen varias PBPs. Ej., existen 7 PBPs en la *E. coli* y 4 en el *S. aureus*.

La afinidad de los betalactámicos por las PBPs es variable y de ello depende su actividad antibacteriana específica.

La acción bactericida de los β -lactámicos no está relacionada solo con la inhibición de la síntesis de peptidoglucano impidiendo su crecimiento (efecto bacteriostático), sino con la activación de un sistema de enzimas líticas (autolisinas) que, a la inversa de las PBPs, están implicadas en la degradación del peptidoglucano.

El peptidoglucano está en continua renovación, resultante del equilibrio entre los procesos de síntesis (PBPs) e hidrólisis (autolisinas a bajo nivel de actividad); la rotura de este equilibrio por la acción de los β -lactámicos (inhibición de las PBPs y activación de las autolisinas) provoca la muerte bacteriana.

Las bacterias que carecen de autolisinas son inhibidas, pero no destruidas, son tolerantes.

En clínica, se define el fenómeno de Tolerancia como la necesidad de una concentración de 32 veces mayor a la CMI para que un antimicrobiano destruya una cepa bacteriana.

En general, los Antimicrobianos que actúan en la pared celular son poco tóxicos por actuar selectivamente en una estructura que no está presente en las células humanas.

Pertenecen: Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapénicos Monobactámicos, Vancomicina, Fosfocina.^{(58) (59)}

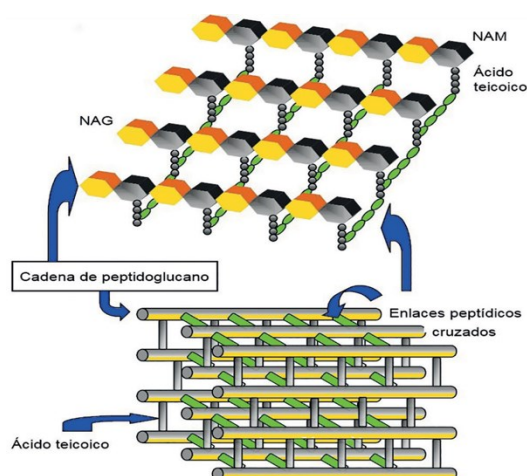


Fig. 18 Imagen tomada de: <http://b-log-ia20.blogspot.com/2010/01/estructura-celular.html>

Antibióticos que alteran la Membrana Citoplásmica

La membrana citoplásmica es vital para todas las células, ya que interviene activamente en los procesos de difusión y transporte activo y de esta forma controla la composición del medio interno celular. Fig. 19

La membrana citoplásmica procariótica lleva a cabo, también, funciones de biosíntesis (síntesis de la pared celular) y de sistemas quimiotácticos.

Polimixinas B, Colistina, Lipopéptidos (Daptomicina), los antibióticos Poliénicos (activos frente a hongos) y 2 grupos de escaso interés clínico (ionóforos y formadores de poros), alteran esta estructura, modifican la permeabilidad y provocan la salida de iones potasio, elementos esenciales para la vida bacteriana, o la entrada de otros que a altas concentraciones alteran el metabolismo bacteriano normal.

Estos antimicrobianos que actúan en esta estructura se comportan como bactericidas, incluso en bacterias en reposo y pueden tener alta toxicidad sobre las células humanas, al compartir algunos componentes de la membrana citoplásmica. (28) (59)

Pertenecen: Lipopéptidos, Polimixinas. (28) (58)

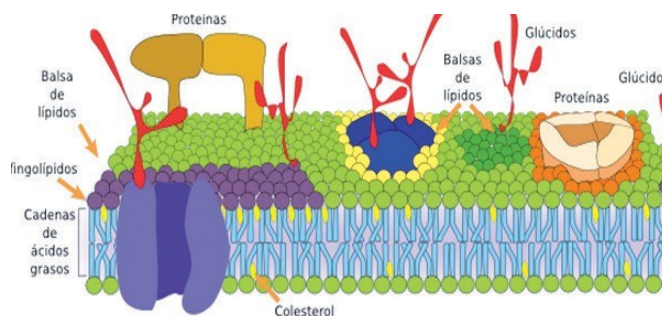


Fig. 19. Imagen tomada de: http://membranascelulares.blogspot.com/2011_04_01_archive.html

Inhibidores de la Síntesis Proteica (Ribosomas)

Los Ribosomas son estructuras compuestas de Ácido Ribonucleico (ARN) y Proteínas, con un diámetro de 20 nm. y la mitad de su masa está conformada por unas 50 proteínas y tres ARN ribosomales. Se calcula que cada bacteria contiene 20.000 ribosomas, dispersas por el citoplasma celular. (58) (59) Fig. 20

Los 3 tipos de ARN están involucrados en la síntesis proteica El ARN Ribosomal es parte integral del ribosoma.

El ARN mensajero lleva la información genética.

El ARN de transferencia transporta los aminoácidos.

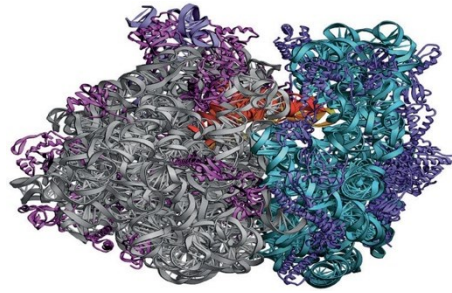


Fig. 20 Imagen tomada: <http://biol1c201.blogspot.com/2009/05/modelos-celulares.html>

Los ribosomas a veces aparecen agrupados en largas cadenas, denominados Polirribosomas. Los tamaños relativos de los ribosomas y de sus dos subunidades constitutivas se determinan por sus coeficientes de sedimentación, expresados en términos de unidades Svedberg (S).^{(58) (59)}

Los ribosomas bacterianos, poseen un coeficiente de 70 S y dos subunidades 50 S y 30 S, en cambio los ribosomas de los mamíferos tienen un coeficiente de 80 S y dos subunidades 40 S y 60 S.

Los Ribosomas son los centros activos para la Síntesis de Proteínas, que es el proceso afectado por la acción de los antimicrobianos y su inhibición selectiva es posible por las diferencias estructurales entre los ribosomas bacterianos y eucariotas.^{(58) (59)}

La síntesis proteica se desarrolla en varias fases sobre cada una de las cuales actúan diferentes antimicrobianos. **Fig. 21.**

Fase de Activación. Los aminoácidos son transportados a la cadena peptídica en formación en el ribosoma por moléculas de ARN de transferencia (ARNt) que se unirán al ARNm mediante una enzima (aminoacilARNtsintetasa) codificante de la proteína en formación.

En esta etapa tienen su acción la al inhibir competitivamente la enzima aminoacilARNt sintetasa. Mupirocina

Inicio de la Síntesis Proteica. El ARNm dispone de un codón específico para la fijación del ARNt que porta el aminoácido formilmetionina. Ambos se unen en la subunidad 30S y posteriormente a la subunidad 50S y constituye el complejo de iniciación de la síntesis de proteínas.^{(58) (59)}

En esta fase de inicio de la síntesis actúan en la subunidad ribosómica 30S

Los Aminoglucósidos y en la subunidad 50S las Oxazolidinonas (Linezolid).

Fijación del Aminoacil-ARNt al Ribosoma. Una vez iniciada la síntesis proteica, el proceso continúa con la incorporación de nuevos aminoácidos. Esta fase se ve bloqueada por antibióticos bacteriostáticos que actúan en la subunidad 30S por las Tetraciclinas y su derivado, la Glicilciclina.

Inhibidores de la Elongación. Una vez que el ARNt que porta un aminoácido se ha fijado al locus A, el centro peptidiltransferasa, situado en la subunidad 50S, cataliza la unión entre el aminoácido incorporado y el último aminoácido del péptido en formación (locus P), proceso denominado Transpeptidación, que puede estar bloqueado por el Cloranfenicol y las Lincosamidas que actúan en la subunidad ribosomal 50S. Este proceso, que conlleva gasto de energía, requiere la participación clave del factor de elongación G, que puede estar inhibido por el ácido Fusídico. (28) (59)

El péptido en formación va pasando a través de un canal peptídico en la subunidad 50S y emerge por la parte posterior del ribosoma, y este proceso puede estar bloqueado por los antibióticos Macrolidos y por los Cetólidos, Lincosamidas, Estreptograminas. Gran parte de los Aminoglucósidos también ejercen su acción interfiriendo con la fase de elongación peptídica. (58) (59)

La mayoría de los antibióticos de este grupo tienen actividad bacteriostática, aunque los Aminoglucósidos se comportan como bactericidas

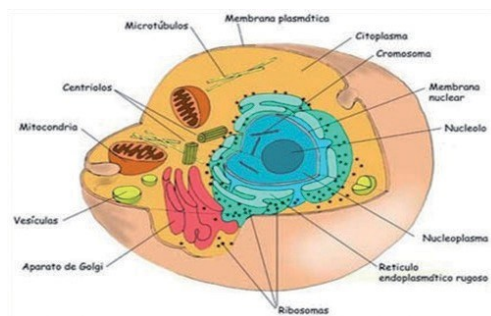


Fig. 21. Imagen tomada de: <http://drmimeuroanatomia.blogspot.com>.

Antibióticos

Antibióticos que actúan en el Metabolismo o la Estructura de los Ácidos Nucleicos

El Área Nuclear o Nucleoide o Cromosoma Bacteriano, está formado por un único filamento de ADN apelonado (superenrollado) que le confiere las particularidades genéticas a la bacteria. (28) (59)

La mayoría de los antibióticos que actúan sobre el ADN son bactericidas rápidos y normalmente independientes del inóculo y de la fase de crecimiento bacteriano.

El cromosoma bacteriano está constituido por una doble cadena de ADN que es 1.000 veces más largo que la propia bacteria, por lo que se encuentra muy plegado sobre sí mismo en forma superenrollada. Esta configuración no le permite la replicación y transcripción del

ADN bacteriano, por lo que debe desenrollarse mediante las enzimas Topoisomerasas. (58) (59)

Hay cuatro enzimas Topoisomerasas: I, II o Girasa, III y IV, son las encargadas del superenrollamiento y desenrollamiento del ADN, así como del corte, unión y separación de las hebras de ADN, necesarias para los procesos de síntesis de ADN y de partición del cromosoma a las células hijas cuando la bacteria se divide. (58) (59)

Las Quinolonas ejercen su acción bloqueando las topoisomerasas II (ADN-girasa) y IV. Ambas son enzimas tetraméricas compuestas por dos subunidades A y 2 subunidades B, codificadas respectivamente por los genes *gyrA* y *gyrB* en el caso de la ADN-girasa, y *parC* y *parE* en el caso de la Topoisomerasa IV.

Las Topoisomerasas se acoplan al ADN, provocan un pequeño corte en las hebras de ADN que posteriormente es reparado, y quedan de nuevo libres. Las Quinolonas, se unen al ADN roto y a la Topoisomerasa formando un complejo ternario Quinolona-ADN-Topoisomerasa de forma irreversible, impidiendo que el proceso de transcripción o replicación continúen. (58) (59) **Fig. 22**

Sin embargo, la acción en las Topoisomerasas no explica por sí sola la potente acción bactericida de estos antibióticos, también se debe a otros fenómenos secundarios mal conocidos.

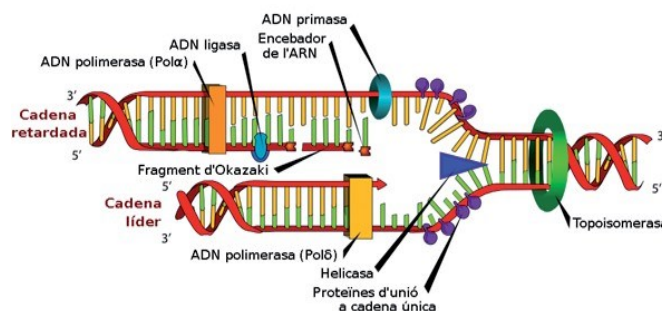


Fig. 22. Imagen tomada de: <http://sociedaddemente.wordpress.com>.

La Rifampicina, derivado semisintético de la rifamicina B inactivan selectivamente el RNA polimerasa debido a que se une a ésta en forma no covalente, produciendo en la enzima un cambio conformacional que la inactiva. Penetra en células fagocíticas e inhibe a los microorganismos intracelulares. (58) (59)

La Rifampicina es inactiva contra RNA polimerasas de células eucarióticas. Sin embargo, altas concentraciones pueden inhibir la síntesis de RNA en las mitocondrias.

Los Nitroimidazoles (Metronidazol, Tinidazol, Ornidazol, Secnidazol) y la Nitrofurantóina, penetran fácilmente en el citoplasma por difusión pasiva y allí el grupo NO₂ del anillo imidazólico, que se comporta como aceptor de electrones, se reduce por

nitroreductasas bacterianas del metabolismo anaerobio, liberándose radicales nitritos que dañan el ADN por oxidación. ⁽⁵⁸⁾ ⁽⁵⁹⁾ Fig. 23

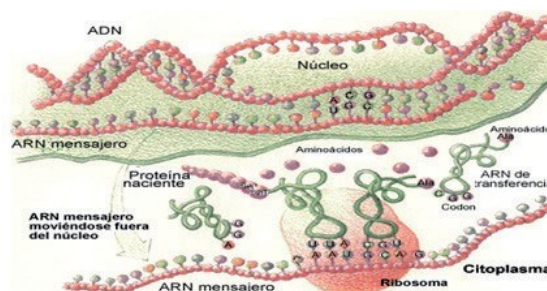


Fig. 23. Imagen tomada de <http://www.biologia.edu.ar/macromoleculas/adn.htm>

Por lo general, los antibióticos de este grupo no son particularmente selectivos en su acción y presentan cierta toxicidad para las células eucarióticas.

Bloqueo de la Síntesis de Factores Metabólicos

Para obtener determinados elementos esenciales como los aminoácidos o las bases púricas y pirimidínicas de los nucleótidos, se requiere la síntesis de folatos, que algunas bacterias son incapaces de obtener del medio, a diferencia de las células eucariotas que obtienen ácido fólico de la dieta. ⁽⁵⁸⁾ ⁽⁵⁹⁾

La síntesis de ácido Tetrahidrofólico se obtiene a partir de una molécula de pteridina y del ácido paraaminobenzoico (PABA) y mediante la enzima dihidropteroato sintetasa se forma el ácido dihidropteroico.

Posteriormente, por adición de ácido glutámico se forma el ácido dihidrofólico (ácido fólico), que reducido por la dihidrofolato reductasa forma el ácido tetrahidrofólico (ácido folínico).

Las Sulfamidas son análogas del ácido paraaminobenzoico y por tanto compiten por la enzima dihidropteroato sintetasa, impidiendo así la formación de ácido dihidropteroico, precursor del ácido fólico.

Las Diaminopirimidinas (Trimetoprima y la Pirimetamina) compiten por la enzima dihidrofolato reductasa que cataliza la conversión de ácido dihidrofólico en ácido tetrahidrofólico. ⁽⁵⁸⁾ ⁽⁵⁹⁾

El Trimetoprima tiene menos afinidad por la dihidrofolato reductasa humana, sin embargo, puede llegar a afectarse con dosis altas o en pacientes con alteraciones hemáticas preexistentes.

Así actúan por potenciación recíproca dos quimioterápicos Sulfametoxazol y Trimetoprima (Cotrimoxazol) bloquean dos enzimas, la Tetrahidropteroico sintetasa y la

dihidrofolato reductasa precursor del PABA que cataliza reacciones sucesivas en la biosíntesis del ácido fólico en los microorganismos patógenos. ⁽⁵⁸⁾ ⁽⁵⁹⁾

Farmacocinética y Farmacodinamia Antimicrobiana

Farmacocinética (FC). Se ocupa del estudio de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos; factores que, junto a la posología, la biodisponibilidad, determinan la concentración del fármaco en el suero y en los tejidos a lo largo del tiempo y, por lo tanto, la intensidad y duración del efecto terapéutico. ⁽⁶⁰⁾

Después de la administración del antimicrobiano se observa una fase en que aumenta la concentración de mismo, corresponde a la infusión, luego llega a la concentración máxima (peak). A continuación, esta concentración tiene una fase de disminución acelerada (fase alfa), que corresponde con la distribución del fármaco en los tejidos y luego, una fase de disminución lenta (fase beta) que pertenece a su eliminación del organismo. ⁽³⁵⁾ ⁽⁶⁰⁾ Fig.24

El objetivo de las terapéuticas antibióticas es liberar una cantidad apropiada de droga en el sitio de infección para matar al organismo patógeno, para ello es necesario que este alcance o supere en algunos casos la concentración mínima inhibitoria. ⁽⁶⁰⁾

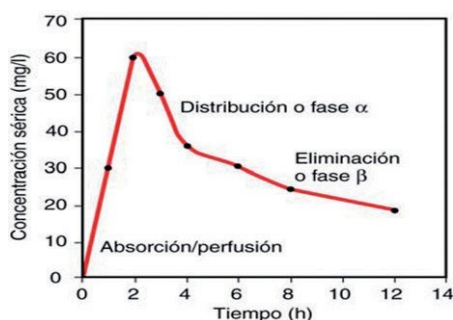


Fig.24. Imagen tomada de-Mandelly

Área Bajo la Curva (AUC). Refleja la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica. Constituye la medida más importante de la biodisponibilidad y relaciona las variaciones de la concentración plasmática de un fármaco en función del tiempo. Expresa muy bien la cinética de absorción y cuantitativamente engloba los términos de velocidad de absorción y cantidad de fármaco que llega a la sangre. Se expresa en mg/h/l. Depende de la dosis, vía de administración y biodisponibilidad. ⁽⁶⁰⁾

Volumen de Distribución. Es el volumen en el cual tendría que distribuirse el fármaco para alcanzar en todos los líquidos biológicos una concentración similar a la sanguínea. Es un factor de proporcionalidad entre la dosis administrada y la concentración sanguínea. ⁽³⁵⁾

⁽⁶⁰⁾

$V_d = \text{Dosis Administrada (mg)} / \text{Concentración sanguínea (mg/L)}$

Concentración Mínima Inhibitoria (CMI). Es la concentración mínima de un antibiótico que produce la inhibición del crecimiento, en un periodo de 16 a 20 horas, de un inóculo estándar del microorganismo con una serie de diluciones del antibiótico en un caldo de agar. ⁽³⁵⁾ ⁽⁶⁰⁾

En general se plantea que, para obtener concentraciones efectivas en los tejidos, los niveles séricos deben superar de 4 a 8 veces las CIM para la mayoría de las infecciones y de 8 veces la concentración bactericida mínima (CBM) para endocarditis, meningoencefalitis, osteomielitis e inmunocomprometidos. ⁽³⁵⁾ ⁽⁶⁰⁾

De esta forma se conoce la concentración del antibiótico que se debe conseguir en el lugar de la infección (no en el torrente sanguíneo), para inhibir el crecimiento del germen. Es posiblemente la técnica más adecuada para el estudio de la sensibilidad.

La medición de la CIM para un antibiótico determinado no toma en cuenta las subpoblaciones de bacterias resistentes que ocurren habitualmente.

Concentración Mínima Inhibitoria 50 o 90 (CMI 50) (CMI 90). La concentración mínima inhibitoria 50 o 90 aportarían ventajas sobre la CMI, dado que se definen como la concentración mínima del antibiótico que son capaces de reducir en un 50% o 90% el número de colonias que se obtienen en un cultivo control, pero dificultades técnicas y prácticas de interpretación han hecho prevalecer el concepto de la CMI como el más útil. ⁽³⁵⁾ ⁽⁶⁰⁾

Concentración Mínima Bactericida (CMB). Es la concentración mínima del antibiótico que reduce la población de colonias viables en un 99,9%, después de una incubación de 16 a 20 horas en caldo de cultivo.

CIM y CBM son frecuentemente usadas para predecir la acción del antimicrobianos. Son test de susceptibilidad in vitro.

Cociente CBM/CIM: Si este cociente es mayor a 1, se considera al antibiótico bacteriostático, si es cercano a 1 se lo considera bactericida.

Se denominan Tolerantes aquellos gérmenes cuyo cociente CMI/CMB es igual o superior a 32, teniendo este dato implicaciones terapéuticas.

Concentración Bactericida del suero. Se define como la dilución más alta del suero de un paciente tratado con antibiótico que es capaz de inhibir la viabilidad de 99,9% de la bacteria productora de una infección.

Vida Media (semivida de eliminación (T_{1/2})). Es el tiempo que necesita la concentración plasmática o la cantidad de la droga en el cuerpo para disminuir a la mitad. Es un indicador de la tasa de eliminación y es el parámetro farmacocinético muy utilizado en la práctica clínica para determinar el intervalo entre dosis. ^{(35) (60)}

Señala adecuadamente el tiempo necesario para llegar a un estado de equilibrio dinámico después de iniciar el régimen de dosificación, (Cuatro vidas medias para llegar aproximadamente a 94% de un nuevo estado de equilibrio). ^{(35) (60)}

Efecto Post Antibiótico (EPA). Es la capacidad del antimicrobiano de suprimir el nuevo crecimiento bacteriano pese a que su concentración sérica cae por debajo de la CIM. Este efecto perdura hasta que la concentración de la droga disminuye en tal forma que las bacterias sobrevivientes comienzan a multiplicarse en un grado significativo. Los leucocitos pueden prolongar la actividad antimicrobiana. Parece que este efecto es mayor para los fármacos que inhiben la síntesis de proteínas que para los que destruyen la pared bacteriana. ^{(35) (60)}

Es principalmente un efecto *in vitro*, pero también se observa *in vivo*. El efecto post-antibiótico, es microorganismo y antimicrobiano dependiente.

Aquellos fármacos que actúan por concentración máxima tienen mayor efecto post antibiótico. Ej. Los Aminoglucósidos y la Ciprofloxacina poseen un Efecto Postantibiotico (EPA) en bacilos Gram negativos de 2 a 6 horas. Los B-lactámicos no tienen EPA en bacilos Gram negativos y sólo de 2 horas en Gram positivos. ^{(35) (60)}

Teóricamente se podría modificar la dosificación de los antimicrobianos para aprovechar el EPA. En aquellos fármacos con EPA largo se podría aumentar el intervalo de la dosis. Para los antimicrobianos sin EPA es más conveniente usar infusión continua en su administración.

Efecto Post Antibiótico Leucocitario (EPAL). Es el efecto que ocurre durante el EPA, cuando las bacterias pueden ser más susceptibles a la acción de los fagocitos, que una bacteria que no ha sido expuesta a un antibiótico. ^{(35) (60)}

Tamaño del inoculo en el sitio de la infección. Durante la fase temprana de las infecciones en general se encuentran conteos bacterianos menores y la mayoría de las bacterias se encuentran en fase rápida de crecimiento, están metabólicamente activas, lo cual tiene implicaciones clínicas importantes, ya que si la infección es tratada en esta etapa se obtienen mejores resultados en la erradicación bacteriana siendo esto especialmente cierto para drogas como los betalactámicos, esto es conocido como el efecto inoculo. ^{(35) (60)}

Cuando los niveles libres en sangre de la droga administrada exceden la MBC el conteo de bacterias disminuye en forma temprana como resultado del efecto de la droga y las

defensas del huésped; cuando un agente bacteriostático tiene niveles por encima del MIC el conteo bacteriano disminuye únicamente por las defensas del huésped.

Con las drogas dependientes de concentración, cuanto más alto sea el nivel alcanzado por encima de la MBC, mayor será la velocidad y la magnitud del efecto bactericida y menor será el tamaño de la población residual bacteriana. También se ha observado que a medida que aumenta la velocidad bactericida menor será la población residual. ^{(35) (60) (61)}

Cuando los niveles de la droga caen por debajo de MBC y se encuentran superiores al MIC el número de bacterias puede permanecer estable o seguir disminuyendo por acción del sistema inmunológico. Una vez caen los niveles por debajo del MIC cualquier efecto antibacteriano puede ser atribuible al MAC, al EPA o al EPAL, pudiendo esto suceder incluso si las defensas del huésped están alteradas. ^{(35) (60) (61)}

Efecto inoculo. Se refiere a la manera en que influye el tamaño del inoculo bacteriano sobre la actividad antimicrobiana (MIC, MBC, velocidad bactericida, duración EPA) este efecto es más prominente con el uso de beta lactámicos que con el uso de Aminoglucósidos y Fluoroquinolonas.

Las diferencias que existen en el grado de fijación proteica plasmáticas originan cambios en la concentración del antibacteriano, determinante de la penetración a tejidos y la actividad antibiótica.

Tasa de Muerte Bacteriana. (TMB. En inglés: “Killing Rate” o “Time- Kill” o “Kill- Curve Approach”): Es la tasa de muerte bacteriana con una concentración determinada de un antibiótico.

Farmacodinamia. Estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción. El análisis de la acción medicamentosa busca definir las interacciones químicas o físicas entre el medicamento y la célula “blanco.” ^{(60) (61)}

Es también un proceso dinámico, pues expresa la relación entre la concentración sérica del mismo y su efecto antibacteriano sobre el microorganismo en el sitio de infección (Biofase).

En farmacodinamia se evalúa la eficacia terapéutica en base a la relación entre la concentración plasmática del antibiótico y la CIM del microorganismo a ese antimicrobiano.

La acción de los antimicrobianos depende de la relación entre la concentración plasmática alcanzada y la concentración mínima inhibitoria que presenta el microorganismo al fármaco. ⁽³⁵⁾

Clasificación de los Antibióticos según su FC/FD

Los antibióticos pueden dividirse de acuerdo a su modo de acción en Tiempo-dependiente ($T > CIM$). Concentración- dependiente (C_{max}/CIM o Pico/ CIM), Área Bajo la Curva/ Concentración Mínima Inhibitoria (AUC /CIM).^{(35) (60)}

En general, el uso de estos parámetros permite pronosticar el éxito terapéutico, pero el poder predictivo de cada uno de ellos puede ser muy diferente para cada antimicrobiano en particular y para cada patógeno específico.

Antibióticos Tiempo-Dependiente ($T > CIM$). La muerte bacteriana es dependiente del tiempo en el cual el antimicrobiano se halla sobre la CIM, expresado en porcentaje del intervalo de dosis, durante el cual la concentración de la droga libre permanece por encima de la CIM del patógeno.^{(35) (60)}

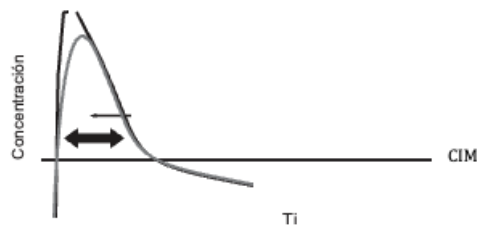
Generalmente, se considera que la actividad bactericida es casi máxima cuando el tiempo (T) supera en 4 veces la CIM. Es decir que la actividad bactericida es función de la duración de la exposición efectiva, buscando una cinética de infusión que evite los picos y las brechas, con una caída rápida para evitar la aparición de resistencia,” Se considera que un $T > CIM$ de por lo menos el 45 a 50% del intervalo de dosis es necesario para cumplir con la actividad bactericida del antibiótico.^{(35) (60)}

El objetivo farmacodinámico al utilizar estas familias de antimicrobianos es por lo tanto lograr tiempos sobre la CIM ($T > CIM$) prolongados, lo que también se asocia a mayores AUC/CIM . En general se recomienda el uso de dosis fraccionadas ajustadas a la vida media de cada antibacteriano.^{(35) (60) (61) (60)}

Este principio general para antibacterianos activos sobre la pared celular aplica cuando se trata de bacterias muy sensibles y/o de inóculos bacterianos bajos; sin embargo, frente a inóculos altos la $C_{máx}$ adquiere importancia y la actividad bactericida máxima puede no alcanzarse aún con $C_{máx}/CIM$ de 128 veces. **Fig. 27**

La muerte bacteriana no se incrementa con la concentración del antimicrobiano sino con el tiempo en que actúa.

El objetivo terapéutico, es aumentar el tiempo en que las concentraciones del antibiótico superan la CMI de la bacteria.



Antibacterianos con acción Tiempo - Dependiente.

Fig. 27. Imagen tomada de: BeltanC.S. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos.<http://dx.doi.org/>.

A esta categoría pertenecen:

Minimo efecto postantibiotico: Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenems, Piperacilina, Fluconazol.

Importante efecto postantibiotico: Macrolidos, Clindamicina, Glucopéptidos, Tetraciclinas, Oxazolidonas.

Antibióticos Concentración-Dependiente (C_{max}/CIM o Pico/CIM). Son aquellos antibióticos que para ejercer su efecto antibacteriano solo requieren alcanzar niveles altos en el sitio de la infección, con una probabilidad de éxito terapéutico tanto mayor cuanto mayor sea la concentración antimicrobiana, aun si la misma no se mantiene en el tiempo, debido a que estos antimicrobianos manifiesten un importante efecto Postantibiótico.^{(35) (60)}

Es una relación prácticamente lineal. Generalmente se considera que la actividad bactericida es casi máxima cuando la Concentración máxima (C_{max}) supera en 8 a 10 veces la CIM.

El pico obtenido y secundariamente el Área Bajo la Curva (AUC) tienen relación directa con el éxito clínico, independientemente de que las concentraciones caigan posteriormente por debajo de la CIM, por cuanto no se alcanza a producir recrecimiento bacteriano significativo, fenómeno conocido como efecto post-antibiótico.^{(35) (60)}

El objetivo farmacodinámico al utilizar estas familias de antimicrobianos es lograr C_{máx}/CIM o bien AUC/ CIM muy altas, por lo que se recomienda en general el uso de dosis altas espaciadas, e incluso en el caso de Aminoglucósidos, dosis diarias unitarias. **Fig 25.**

A esta categoría pertenecen: Aminoglucósidos. Quinolonas. Metronidazol. Anfotericina. Polimixinas.

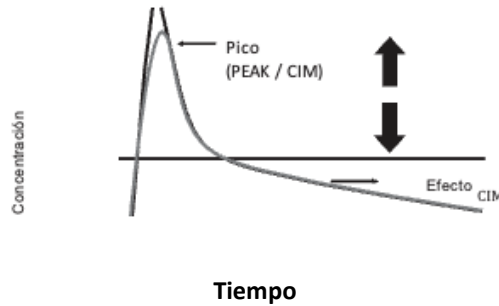
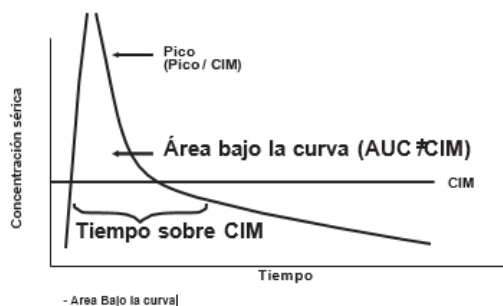


Fig.24. Imagen tomada de-Mandelly

Antibióticos Área Bajo la Curva/Concentración Mínima Inhibitoria (ABC /CIM) o Área bajo la curva concentración-Tiempo Inhibitoria (ABCCTI). La actividad bactericida dependerá del tamaño del Área Bajo la Curva de la concentración de la droga libre y del tiempo en que el antibiótico permanece por encima de la CIM. ^{(35) (60) (61)} Fig. 26

La velocidad de erradicación bacteriológica también se ha asociado a la AUC/CIM en el caso de Quinolonas en que razones de AUC/CIM iguales a 125 o 250 logran erradicación en aproximadamente 7 días mientras que razones de AUC/ CIM mayores de 250 logran una lisis bacteriana extremadamente rápida con erradicación en 1,9 días.

Esta medida de FC/FD pueden mostrarla tanto ATBs con actividad bactericida dependientes de C_{max}/CIM como de $T > CIM$: Aminoglucósidos, Clindamicina, Colistina, Metronidazol, Quinolonas, Vancomicina, Macrólidos, Tetraciclinas, Linezolid. ^{(35) (60) (61)}



C (mg/l): concentración antimicrobiana en mg/l; **T (h):** tiempo en horas; **MIC: CIM (en mg/L);**
AUC/MIC: área bajo la curva concentración-tiempo inhibitoria mínima
(ABCCTI/CIM); T > MIC: T > CIM

Fig.26. Imagen tomada de: <http://www.sati.org.ar/files/infectologia/USO-RACIONAL-DE-ANTIBIOTICOS>

Relación CBM: CIM y Efecto Antibacteriano: La CBM y su relación con la CIM determinan si un antibiótico es bactericida o bacteriostático.

Un antibiótico con una relación CBM: CIM de 1 contra un patógeno específico se define como bactericida para este agente. Generalmente, los antibióticos que son bacteriostáticos tienen una relación CBM: CIM de 4 a 8.

Una relación CBM: CIM > 32 se considera como Tolerancia. ⁽³⁵⁾ ⁽⁶⁰⁾

Uso de los Antibióticos

Implica su uso Preventivo (profiláctico) o Curativo.

Uso Profiláctico

Quirúrgico. La antibióticoterapia profiláctica perioperatoria es la que se usa alrededor de la intervención quirúrgica y se extiende en general desde 1 hora antes de la operación hasta las primeras 24 horas del postoperatorio, en ocasiones por administración única (aunque puede abarcar lapsos más prolongados, este proceder puede llegar a atentar contra la verdadera acción profiláctica).

La profilaxis se usa para prevenir la infección cuando en un procedimiento quirúrgico potencialmente se pueda contaminar por bacterias los tejidos que en condiciones normales se encuentran libres de ellas.

En los procesos quirúrgicos “limpios” (riesgo de infección menor al 5 %) no suele usarse profilaxis, a menos que se trate de casos en los cuales las consecuencias de una posible infección puedan ser muy severas. Ej. Cirugía cardiovascular, ortopédica.

Clínico

Prevención Clínica Primaria. Prevención de la infección en áreas o individuos que sean reconocidamente susceptibles (Ej. Penicilina G para prevenir la oftalmia neonatal en neonatos).

Prevención Clínica Secundaria. El objetivo es reducir las manifestaciones clínicas de la enfermedad suministrando un antimicrobiano como preventivo, Ej. Isoniacida por un año a un individuo PPD “positivo” a la tuberculosis.

Uso Curativo

Tratamiento presuntivo de una infección sospechada. Dependiendo de los datos epidemiológicos y clínicos de las enfermedades infecciosas, es posible la suposición acerca del agente causal de una entidad dada, por lo que puede indicarse el tratamiento farmacológico apropiado.

Tratamiento de un proceso infeccioso definido. Cuando se realizan los exámenes clínicos y paraclínicos necesarios y se determina el diagnóstico de certeza de una enfermedad infecciosa, se procede a la institución del tratamiento adecuado.

Asociación de Antibióticos

En paciente inmunocompetentes, con infecciones leves a moderadas, debe realizarse siempre que sea posible monoterapia.

La asociación de antibióticos se la utiliza con los siguientes objetivos:

- Para prevenir o reducir al mínimo la aparición de cepas resistentes. Ej., La tuberculosis.
- Para conseguir un efecto sinérgico, experimentalmente comprobado y proporcionar un tratamiento empírico óptimo en situaciones de riesgo vital antes que se establezca un diagnóstico de certeza.
- Para disminuir la toxicidad individual de cada uno de los fármacos, porque se reduce la dosis en la asociación.
- En infecciones poli microbianas. (Flora aerobia y anaerobia)
- En pacientes inmunodeprimidos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el uso racional de medicamentos como la situación mediante la cual los pacientes reciben medicamentos apropiados a sus necesidades clínicas, en la dosis requerida, por el período adecuado y a un costo accesible.
(62)

Consecuencias del uso incorrecto de los antibióticos

Una mala indicación del antibiótico, o un mal cumplimiento de la prescripción, puede provocar. ⁽⁶³⁾

- Fracaso terapéutico.
- Desarrollo de resistencias bacterianas.
- Enmascaramiento de procesos infecciosos.
- Cronificación: la falta de erradicación de un número suficiente de bacterias dará lugar a la persistencia de algunas que mantienen su grado de patogenicidad sin ocasionar manifestaciones agudas.
- Recidiva: las cepas supervivientes, sean resistentes o sensibles, inician una nueva proliferación que provocará una recaída o una reinfección.
- Efectos adversos debidos a la acción del medicamento (independientes de que sea o no eficaz). La toxicidad de algunos antibióticos es potencialmente grave y su aparición es inaceptable si el paciente no necesitaba el fármaco.

Capítulo XII

Antibióticos

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS 28, 29,34-35-62

BETALACTÁMICOS
PENICILINAS NATURALES (BENCILPENICILINAS)
Penicilinas G Sódica
Penicilinas G Potásica
PENICILINAS NATURALES ÁCIDO RESISTENTES (ORALES)
Fenoximetilpenicilina
PENICILINAS NATURALES RECTIFICADAS O DE DEPÓSITO
Penicilina G Procaínica
Penicilina G Clemizol
Penicilina G Benzatinica

PENICILINAS RESISTENTES A B-LACTAMASAS (PENICILINASA O ANTIESTAFILOCOCA)	
ALQUILOIL PENICILINA	ISOXAZOLIL PENICILINA
Nafcilina	Cloxacilina
	Dicloxacilina
Metacilina	Flucloxacilina
	Oxacilina
AMINOPENICILINAS	
Ampicilina	Amoxicilina
Hetacilina	Bacampicilina
Ciclacilina	Epiciclina
Metamciclina	Pivampicilina

INHIBIDORES BETALACTAMASAS (IBL)	
Ácido Clavulánico	Tazobactam
Sulbactam	Brobactam
	Avibactam

PENICILINAS ANTISPEUDOMONA

CARBOXIPENICILINAS	UREIDOPENICILINAS
Ticarcilina	Azlocilina
	Mezlocilina
	Piperacilina
Carbenicilina	Apalcilina
	Sulbenicilina
AMIDINOPENICILINA	
Mecilinam	
Pivmecilinam	

Amidocilina
RESISTENTE A BETALACTAMASAS (GRAM NEGATIVAS)
Temocilina
Foramidocillin

MONOBACTAMICOS	
Aztreonam	
Carumonam	
Tigemonan	
CARBAPENEMAS	
Imipenem	Meropenem
Ertapenem	Doripenem
Panipenem	Betamipenem

CEFALOSPORINAS PRIMERA GENERACIÓN		
Cefalexina	Cefadroxilo	
Cefalotina	Cefazolina	
Cefapirina	Cefradina	
SEGUNDA GENERACIÓN		
Cefaclor	Cefuroxima	Cefamicinas
Cefprozil	Carbacefems	Cefoxitina
Loracarbef	Ceforamida	Cefotetan
Cefocinid	Cefamandol	Cefmetazole

TERCERA GENERACIÓN		
Cefixime	Cefpodoxima	Ceftibuten
Cefdinir	Cefotaxima	Ceftizoxime
Ceftriaxone	Ceftazidime	Moxalactam
Latamoxef	Cefoperazona	Cefmenoxima

CUARTA GENERACIÓN		
Cefepime		
Cefpirome		

QUINTA GENERACIÓN		
Ceftarolina		
Ceftobiprol		

ACIDO FOSFÓNICO		
Fosfomicina		
Fosmidomicina		

GLUCOPEPTIDOS	
LIPOPEPTIDOS	LIPOGLUCOPEPTIDOS
Vancomicina	Dalbavancina
Teicoplanina	Telavancina
Daptomicina	Oritavancina

MACRÓLIDOS		
Eritromicina	Oleandomicina	Espiramicina
Claritromicina	Azitromicina	Roxitromicina
Diritromicina	Josamicina	Miocamicina
Midecamicina	Cetolidos (Telitromicina)	

AMINOGLUCOSIDOS		
Estroptomicina	Neomicina	Paromomicina
Kanamicina	Gentamicina	Amikacina
Dibekacina	Sisomicina	Netilmicina
Tobramicina	Ribostamicina	Espectinomina

QUINOLONAS	
PRIMERA GENERACIÓN	
Ácido Nalidixico	Cinoxacina
Ácido Pipemidico	Ácido Piromidico
Ácido Oxolinico	Rosoxacino
Flumequina	

SEGUNDA GENERACIÓN	
Norfloxacin	Pefloxacin
Ciprofloxacina	Ofloxacin
Enoxacino	Lomefloxacino

TERCERA GENERACIÓN	
Levofloxacina	Gatifloxacina
Esparfloxacino	Grepafloxacino
Gemifloxacino	Estafloxacino

CUARTA GENERACIÓN	
Moxifloxacina	Gemifloxacina
Trovofloxacina	Temafloxacina
Clinafloxacino	

TETRACICLINAS

PRIMERA GENERACIÓN	
NATURALES	SINTÉTICAS
Oxitetraciclina	Tetraciclina
Clortetraciclina	
Demeclociclina	

SEGUNDA GENERACIÓN
SEMISINTÉTICAS
Metaciclina
Doxiciclina
Minociclina
TERCERA GENERACIÓN
Glicilciclinas: Tigeciclina
AZÚCARES COMPLEJOS
Lincomicina
Clindamicina
FENICOLES
Cloranfenicol
Tianfenicol

OXAZOLIDINONAS
Linexolid
Eperezolid

ESTREPTOGRAMINAS
Quinupristina
Daltopristina

RIFAMICINAS	
Rifampicinas	Rifabutina
Rifapentina	Rifalazil
NITROMIDAZOL	
Metronidazol	Ornidazol
Tinidazol	Secnidazol

POLIMIXINAS
Polimixina B
Colistin o Polimixina E

SULFONAMIDAS		
Sulfametizol	Sulfameter	Sulfaleno
Sulfametazina	Sulfametoxipiridazina	Sulfadoxina
Sulfadimetoxina	Sulfadiazina	Sulfasalazina
Sulfametoxazol	Sulfadiazin Argentina	Sulfacetamida
Succinilsulfatiazol		

DIAMINOPIRIMIDINAS
Brodimoprima
Metioprima
Tetroxopri
Trimetoprima

Antibióticos que tienen acción sobre la Pared Celular

Betalactámicos

Bajo esta denominación se agrupan un conjunto de antibióticos de origen natural o semisintético que se caracterizan por presentar en su estructura un anillo betalactámico. ⁽²⁸⁾
⁽²⁹⁾ ⁽³⁴⁾ ⁽⁶³⁾ ⁽⁶⁴⁾

La presencia del anillo betalactámico define químicamente esta familia de antibióticos: Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenemas, Monobactamas e Inhibidores de las Betalactamasas. ⁽²⁸⁾ ⁽²⁹⁾ ⁽³⁴⁾ ⁽⁶³⁾ ⁽⁶⁴⁾

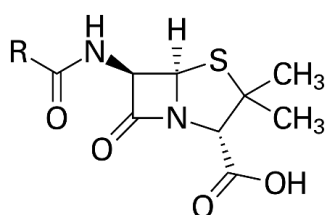
Este anillo tiene la propiedad de presentar afinidad por las enzimas que catalizan la síntesis de una estructura que es única de la célula bacteriana: la pared celular. ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾

Esta propiedad le confiere a este antibiótico baja toxicidad, con un alto índice terapéutico. ⁽⁶⁴⁾

Penicilinas

Penicilinas Naturales (Bencilpenicilinas)

Las Penicilinas ocupan un importante lugar en el conjunto terapéutico antimicrobiano. Se caracterizan por tener buena distribución, baja toxicidad y ser eficaces para tratar infecciones causadas por microorganismos susceptibles. ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾



Estructura Química

La estructura básica de la Penicilina consiste en un Núcleo y una Cadena Lateral.

Núcleo 6 APA (Ácido 6 Amino Penicilánico) constituido por un anillo Tiasolidina (A) unido a un anillo Betalactámico (B) a los cuales se asocia un grupo Amino, un Carboxilo y dos grupos Metilos. ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾

El anillo betalactámicos es el responsable de la acción antibacteriana, es muy lábil frente a las enzimas betalactamasas bacterianas y cuando se rompe, se convierte en ácido peniciloico, el antibiótico pierde su efecto. Para que las penicilinas sean activas es necesario que este ácido se encuentre íntegro. ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾

Cadena lateral (R). Es variable y determina las propiedades farmacológicas de cada penicilina. Las sustituciones en esta cadena le confieren las diversas particularidades de las distintas penicilinas como son: Incremento en el espectro bacteriano. Susceptibilidad a las betalactamasas. Variaciones en sus propiedades farmacocinéticas. ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾

La penicilina es un ácido y como tal da lugar a la formación de sales solubles y poco solubles:

- Sales solubles, combinadas con Sodio o Potasio, se administran por vía intramuscular o venosa, son de acción rápida.
- Sales poco solubles, combinadas con Procaína, Clemizol y Benzatina, en suspensión, se administran por vía intramuscular, se absorben lentamente, son de acción retardada.

La penicilina, en estado seco, se deteriora rápidamente, debido a su alto poder higroscópico, por lo que una vez preparada, pierden actividad, sin embargo, a 20 grados se conservan hasta 24 horas. ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾

La unidad de Penicilina G, es la unidad Oxford, en la cual un ug. de penicilina equivale a 1667 unidades (1 U= 0.6 ug. del preparado standard internacional). Otras penicilinas son manufacturadas sobre la base de su peso (mg.) ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾

Mecanismo de Acción

Los betalactámicos son compuestos bactericidas en dosis convencionales y bacteriostáticas en bajas concentraciones, que tienen un mecanismo de acción similar, aunque no es completamente conocido, se sabe que, a) Inhiben la síntesis de la pared celular y b) activa los sistemas autolíticos endógenos. ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾

Las drogas Betalactámicos se fijan a los receptores de la pared celular bacteriana que son enzimas Transpeptidasas conocidas como Proteínas Fijadoras de Penicilina (PBPs). Una vez fijadas, las moléculas de penicilina, inhiben la transpeptidación en la última etapa de la síntesis de Peptidoglucano, la pared celular desaparece y se activan las enzimas autolíticas que lisan las bacterias. ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾

Para que actúen los betalactámicos es necesario que la bacteria se halle en fase de multiplicación, que es cuando se sintetiza la pared celular.

Los anillos de los betalactámicos poseen una estructura similar a los dos últimos aminoácidos del pentapéptido (D-alanina-D-alanina) y eso permite una unión covalente en el lugar activo de la Transpeptidasas. También pueden inhibir a las Carboxipeptidasas y algunas Endopeptidasas. ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾

Por último, también actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglucano. La lisis se produce con concentraciones que superan entre 4 y 10 veces la concentración mínima inhibitoria (CIM) de un microorganismo.

Las bacterias que carecen de autolisina son inhibidas, pero no son destruidas, son tolerantes. Se define el fenómeno de tolerancia como la necesidad de una concentración al menos 32 veces mayor a la Concentración mínima inhibitoria (CIM) para que un antimicrobiano destruya una cepa bacteriana. ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾

Los Betalactámicos son antimicrobianos Tiempo-Dependiente/Concentración mínima inhibitoria (T/CIM). La actividad bactericida y probablemente la eficacia terapéutica clínica se relacionan mejor con el tiempo durante el cual dicha concentración excede la concentración mínima inhibitoria (CIM). Tiene menor importancia el pico sérico alcanzado. ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾

Para la mayoría de infecciones se considera adecuado que el Tiempo supere la CIM como mínimo del 40% del intervalo entre dosis; pero en pacientes Neutropénicos o con Meningitis es mejor estar todo el tiempo por encima de la CIM.

Estos parámetros indican que alargar los intervalos entre dosis puede llevar a fracasos terapéuticos. Obviamente estas consideraciones no son válidas en el caso de betalactámicos con semivida prolongada, que se administran cada 24 horas. Ej. Ceftriaxona, Cefixima. ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾

El efecto Post-antibiótico (EPA), que es la persistencia de la supresión del crecimiento bacteriano después de la exposición del microorganismo al agente antimicrobiano, es de 2

horas frente a los cocos Gram Positivos y menor para los bacilos Gram Negativos, excepto los Carbapenems que presentan un EPA apreciable para Gram positivos y Gram negativos. La brevedad del efecto Postantibiótico y la corta vida media, hacen que la Penicilina deba administrarse en infusión continua o con intervalos breves, cada 4 horas. ^{(64) (65)}

Farmacocinética. Absorción. La Penicilina no es estable en medio ácido, se hidroliza con facilidad en el jugo gástrico, no se absorbe por vía digestiva. Por vía muscular su absorción se alcanza a los 15 y 30 minutos. Por vía venosa la concentración sanguínea es alta y rápida, ocurre a los 5 minutos, este valor declina rápidamente debido a que la vida media de la penicilina G, es corta. **Distribución,** son ampliamente distribuidas a través del organismo, alcanzan concentraciones terapéuticas en tejidos y secreciones como líquido pleural, articular, pericárdico y bilis. Su concentración es baja en secreciones prostáticas, líquido intraocular y menos del 1% en líquido cefalorraquídeo (LCR), que se incrementa al 5%, con meninges inflamadas. Atraviesan la barrera placentaria sin mayor repercusión para el feto. No penetran en el interior de los fagocitos. Concentración máxima o Pico Sérico 20mg/L (1 millón UI. vía venosa). **Volumen de Distribución 0.30L. Fijación proteica 50%. Metabolismo** hepático 25%. **Excreción** renal 90% y el 5% por la bilis y saliva. **Vida Media** 30 a 60 minutos. ^{(28) (29) (34) (35)}

En Insuficiencia Renal, la excreción de las penicilinas desciende hasta anularse, por lo que aumentan su vida media a 10 horas, pero como son poco tóxicas, no requiere reajustar la dosis, sino prolongar el intervalo.

Espectro Antimicrobiano

No son activos frente a *Micoplasmas* por carecer de pared celular. La mayoría de las Penicilinas son insolubles en lípidos y no pueden entrar en las células por lo que no son útiles para microorganismos intracelulares como *Chlamydia spp.* y *Rickettsia spp.* ^{(64) (65)}

La Penicilina es un efectivo antídoto contra los efectos del envenenamiento por α -amanitina, uno de los aminoácidos tóxicos de los hongos del género Amanita.

La Penicilina tiene un espectro de actividad reducido. Es activa frente a la mayoría de microorganismos aerobios Gram positivos y anaerobios.

Flora Aerobia Gram positiva

Es muy activa para *Streptococcus beta hemolítico o Piógeno (grupo A)*. Para el *Streptococcus pneumoniae* es relativamente resistente por lo que la terapéutica actual sólo es efectiva por vía intravenoso y a altas dosis. ^{(28) (29) (34) (35)}

Son útiles para el *Streptococcus* grupo C y G y *Streptococcus anginosus* (grupo S) o *Milleri*. *Streptococcus bovis*, *Streptococcus viridans* (grupo H) (alfa-hemolítico) y sus

congéneres (mitis, mutans, salivarius, sanguis, milleri). Es poco activa contra Streptococcus grupo B (Agalactiae).^{28,29-34,35}

El Streptococcus del grupo D (Enterococcus faecalis y faecium) es muy resistente y por ello se prefieren las Aminopenicilinas, asociadas con Aminoglucósidos, por su acción sinérgica. ^{(28) (29) (34) (35)}

La mayoría de los Stafilococcus aureus y Stafilococcus epidermidis (más del 90 %) son resistentes, por la producción de betalactamasas o resistencia intrínseca en cepas Meticilín-Resistentes. ^{(28) (29) (34) (35)}

Son importantes para la *Neisseria meningitidis*, *Veillonella*. Para la *Neisseria gonorrhoeae* (más del 80 % de cepas son resistentes). ^{(28) (29) (34) (35)}

Sirven para la *Listeria monocytogenes*, *Erysipetothrix*, *Actinomyces israelii*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphteriae* (no otras especies) *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Actinomyces*. ^{(28) (29) (34) (35)}

Espiroquetas: *Treponemas pallidum*, *Leptospira*, *Borrelias*, (*B. hermsii*, *B. burgdorferi*, organismo responsable de la enfermedad de Lyme) ^{(28) (29) (34) (35)}

Flora Anaerobia

Bacteroides melaninogenicus, *Fusobacterium*, *Pasteurella multocida*, *Prevotella melaninogenica*, *Peptostreptococcus ssp.* *Clostridium* (*C. perfringes*, *C. tetani*, *C. botulínico*). ^{(34) (35)}

Los dos organismos responsables de la enfermedad por mordedura de rata, *Spirillum minor* en el Oriente y *Streptobacillus moniliformis* son muy sensibles a la acción de la penicilina G. ^{(34) (35)}

Presentación

Penicilina G Sódica (Binconcilina S), frasco ampolla de 1.000.000 y 5.000.000 UI.

Dosis: 50.000 a 100.000 UI/kg de peso /día, cada 4 horas vía venosa.

Dosis usual: 4.000.000 UI, cada 4 horas.

Se puede usar dosis de 400.000 UI/k/día, en infecciones del sistema nervioso central.

En el *Streptococcus pneumoniae* parcialmente resistente, se puede usar hasta 300.000 UI/kilo de peso /día, cada 4 horas vía venosa.

La Penicilina se encuentra bajo forma de sales de Sodio o Potasio, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con disfunción Cardíaca o Renal, debido a que aportan 2 meq de Sodio o 1.7 meq de Potasio por cada millón de unidades.

Penicilinas Naturales de Depósito o Rectificadas

Con el propósito de prolongar el tiempo de acción de la Penicilina, se preparan sales insolubles que suspendidas en vehículos apropiados y administrados por vía intramuscular se absorben lentamente. ^{(28) (29) (34) (35)}

Penicilina G Procaínica

A la Bencilpenicilinas se incorpora la molécula de Procaína (anestésico de superficie o local), aumenta la vida media, tiempo de acción 12 horas.

Farmacocinética. Absorción, la absorción intramuscular es lenta, alcanza su concentración plasmática máxima entre 2 a 4 horas y se detecta niveles aún a las 24 horas. Distribución. Volumen de Distribución 0.30 L/Kg. **Fijación proteica 50%**. Concentración en líquido céfalo raquídeo (LCR) menor al 10%. Metabolismo hepático 25%. **Eliminación renal 70%**. **Vida media** 6 horas. Tiene mayor riesgo de reacciones alérgicas que la penicilina G cristalina acuosa. ⁽³⁵⁾

Presentación

Penicilina Procaínica (Hostacilina) frasco ampollas de 200.000UI.

Dosis adultos y niños: 6000 UI/Kg de peso, cada 12 horas, vía intramuscular.

Dosis usual: 200.000 UI, cada 12 horas, vía intramuscular.

Penicilina G Clemizol

A la Bencilpenicilinas se le incorpora la molécula de Clemizol (antihistamínico), aumenta la vida media, tiempo de acción 24 horas.

Presentación

Penicilina Clemizol (Megacilina) frasco ampollas de 4.000.000UI (Penicilina G Sódica 3.600.000 UI y 400.000 UI de Clemizol) (Forte) y de 1000000UI. (Penicilina G Sódica 900.000 UI y 100.000 UI de Clemizol) ⁽³⁵⁾

Dosis adulta: 20.000 a 60.000 UI/ Kg de peso/día, vía intramuscular. Dosis niña: 25.000 a 50000 UI Kg de peso/día, vía intramuscular. Dosis usual: 4.000.000 UI/kg. /día/vía intramuscular. ⁽³⁵⁾

Penicilina G Benzatínica

Se la obtiene por adición de una molécula doble de benciltilenodiamina (radical benzatínico), es más insoluble. Tiempo de acción 28 días. Se la usa cuando son suficientes bajos niveles plasmáticos de penicilina, pero que se mantengan por períodos prolongados.

Farmacocinética. Absorción, se absorbe lentamente a la circulación sanguínea después de una inyección intramuscular y se hidroliza a Benzilpenicilina. Concentración máxima o Pico Sérico 0.2 mg /L. (primer día) y 0.03mg /L, el día catorce y 0.0003 mg /L, el día 32. Distribución. Volumen Distribución 0.30 L/Kg. Fijación proteica 60%. **Metabolismo** hepático 25%. **Eliminación renal** 70%. **Vida media** 12 días. ^{(28) (29)}

La Penicilina Benzatinica es de elección para el tratamiento de la Sífilis precoz, latente (menos de 1 año de duración) se da una dosis de 2.4 millones de unidades intramuscular. Para el tratamiento de la Sífilis latente tardía se da una dosis de 2.4 millones cada semana por 3 ocasiones. Para la Neurosífilis la elección es la penicilina G cristalina acuosa. ^{(28) (29) (35)}
(66)

También está indicada en la profilaxis de infecciones por *Streptococcus* beta-hemolítico del grupo A en pacientes con antecedentes de Fiebre reumática, Glomerulonefritis o Erisipela recurrente. ³⁵

Es útil en la prevención de Endocarditis bacteriana en pacientes con valvulopatías cuando requieren intervención quirúrgica o instrumentación, especialmente en cavidad oral. ⁽³⁵⁾

También se la utiliza en la prevención de infección neumocócica en pacientes con anemia de células falciformes y asplenia.

Presentación

Penicilina Benzatínica (Benzatacyl) frasco ampolla de 1.200.000 y 2.400.000UI.

Benzetacyl 6-3-3: (Penicilina Benzatinica 600000 UI Penicilina Procainica 300000UI Penicilina Clemizol 300000U.)

Dosis adultos y niños: 25.000 a 50000UI/kg de peso/dosis, vía intramuscular, cada 21 días.

Dosis usual: 1.200.000 UI, cada 21 días, vía intramuscular.

Penicilina Potásica o Penicilina oral o Ácido Resistente o Penicilina V

Fenoximetilpenicilina

Es una penicilina hidrosoluble resistente al hidrolisis del jugo gástrico. Se la utiliza para infecciones leves. ⁽²⁸⁾

Farmacocinética. Absorción, no se inactiva por el jugo gástrico, se absorbe en la porción alta del intestino delgado. **Biodisponibilidad** 60%. Pico sérico entre 4.5 y 6 mg/ml a la hora y se reduce a 0.5 mg/ml a las seis horas. **Distribución.** Volumen de Distribución 0.30 l/k. Fijación proteica 60 a 80%. **Metabolismo** hepático. **Excreción renal** 40%. **Vida media** 40 minutos. ⁽²⁸⁾

Presentación

Fenoximetilpenicilina (Megacilina) comprimidos 1.000000 UI = 653.6 mg. Suspensión 250mg/5ml.

Dosis adultos y niños: 30 a 50 mg/ kg de peso/día, cada 6 horas, vía oral.

Dosis usual: 1.000000 UI, cada 6 horas, vía oral.

Penicilinas Resistentes a β -lactamasas (Penicilinas) o Penicilinas Antiestafilococicas

Alquiloil Penicilinas

La introducción de un grupo Dimetoxifenil o Etoxinaftil da lugar a la Meticilina y Nafticilina que son Penicilinas resistentes a la inactivación enzimática por las betalactamasas del *Staphylococcus aureus*. Su principal uso es en infecciones por *Staphylococcus* productores de β -lactamasas, como el *Staphylococcus aureus*. También presentan reducida actividad, frente a *Streptococcus*. Carecen de acción para los *Enterococcus*. (28) (35)

Meticilina

Es una sal semisintética de Penicilina de uso parenteral, soluble en agua, resistente a la Penicilinas. Es efectiva para infección por *Stafilococcus* resistentes. No se la usa terapéuticamente, por sus importantes efectos adversos. Actualmente se la emplea para test de sensibilidad a los betalactámicos.

Isoxazolil Penicilina

Su única y destacada utilidad en clínica es para infecciones producidas por *Stafilococcus aureus*, productor de Betalactamasas (Penicilinas)

Oxacilina Sódica

Es una penicilina semisintética, bactericida de reducido espectro y resistente a la penicilinas *Stafilocócica*. (28) (35)

Farmacocinética. Absorción, es poco estable en medio ácido, no se absorbe por vía oral. **Biodisponibilidad:** 37 a 90%. **Distribución**, se distribuye ampliamente por todos los tejidos excepto por el sistema nervioso central y el ojo. Concentración en líquido cefalorraquídeo menor al 10%. Atraviesa la barrera placentaria, por lo que no se aconseja en mujeres embarazadas, ni durante la lactancia. Volumen de distribución de 0.40 L/K. Pico sérico 7 as 14 ug/ml. (500mg vía venosa). **Fijación proteica** 93%. **Metabolismo** hepático. **Eliminación** renal. 70%. **Vida media** de 0.5 horas. (28) (35)

Espectro Antimicrobiano

Aerobios Gram positivos.

Staphylococcus aureus sensible a la meticilina (SASM), Staphylococcus epidermis.

Streptococcus: A B C G Neumoniae, Viridans, Milleri

Peptostreptococcus ssp.

Presentación

Oxacilina sódica (Prostafilina). Frasco ampolla de 1gr.

Dosis adultos y niños: 50 a 100 mg/kg de peso/día, cada 4 horas, vía parenteral.

Dosis usual: 1 a 2 gr, cada 4 horas

Dicloxacilina

Es un antibiótico semisintético bactericida resistente a la Penicilinasas, es la más activa del grupo.

Farmacocinética. Absorción, se absorben, rápida e incompletamente por el tracto gastrointestinal, a pesar de ser estable en medio ácido, Biodisponibilidad 60 a 80%.

Distribución. Volumen de distribución de 0.20 L/K. Fijación Proteica 97%. Metabolismo hepático 20%. Excreción renal 80% y biliar. Vida media 0.7 horas. (28) (35)

Espectro Antimicrobiano

Staphylococcus áureas sensible a la meticilina (SASM), Staphylococcus epidermis

Streptococcus: A B C G pneumoniae, Viridans, Milleri, Peptostreptococcus ssp.

Presentación

Dicloxacilina (Diclosil) capsulas 500mg, suspensión 125 y 250mg/5ml.

Dosis adultos y niños: 25 a 50 mg/kg de peso/día, cada 6 u 8 horas, vía oral.

Dosis usual: 500 mg, cada 8 horas por vía oral.

Cloxacilina

La Cloxacilina sódica es una penicilina semisintética de acción bactericida de reducido espectro y resistente a la penicilinasas *estafilocócica*.

Farmacocinética. Absorción, tras la inyección intramuscular alcanzan concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 45 minutos. **Distribución**, se distribuye ampliamente en la mayoría de los fluidos corporales, incluyendo, el fluido amniótico, líquido sinovial y tejido óseo. Atraviesa la placenta y aparece en sangre del cordón umbilical y en el líquido amniótico. Difunde en pequeña proporción en el líquido cefalorraquídeo, se incrementa en

meninges inflamadas. Fijación proteica del 95 a 97%. Volumen de distribución es de 0,1 l/kg. **Biotransformación** hepática 9 a 22%. **Eliminación**, renal, mediante secreción tubular y filtración glomerular. Vida media es de 0,5 a 1,1 horas, aumenta en disfunción renal. También se excretan pequeñas cantidades por heces, bilis y leche materna. ^{(28) (35)}

Espectro Antimicrobiano

Aerobios Gram positivos.

Staphylococcus aureus sensible a la metilina (SASM), Staphylococcus epidermis.

Streptococcus: A B C G Neumoniae, Viridans, Milleri

Peptostreptococcus ssp.

Presentación

Cloxacilina (Normon)

Dosis

Adultos, 30 a 60 mg/kg/día, cada 4 a 6 horas.

Niños mayores de 2 años, de 12,5 a 25 mg/kg de peso cada 6 horas, vía venosa

Niños menores de 2 años, de 6,25 a 12,5 mg/kg de peso cada 6 horas

Dosis usual, 500 mg y 1 gr, cada 6 horas.

Amino Penicilinas

Se las obtienen de cultivos de *P. Chrysogenum*, que producen grandes cantidades de ácido 6-aminopenicilánico, al que se agregan cadenas laterales (R), con lo que amplía su espectro de acción para bacterias aerobias Gram negativas, pero son sensibles a las β -lactamasas. ^{(28) (29)(34)}

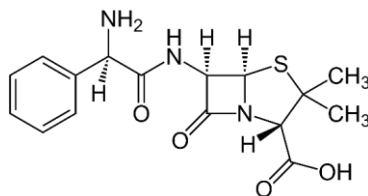
Se diferencian de la Penicilina G por tener un tamaño molecular menor que les permite atravesar más fácilmente los poros de la membrana externa de los Gram negativos. Este es un paso esencial para poder alcanzarla membrana celular donde se encuentra el sitio blanco de acción las PBP.

Pertenecen a este grupo: Amoxicilina, Ampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Ciclacilina, Epicilina, Metampicilina, Pivampicilina, Talmpicilina. ^{(28) (29) (34)}

La Bacampicilina (etoxicarboniloxietil ampicilina) y la Pivampicilina (pivaloioximetil ampicilina) son ésteres que se hidrolizan en el organismo liberando ampicilina después de su administración oral.

Ampicilina

Es la primera penicilina semisintética. Desarrollada como respuesta a la necesidad de encontrar derivados de la Penicilina con amplio espectro. Son destruidas por bacterias productoras de betalactamasas.



Estructura Química

Es el epímero D (-) de la aminopenicilina, un β -lactámico con un grupo fenil. Se Adiciona un grupo amino a la molécula de bencil penicilina.

Farmacocinética. Absorción, es resistente al ácido clorhídrico, se absorbe regularmente por vía oral. Biodisponibilidad 40%. Distribución, se distribuye adecuadamente por los tejidos. No atraviesa la barrera hematoencefálica, salvo que las meninges estén inflamadas. Fijación proteica 20%. Volumen de distribución 0.30L. Pico Sérico, 3 mg/L entre la primera y la segunda hora, con 500 mg, vía oral. Por vía intramuscular alcanza niveles de 10 mg/L en 1 hora. Metabolismo hepático 10%. Excreción renal 70%, biliar 5% y heces. Posee circulación entero hepática. Vida media 1 a 2 horas. (28)(29) (34)

Espectro Antimicrobiano

Es un antibiótico bactericida de amplio espectro. Son destruidas por las B-lactamasas Gram positivas y Gram negativas.

Posee actividad variable para *Streptococcus*, incluidos el pyogenes, pneumoniae y *Listeria monocytogenes*.

Para el *Streptococcus faecalis*, resulta sinérgica la administración con Aminoglucósidos.

Poseen ligera actividad para las enterobacterias (*Citrobacter* spp, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Salmonella*, *Shiguella*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Aeromonas hydrophila*, *Chromobacterium violaceum*, *Plesiomonas shigelloides*, *Pasteurella multocida*, *Vibriones cholera*) *Haemophilus influenzae*. (28)(29) (34)

Son resistentes frente a la *Pseudomona*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus*. 28,29-34

Presentación

Ampicilina (Binotal) Capsulas 500mg y 1 gr. Ampollas 500 mg y 1gr. Suspensión 125 y 250 mg/ 5 ml.

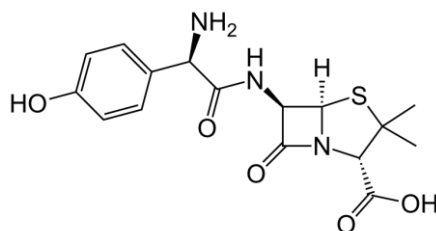
Dosis adultos: 30 a 100 mg/kg de peso/día, cada 6 horas. Se puede usar en infecciones severas 200mg./k/día, cada 6 horas.

Dosis niños: 50 a 100 mg. /kg de peso/día, cada 6 horas. Dosis 500 mg, cada 6 horas, vía oral o parenteral.

Dosis usual: 500 mg, cada 6 horas, vía oral o parenteral.

Amoxicilina

Es una penicilina semi sintética íntimamente relacionada con la Ampicilina. Es más resistente a la acción de las betalactamasas. ^{(28)(29) (34)}



Estructura Química

Varia por una sustitución hidroxilo de un hidrogeno de la cadena lateral y así logra mayor absorción gastrointestinal, mayor concentración plasmática y vida media más larga.

Farmacocinética. Absorción, es resistente al ácido clorhídrico, presenta mejor absorción oral que la ampicilina, la administración con alimentos retrasa la absorción. **Biodisponibilidad** 80%. **Distribución**, difunde rápido en casi todos los tejidos y líquidos del cuerpo, con excepción del cerebro y el líquido cefalorraquídeo, salvo cuando las meninges están inflamadas. **Metabolismo** hepático. **Excreción** renal 70%. **Vida Media** 1 hora. ^{(28)(29) (34)}

Actividad Antimicrobiana

Es un antibiótico bactericida de amplio espectro. Son más resistentes que la ampicilina frente a la acción de las B-lactamasas de bacterias aerobias Gram positivas y Gram negativas.

Posee actividad variable para *Streptococcus*, incluidos el *pyogenes*, *pneumoniae* y *Listeria monocytogenes*.

Para el *Streptococcus faecalis*, resulta sinérgica la administración con Aminoglicosidos.

Poseen ligera actividad para las Enterobacterias (*Citrobacter* spp, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Aeromonas hydrophila*, *Chromobacterium violaceum*, *Plesiomonas shigelloides*, *Pasteurella multocida*, *Vibriones cholera*) *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter*, *Helicobacter pylori*.^{(28)(29) (34)}

Son resistentes para la *Pseudomona*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Proteus vulgaris*, *Estafilococcus*.

A pesar de poseer un espectro similar a la Ampicilina, es más activa para *Streptococcus pneumoniae* y menos eficaz para *Shigella*.

Presentación

Amoxicilina (Amoval) Capsulas 500 mg y 1 gr. Suspensión 125, 250 y 500 mg en 5ml.

Dosis adultos: 30 a 100 mg/kg de peso/día, cada 8 horas, vía oral.

Dosis niños: 50 a 90 mg/kg de peso/día, cada 8 horas, vía oral.

Dosis usual: 500 mg cada 8 horas, vía oral.

Inhibidores Betalactamasas (IBL)

Uno de los mecanismos más importantes por el cual las bacterias logran resistir a la acción de los antibióticos beta-lactámicos es mediante la generación de enzimas betalactamasas que al ser liberadas al espacio extracelular son capaces de inactivar a estos agentes, porque destruyen o hidrolizan el anillo betalactámico. Esta destrucción podría ser teóricamente vencida con el incremento de la dosis de los betalactámicos, lo que saturaría los sitios de unión de las betalactamasas; sin embargo, se corre el riesgo de generar inducción enzimática bacteriana que amplíe la actividad lactamásica y también aumenta los efectos tóxicos del fármaco.^{(28)(29) (34)}

La primera β lactamasa identificada fue la *Escherichia coli* aún antes de que la penicilina estuviera comercializada, sin embargo, desde la perspectiva clínica, la resistencia a la penicilina emergió inicialmente con el *Staphylococcus aureus*, debido a la producción de una betalactamasa (penicilinasas) codificada en un plásmido, la cual se diseminó rápidamente dentro del género, y en una etapa posterior se transfirió a microorganismos como *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*.

De acuerdo con su posición genómica dentro de los microorganismos, las Betalactamasas (β ls) pueden ser cromosómicas o plasmídicas.

Por esta razón, se recurre al uso de inhibidores de las betalactamasas, que son sustancias con estructura Betalactámica con ligera actividad antimicrobiana, su labor fundamental es inhibir de forma irreversible las betalactamasas.^{(28)(29) (34)}

Los representantes son el Ácido Clavulánico, que es un producto natural y los agentes semisintéticos Sulbactam, Tazobactam y Brobactam.

Sin embargo, no todas las formas de betalactamasas son susceptibles de inhibición por estos agentes y el problema se ha complicado con la aparición de nuevas formas enzimáticas que son mutaciones puntuales denominadas betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

Mecanismo de Acción

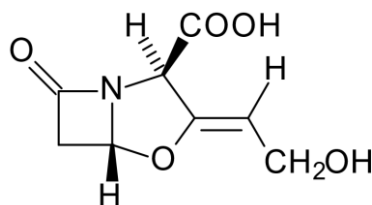
Los inhibidores Betalactamasas, se ligan de forma irreversible a las enzimas Betalactamasas, formando un complejo acil-enzima y en el proceso de unión a la enzima se autodestruyen, (por esta razón se los denomina antibióticos suicidas) y así evita la hidrólisis del anillo Betalactámico y deja el microorganismo sensible a los Betalactámicos que se fijan directamente al PBP bacteriana para ejercer su efecto farmacodinámico. ^{(28)(29) (34)}

Su actividad antibacteriana, bactericida es Tiempo-dependiente.

El Tazobactam y el Clavulanato, no tiene efecto antimicrobiano per se; solo son inhibidores de la betalactamasas. El Sulbactam posee ligera actividad antimicrobiana frente al *Acinetobacter baumannii*.

Amoxicilina y Ácido Clavulánico

El Ácido Clavulánico se lo obtiene del *Streptomyces clavuligerus*, su función es inhibir betalactamasas de bacterias aerobias Gram positivas, Gram negativas.



Estructura Química

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 afinidad mayor por las betalactamasas) y la falta de la cadena lateral acilamino en posición 6. ^{(28)(29) (34)}

Farmacocinética. Absorción, se absorbe adecuadamente por vía digestiva. **Biodisponibilidad** 75%. **Distribución**, difunde rápido en casi todos los tejidos y líquidos del cuerpo, con excepción del cerebro y el líquido cefalorraquídeo, salvo que las meninges están inflamadas. **Fijación proteica** 22%. **Volumen de distribución** 0.20L/Kg. Pico sérico 10ug/ml. **Metabolismo** hepático 50%. **Excreción** renal 40% y biliar. **Vida media** 1.1 ^{(28)(29) (34)}

Espectro Antimicrobiano

El Ácido Clavulánico inactiva una amplia variedad de betalactamasas plasmídicas (las de mayor interés clínico) y también un buen número de betalactamasas cromosómicas. Por tal circunstancia la asociación Amoxicilina- Ácido Clavulánico recupera la actividad de la Amoxicilina contra cepas productoras de betalactamasas del *Streptococcus*, incluidos el *pyogenes*, *pneumoniae* y *Listeria monocytogenes*, especies de *Staphylococcus*.^{(28)(29) (34)}

Para el *Streptococcus faecalis*, resulta sinérgica la administración con Aminoglucósidos.

Poseen actividad para las enterobacterias (*Citrobacter spp*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Salmonella*, *Shiguella*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Aeromonas hydrophila*, *Chromobacterium violaceum*, *Plesiomonas shigelloides*, *Pasteurella multocida*, *Vibriones cholera*) *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter*, *Helicobacter pilori*.^{(28)(29) (34)}

Amplía su espectro contra bacterias que no eran sensibles por la producción natural de betalactamasas del *Proteus vulgaris*, especies de *Klebsiella*, *Neisseria gonorrhoeae*.^{(28)(29) (34)}

Sin embargo, no inhibe betalactamasas cromosómicas producidas por especies de *Enterobacter*, *aerogenes*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*.^{(28)(29) (34)}

Presentación

Clavinex: tabletas 625mg (Amoxicilina 500 mg, Ácido Clavulánico 125 mg) Clavinex comprimidos dúo (Amoxicilina 875 mg, Ácido Clavulánico 125 mg) Suspensión 312.5 (Amoxicilina 250 mg, Ácido Clavulánico 62.5 mg)

Dosis adultos: 40 a 80 mg/kg/día, cada 8 a12 horas, vía oral.

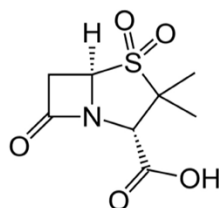
Dosis niños: 20 a 40 mg/kg/día, cada 8 a12 horas, vía oral.

Dosis usual: 625 mg, cada 8 horas, vía oral o 1000 mg, cada 12 horas.

Ampicilina y Sulbactam

El Sulbactam es una sulfona semisintética del ácido Penicilánico. No tienen acción antibacteriana, salvo para el *Acinetobacter baumannii*.

La combinación Ampicilina – Sulbactam se denomina Sultamicilina.



Estructura Química

Farmacocinética. Absorción, la asociación Ampicilina-Sulbactam se presenta unidos covalentemente en forma de un doble éster (Sultamicilina), lo que determina que aumente la **Biodisponibilidad** al 80% de la Ampicilina. **Distribución**, se distribuye adecuadamente por los tejidos. No atraviesa la barrera hematoencefálica, salvo que las meninges estén inflamadas. **Fijación proteica** 20% al 38%. Volumen de distribución 0,20 L/Kg. Metabolismo hepático 25%. **Excreción** renal 75%. **Vida media** 1.1 hora. ^{(28)(29) (34)}

Espectro Antimicrobiano

La asociación Ampicilina-Sulbactam recupera el espectro de la ampicilina. Posee actividad para *Streptococcus*, *incluidos el pyogenes, pneumoniae y Listeria monocytogenes, especies de Staphylococcus*. ^{(28)(29) (34)}

Poseen actividad para las enterobacterias (*Citrobacter spp, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Providencia rettgeri, Salmonella, Shiguella, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Aeromonas hydrophila, Chromobacterium violaceum, Plesiomonas shigelloides, Pasteurella multocida, Vibriones cholera*) ^{(28)(29) (34)}

Haemophilus influenzae, Acinetobacter. Amplía su espectro contra bacterias que no eran sensibles por la producción natural de betalactamasas del *Proteus vulgaris y especies de Klebsiella y Neisseria gonorrhoeae*. ^{(28)(29) (34)}

Sin embargo, no inhibe las betalactamasas cromosómicas producidas por especies de *Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Morganella, Pseudomonas, Klebsiella, Staphylococcus*. ^{28(28)(29) (34)}

Para el *Streptococcus faecalis*, es sinérgica la administración con Aminoglucósidos.

Presentación

Ampicilina y Sulbactam (**Unacyn**)

Tabletas 375 mg. (Ampicilina 220 y Sulbactam 147).

Tabletas 750 mg. (Ampicilina 440 y Sulbactam 294).

Suspensión 250 mg/5ml. (Ampicilina 146.6 y Sulbactam 98).

Ampollas vía 1.5 gr. (Ampicilina 1000 y Sulbactam 500).

Dosis adultos y niños: 50 mg de Sulbactam y 100 mg de Ampicilina /kg/ día, cada 6 u 8 horas.

Dosis usual: 750 mg, cada 6 u 8 horas, vía Oral.

Amoxicilina y Sulbactam

La asociación de Amoxicilina y Sulbactam es eficaz en el tratamiento de las cepas bacterianas productoras de Betalactamasas y no productoras, sensibles a la Amoxicilina.

Farmacocinética. Amoxicilina. **Absorción**, se absorbe 75 a 90% por el tracto gastrointestinal. **Distribución**, se distribuye en primer término en el líquido extracelular, y hay altas concentraciones en bilis y en orina. No llega al cerebro ni al líquido cefalorraquídeo salvo que se encuentren inflamadas las meninges. **Fijación proteica** 20%. **Excreción renal. Vida media** 1 hora. ^{(28)(29) (34)}

El Sulbactam se absorbe adecuadamente en forma de éster. Pico sérico 4.5 ug/ml (250 mg.) Excreción renal. La vida media 3 horas.

Las concentraciones adecuadas de Amoxicilina que se alcanzan con la concentración de 875 mg-125 mg son bactericidas o inhiben el crecimiento de 4 a 6 horas después de la administración de la asociación, lo que justifica su uso clínico cada 12 horas.

Actividad Antibacteriana

La asociación Amoxicilina-Sulbactam recupera el espectro de la Amoxicilina. Posee actividad para Streptococcus, incluidos el pyogenes, pneumoniae y Listeria monocytogenes, especies de Staphylococcus.

Poseen actividad para las Enterobacterias (Citrobacter spp, Escherichia coli, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Providencia rettgeri, Salmonella, Shiguella, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Aeromonas hydrophila, Chromobacterium violaceum, Plesiomonas shigelloides, Pasteurella multocida, Vibriones cholera) Haemophilus influenzae, Acinetobacter, Helicobacter Pylori. ^{(28)(29) (34)}

Amplía su espectro contra bacterias que no eran sensibles por la producción natural de betalactamasas Proteus vulgaris y especies de Klebsiella y Neisseria gonorrhoeae. ^{(28)(29) (34)}

Sin embargo, no inhibe las betalactamasas cromosómicas producidas por especies de Enterobacter aerogenes, Citrobacter, Serratia, Morganella y Pseudomonas.

Para el Streptococcus faecalis, resulta sinérgica la administración con Aminoglucósidos.

Presentación

Amoxicilina y Sulbactam (**Trifamox**)

Comprimidos 500mg (Amoxicilina 250 y Sulbactam 250)

Comprimidos 1000mg (Amoxicilina 500 y Sulbactam 500)

Comprimido dúo (Amoxicilina 875mg y Sulbactam 125mg)

Suspensión 250 y 500mg. (Amoxicilina 250 y Sulbactam 250)

Ampolla 750 y 1500mg (Amoxicilina y Sulbactam)

Dosis adultos y niños: 25 a 100 mg/kg/día, cada 12 horas.

Dosis usual: 1000 mg, cada 12 horas, vía oral.

Piperacilina y Tazobactam

El Tazobactam se diferencia del Sulbactam por la presencia de un grupo triazol en posición 3.

Es el más potente de los inhibidores betalactámicos para microorganismos productores de betalactamasas. Se combina en una proporción de 8 a 1. Piperacilina/Tazobactam.

Esta asociación es activa frente a la mayoría de Enterobacterias, *Pseudomona*, *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina. ^{(28)(29) (34)}

Se sugiere adición de un Aminoglucosido para el tratamiento de infecciones graves causadas por *Pseudomona auriginosa* o para la neumonía nosocomial. ^{(28)(29) (34)}

Farmacocinética. Absorción, la combinación Piperacilina - Tazobactam, no se absorbe por vía oral. La aplicación intravenosa o por infusión alcanza niveles sanguíneos en 2 a 3 minutos. Por vía intramuscular se consigue un pico de concentración sanguínea a los 30 minutos. **Distribución.** Se distribuye por casi todos los órganos del cuerpo incluyendo huesos, próstata y corazón; alcanzan altas concentraciones en la bilis por lo que es útil en infecciones hepatobiliares, atraviesa la barrera hematoencefálica cuando las meninges están inflamadas. **Fijación proteica 15 a 30%.** Volumen de distribución de 0.25 L/kg. **Metabolismo** hepático. **Excreción** renal 60% y biliar. **Vida media** 1 hora. La vida media de la Piperacilina y Tazobactam se incrementan el 25 y 18%, respectivamente, en pacientes con cirrosis hepática. ^{(28)(30) (35)}

El tiempo de eliminación en la insuficiencia renal leve o moderada aumenta dos veces, en cambio en la insuficiencia grave aumenta de cinco a seis veces, pero como también se elimina por la bilis se puede usar con cierta seguridad.

El Tazobactam tiene poca acción contra las betalactamasas cromosómica inducible por enterobacterias, pero tiene actividad aceptable contra las inducidas por plásmidos.

Piperacilina/Tazobactam muestra actividad Tiempo-Dependiente, es decir hay que maximizar el tiempo que su concentración permanece por encima de la CIM.

Espectro Antimicrobiano

Es una Penicilina anti pseudomonas, tienen un espectro amplio de actividad que incluye a los gérmenes aerobios Gram negativos productores de B-lactamasa: *Enterobacterias* (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella oxytoca*, *pneumoniae* *Serratia marcescens*. *Moraxella*

catarrhalis. Morganella morganii. Proteus mirabilis. Proteus vulgaris.), *Neisserias gonorrhoeae. Meningitidis Haemophilus influenzae y Acinetobacter, Pseudomona auriginosa.*
(29)(30) (35)

Aerobios Gram positivos: *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina. *Staphylococcus epidermidis* (cepas no resistentes a meticilina-oxacilina). *Streptococcus agalactiae. Streptococcus pneumoniae. Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans. Enterococcus faecalis.* (28)(29) (34)

Anaerobios Gram positivos:

Clostridium perfringens.

Anaerobios Gram negativos: *Asteroides distaseis, Fusobacterium nucleatum, Prevotella melaninogenica (Bacteroides melaninogenicus).*

El Tazobactam no incrementa la acción de la Piperacilina contra la *Pseudomona aeruginosa* debido a que esta bacteria genera la betalactamasa cromosómica o una menor permeabilidad de la Piperacilina en el espacio periplásmico.

Presentación

Tazobactam Sódico 0.5gr y Piperacilina 4gr (**Tazocin**) frasco ampolla de 4.5 gr.

Dosis adulta y niños mayores de 12 años: 200mg/k/día, cada 8 horas, vía venosa.

Dosis usual: 4 gr de Piperacilina y 0.5 gr. de Tazobactam cada 8 horas, vía venosa.

En menores de 12 años, no se recomienda su uso.

El régimen intermitente a intervalos cortos cada 8 horas, alcanza concentraciones séricas por encima de la CIM para cualquier patógeno e incluso para la *Pseudomona*. (29)(30) (35)

En infecciones severas por *Pseudomona aeruginosa*, se puede administrar en forma intermitente, en infusión prolongada de 4 horas de duración cada 8 horas o la dosis total en infusión continua de 24 horas de duración, lo que refleja menor fallo terapéutico y disminuye la probabilidad de la aparición de cepas mutantes resistentes. (29)(30) (35)

Penicilinas Antipseudomónicas

Fueron desarrolladas para ampliar el espectro de bacterias aerobias Gram negativas, básicamente para infecciones nosocomiales causadas por *Pseudomona aeruginosa*.
(29)(30) (35)

Hay 2 grupos las Carboxipenicilinas y las Ureidopenicilinas.

Carboxipenicilinas

Se originan al modificar un grupo Amino por un grupo Carboxilo en la cadena lateral de la Ampicilina y se obtiene: Carbenicilina y Ticarcilina. Son antimicrobianos que se utilizan en el tratamiento de infecciones producidas por Enterobacterias y por *Pseudomonas aeruginosa*.^{28,29-34}

Debido a que se unen a los receptores ADP de las plaquetas, deterioran la agregación plaquetaria normal, en consecuencia, el tiempo de sangría se prolonga.

Actualmente la Carbenicilina no se la fábrica, se la ha sustituido por la Ticarcilina, la cual tiene menos efectos adversos y es más eficaz frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

Ureido Penicilinas

Son derivados de la molécula de Ampicilina. Con importante actividad para bacterias Gram negativas y sobre todo para tratar las *Pseudomona*.

Pertencen a este grupo: Apalcilina, Azlocilina, Furazlocilina, Mezlocilina, Piperacilina, Sulbenicilina.

Penetran bien en los tejidos y tiene excelentes concentraciones tisulares, incluyendo el líquido cefalorraquídeo en pacientes con meninges inflamadas y niveles adecuados en hueso. Al igual que las carboxipenicilinas, están asociadas a hipopotasemia, hipernatremia y disfunción plaquetaria.^{(29)(30) (35)}

Presentan gran cobertura para aerobios Gram negativos, pero escasa actividad para aerobios Gram positivos.

Interacciones farmacológicas de los Betalactamicos

La combinación de Penicilinas con Inhibidores de Betalactamasas es sinérgica puesto que amplían el espectro de actividad antimicrobiana.

La Piperacilina puede ser sinérgica con Fosfomicina.

La Piperacilina es antagónica con Cefoxitina e Imipenem porque son inductoras de betalactamasas que hidrolizaran la Piperacilina.

El Probenecid, el Ácido acetilsalicílico y la Indometacina inhiben la secreción tubular renal de las Penicilinas, por lo que aumenta la vida media y se incrementa los niveles séricos de Penicilina.

La combinación de Penicilina con Aminoglucósidos en un mismo frasco, produce inactivación de ambos antibióticos.

Interfiere con la absorción de Betabloqueantes.

A altas dosis, la Penicilina potencia el efecto de los anticoagulantes.

La Penicilina es sinérgica con Aminoglucósidos, Cloranfenicol, Sulfonamidas, Fosfomicina.

Los Salicilatos, son capaces de desplazarlas de su unión a las proteínas plasmáticas y aumentar la fracción libre de las mismas.

Resistencia a la Penicilina

La resistencia bacteriana a los antibióticos β etalactámicos se fundamenta en la interacción de varios mecanismos.

Resistencia Natural

Disminución de la permeabilidad. La inactividad de la penicilina G contra los bacilos Gram negativos, se debe a que estos poseen una membrana externa que está por fuera de la pared bacteriana y actúa como barrera que impide la entrada de compuestos β etalactámicos y no puede llegar a las PBPs que son las dianas con las que debe unirse para ejercer su acción.^{(29)(30) (35)}

Las bacterias gran positivas no tienen membrana externa y por lo tanto, este mecanismo no es causa de resistencia en estos microorganismos.

Ausencia de pared celular. Las bacterias que carecen de este elemento bacteriano no presentan PBP y por lo tanto los β etalactámicos no tienen el órgano diana en que actuar. Ej. *Mycoplasma*.

Vale destacar que las bacterias del género *Chlamydia* no cuentan con cantidades importantes de peptidoglicano en su pared, pero aun así estas bacterias resultan sensibles a las penicilinas, constituyendo este hecho una paradoja que se conoce como la anomalía de las *Clamidas*.

La Inactividad de la Penicilina frente al bacteriodes spp, se debe a que es naturalmente productor de β etalactamasas.

Resistencia Adquirida

Inactivación por β etalactamasas, las bacterias producen enzimas que inactivan al antibiótico, las más importantes son las β etalactamasas, codificadas por genes cromosómicos o por genes transferibles localizados en plásmidos o transposones. Ej. El *estafilococcus* produce la enzima penicilinasas (β -lactamasa), capaz de abrir el anillo β -lactámico de la penicilina para dar el ácido peniciloico, que carece de actividad antibacteriana. Las β etalactamasas se presentan en el espacio periplásmico de las bacterias Gram negativas, pero son secretadas como exoenzimas, mientras que las Gram positivas secretan la β -lactamasa al medio que las rodea.⁽²⁸⁾

Modificación de las PBPs (del inglés penicillina binding proteins), en bacterias generalmente sensibles pueden aparecer mutaciones en los genes que codifican para las PBPs de forma que se reduce la afinidad de la unión, que hacen que se expresen PBP's menos afines a los antibióticos Betalactámicos, es decir se altera la fijación de los beta - lactámicos (actividad reducida) y se presentan especialmente en cocos Gram positivos.²⁸

Disminución de la permeabilidad del microorganismo a la droga, las bacterias producen mutaciones en las porinas de la pared que impiden la entrada de ciertos antibióticos (betalactámicos). Se realiza mediante la disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana, con la pérdida o modificación de los canales de entrada (porinas), de tal forma que la membrana se torna impermeable a los antibióticos. La inactividad de las penicilinas penicililasa-resistentes contra *Enterococcus spp*, cuyas PBP tienen poca afinidad por ese antibiótico.⁽²⁸⁾

Expresión de bombas de eliminación activa, los mecanismos de expulsión consisten en bombas de eflujo (efflux), dependientes de energía (ATP) capaces de bombear el antimicrobiano al exterior de la célula. Este mecanismo se ha demostrado fundamentalmente en bacilos Gram negativos, Ej. *Pseudomonas aeruginosa*.⁽²⁸⁾

Ausencia de enzimas autolíticas, la parte complementaria del mecanismo de acción de los betalactámicos está mediada por la acción de enzimas autolíticas bacterianas; cuando estas enzimas están ausentes, el efecto logrado con estos antimicrobianos puede ser bacteriostático, no bactericida. (Este tipo de reacción corresponde más con la tolerancia a los betalactámicos que resistencia bacteriana).⁽²⁸⁾

Reacciones adversas de las Penicilinas

Los alimentos contaminados, frutas, verduras en mal estado, quesos, son buenos para el cultivo de hongos que tienen penicilinas y por lo tanto puede haber sensibilidad natural y así los seres humanos van desarrollando anticuerpos de penicilinas.

Alérgenos

Los metabolitos que derivan de la molécula intacta de penicilina actúan como haptenos y se vuelven inmunológicamente activos a través de su unión de tipo covalente con las proteínas endógenas en el cuerpo, preferentemente por ataques a los grupos amino de la lisina de estas proteínas transportadoras, pudiendo inducir así una reacción de hipersensibilidad. El intermediario antigénico de las penicilinas es el ácido peniciloil que se forma al abrirse el anillo β -lactámico.^{(67) (68) (69)}

En general las Penicilinas son antibióticos bien tolerados, poco tóxicas porque atacan la pared celular de las bacterias, órgano que carece las células eucariotas, no obstante, se han descrito algunos efectos secundarios.

Los efectos adversos más importantes son las reacciones de hipersensibilidad, que están mediadas por IgE y rara vez por IgG. Los síntomas tienen directa relación con la dosis y la vía de administración. Se clasifican así: ^{67,68,69}

- Reacción de aparición inmediata o anafiláctica se presenta entre 2 a 30 minutos.
- Reacción de urticaria acelerada se presenta entre 1 y 72 horas
- Reacción de Aparición Tardías se presenta entre 72 horas hasta 14 días.

Reacción Alérgica Inmediata o Reacción Anafiláctica

Su incidencia varía del 1 al 5%, incluye desde formas leves hasta graves; sin embargo, las reacciones anafilácticas sólo aparecen en el 0,2% de los pacientes, son mortales en el 0,001% de los casos. Esta respuesta ocurre de 2 a 30 minutos después de la administración, con el siguiente cuadro clínico: ^{68,69}

Manifestaciones alérgicas leves: erupciones cutáneas, prurito, urticaria

Manifestaciones agudas severas o graves de hipersensibilidad incluyen: náusea, vómito, diaforesis, edema facial, edema angioneurótico, inflamación de lengua y laríngea, broncoespasmo, taquicardia, urticaria, disnea, trastornos de la conciencia, hipotensión, shock y muerte. ⁽⁶⁷⁾

Reacción dérmica inmediata bajo la forma de rash, usualmente indica alergia verdadera a la penicilina y es necesario discontinuar inmediatamente el tratamiento. ^{(67) (68) (69)}

El riesgo de reacciones alérgicas está incrementado en pacientes con Dermatomicosis. Además, hay que considerar que, tras la administración de penicilinas, pueden aparecer alteraciones cutáneas, a veces de tipo maculo papular, de etiología no alérgica, descritas con mayor frecuencia con Ampicilina en pacientes con Mononucleosis Infecciosa. Sin embargo, este exantema no significa Hipersensibilidad y no se debe suspender el tratamiento. ⁽⁶⁷⁾

El tratamiento depende del estado hemodinámico.

- Medidas de apoyo: Hidratación, Oxígeno.
- Si no hay choque, se aplica por vía subcutánea, 0.2 a 0.5ml de solución de Adrenalina de 1:1000, se repite cada 15 minutos, hasta la recuperación.
- Si hay choque, se utiliza Adrenalina por vía intravenosa lenta, con control de la frecuencia cardíaca; se diluye una ampolla en 10ml de solución salina isotónica y se aplica 1ml de la solución al 1:10000.
- El broncoespasmo se trata con Aminofilina por vía venosa, 6 mg/k durante 20 a 30 minutos y luego 0.5 a 1 mg/k/hora. Dosis usual 250 a 500 mg.

- Hidrocortisona 100 a 500 mg, vía venosa.
- Antihistamínicos (Difenhidramina) de 25 a 50 mg, vía venosa.
- Vasopresores (Dopamina) para la hipotensión, dosis de 7.5 a 10mg/ Kg. /minuto. ⁽⁶⁶⁾
⁽⁶⁸⁾

Reacción de Urticaria Acelerada

Se presenta entre 1 y 72 horas, después de la administración, con cuadro de urticaria, reacción local o espasmo bronquial. Su manejo es con antihistamínicos y en casos graves, se trata de modo similar a la reacción anafiláctica.

Reacción Alérgica Tardía

Enfermedad del Suero, ocurre aproximadamente en el 2% de los pacientes y aparece entre el séptimo y décimo día. El cuadro se caracteriza por fiebre, malestar, urticaria, artralgias, adenopatías y a veces dermatitis exfoliativa. El tratamiento en formas no graves se lo realiza con antihistamínicos. ⁽⁶⁷⁾ ⁽⁶⁸⁾ ⁽⁶⁹⁾

Nefritis Intersticial, suele aparecer entre el sexto y octavo día, cuando se utilizan dosis masivas (más de 24 millones) y prolongadas en el tiempo. Se manifiesta por fiebre, erupción cutánea, eosinofilia, albuminuria y aumento de creatinina. Es más frecuente con Meticilinas, origina lesiones renales por necrosis tubular. ⁶⁶

Encefalopatía por Penicilina, cursa clínicamente con mioclonías y convulsiones clónicas o tónico-clónicas de extremidades, hiperreflexia, se acompaña de somnolencia, estupor y coma; se ha visto sobre todo con Penicilina G, también se ha descrito con otras penicilinas y algunas cefalosporinas cuando alcanzan concentraciones elevadas en LCR, es más probable si existe insuficiencia renal y con administración de 40000000 UI. Vía Venosa. ⁽⁶⁷⁾ ⁽⁶⁸⁾ ⁽⁶⁹⁾

Reacción de Jarish – Herxheimer, la administración de Penicilina, puede originar una reacción inflamatoria, dada por la rápida y masiva destrucción de microorganismos como el Treponema pallidum básicamente, aunque también se ha observado en Leptospirosis, afección por Antrax y ocasionalmente en Meningitis meningocócica. Se caracteriza por malestar, tos paroxística, cefalea, taquicardia, fiebre, vómitos, inestabilidad hemodinámica e incluso, obstrucción vascular (coronaria) ⁽⁶⁶⁾

Otras

En ocasiones por vía intramuscular puede irritar el lugar de la inyección, ocasiona dolor local o degeneración del nervio.

Existe un 10 al 15% de reacción de sensibilidad cruzada con las Cefalosporinas.³⁴

Alteraciones gastrointestinales, sobre todo diarreas, que pueden ser debidas a sobre infección por bacterias resistentes (incluido *Clostridium difficile*) y son más frecuentes con los preparados de amplio espectro o de eliminación biliar importante.

En casos aislados se han observado otras reacciones severas de hipersensibilidad, fiebre medicamentosa.

Sangre y glóbulos rojos: granulocitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, pancitopenia. Estas manifestaciones regresan espontáneamente a la normalidad con el término de la terapia.⁶⁶

El uso de Penicilinas en madres que dan de lactar puede llevar a la sensibilización, diarrea, candidiasis y rash cutáneo en el infante.

La aplicación accidental de Penicilina Procaínica por vía intravenosa ocasiona, microémbolos de procaína a pulmón y cerebro.

Aumento reversible de las Transaminasas, más frecuente con Oxacilina, Nafcilina y Carbenicilina, que en general pasa inadvertida.

La Ticarcilina y la Carbenicilina en dosis altas pueden causar una sobrecarga de sodio, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal, porque ambas son sales de sodio. La Ticarcilina y la Carbenicilina también pueden causar alcalosis metabólica hipopotasémica debido a que la gran cantidad de anión no absorbible en los túbulos renales distales altera la excreción del ion H⁺ y produce secundariamente la pérdida de potasio.⁽⁶⁸⁾

Por vía oral pueden producir sobreinfección por Stafilococcus, Pseudomonas, Proteus y Levaduras.

Los pacientes con Fibrosis Quística tienen mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas a la penicilina y sus derivados.

Cuando la administración es imprescindible existe la posibilidad de desensibilizar al paciente mediante la administración oral o subcutánea de cantidades muy pequeñas y crecientes de penicilina con los intervalos recomendados.

Del 5 a 18 % de las reacciones alérgicas no son fidedignas.

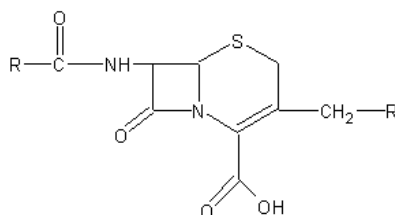
Las pruebas cutáneas con Penicilolipolisina y con Penicilina no degradada ayuda a la identificación de los hipersensibles. Si la primera vez no hay reacción, es difícil pensar en un shock anafiláctico en la segunda.^{(68) (69)}

Cefalosporinas

Constituyen un numeroso grupo de antibióticos que pertenecen a la familia de los beta-lactámicos, producidas naturalmente por *Acremonium chrysogenum* (antes *Cephalosporium acremonium*), que da origen al anillo 7-amino-cefalosporánico.⁽⁶³⁾

Dada la potente actividad bactericida, favorables parámetros farmacocinéticos, adecuada penetración a diferentes parénquimas, baja toxicidad y sinergia con otros antibacterianos, son utilizadas como agentes de primera elección en el tratamiento de infecciones comunitarias y nosocomiales. ^{(30) (35)}

El uso creciente de esta clase de antibióticos se va asociando en forma progresiva al aislamiento de bacterias resistentes, adquiriendo cada vez mayor importancia bacilos Gram negativos multiresistentes hiperproductores de β-lactamasas cromosomales y de origen plasmidial.



Estructura Química

Derivan del ácido-7-cefalosporánico, formado por dos anillos, que constituyen el grupo cefem.

- Un Núcleo Beta Lactámico
- Un anillo Hexagonal de Dihidrotiazina que constituye el núcleo cefem del que derivan todas las cefalosporinas.
- El núcleo 7 Acido -Aminocefalosporino (7 -ACA), es modificado con diferentes cadenas laterales para dar lugar a variantes bien diferenciadas:
- Las variaciones introducidas en C7 del 7 ACA modifican su actividad antibacteriana.
- La sustitución en la posición 3 del anillo Dihidrotiazinico origina cambios farmacocinéticas.
- La presencia del grupo Metiltiotetrazal en posición 3 del anillo Dihidrotiazolidinico está en relación con los efectos adversos.
- Las moléculas con un grupo Metoxi en posición 7 del 7 ACA constituye el grupo de la Cefamicinas: Cefoxitina, Cefmetazol, Cefatetan. Son similares a las cefalosporinas, pero son producidos por bacterias *Streptomyces* y no por hongos. Presentan potente actividad sobre *Bacteroides fragilis*. ⁽⁶⁵⁾⁵

Carbacefems (Loracarbef). Químicamente estos compuestos se caracterizan porque el azufre del anillo dihidrotiazínico del grupo cefem está sustituido por un carbono (carba) de un grupo metileno (CH₂). ⁽⁶⁵⁾

Mecanismo de Acción

Las Cefalosporinas, Cefamicinas y Carbacefems. Son bactericidas, con similar mecanismo de acción que las Penicilinas. ^{(29) (30) (35)}

Al igual que el resto de los antibióticos β -lactámicos, ejercen su actividad antibacteriana inhibiendo la síntesis del peptidoglicano.

El mecanismo de acción deriva de la unión covalente del β -lactámico al sitio activo de las enzimas PBPs.

En las bacterias Gram negativas las PBPs se disponen hacia el espacio periplásmico por la presencia de la membrana externa (que constituye una barrera al paso de una importante cantidad de moléculas); a diferencia de las bacterias Gram positivas, donde las PBPs se encuentran en la membrana citoplasmática expuestas al medio externo. ^{(29) (30) (35)}

Por tanto, para que una cefalosporina alcance su blanco (PBP) en un bacilo Gram negativo debe poseer una adecuada penetración a través de las porinas de la membrana externa (canales que permiten el ingreso de moléculas desde el medio externo hacia el espacio periplásmico). En este contexto, la mayor penetración intracelular es una característica microbiológica de interés de las cefalosporinas de cuarta generación. ^{28,29-34}

Las Cefalosporinas de cuarta generación poseen en su estructura química un Zwitterion (molécula sin carga iónica neta) que les permite pasar la membrana 15 veces más rápido que las de cefalosporinas de tercera generación (carga iónica negativa). ^{(29) (30) (35)}

Las Cefalosporinas de tercera y cuarta generación atraviesan la barrera hematoencefálica. ^{(29) (30) (35)}

Al igual que las Penicilinas, su efecto antimicrobiano se relaciona con el tiempo que permanece el antibiótico en concentraciones superiores a la CIM (Tiempo-Dependencia). Por eso las dosis deben ser administradas con cortos intervalos, salvo aquellos que tienen larga vida media.

Clasificación en “generaciones basada en las características antimicrobianas según Karchmer.

Cefalosporinas de Primera Generación

Pertenecen a este grupo: Cefazolina, Cefalexina, Cefradina, Cefadroxilo, Cefalotina. Cefapirina. ^{(29) (30) (35) (70)}

Son de espectro reducido, activas para la mayoría de la flora aerobia gram positivos: *Streptococcus pyogenes*, neumococo, *viridans*. *Staphylococcus aureus* meticilino sensible. Son activas sobre *Staphylococcus* sp resistentes o sensibles a Penicilina, pero no son activos sobre *Staphylococcus* resistentes a Meticilina. No son activas frente al *Streptococcus* del grupo D (*Enterococo*). ^{(29) (30) (35)}

Tienen actividad modesta sobre Gram negativos: son sensibles para Enterobacterias de infecciones comunitarias incluyendo E. coli, Klebsiella sp y Proteus sp

La Pseudomona, Entrobacter y Serrratia son resistentes.

Útil para flora anaerobia de la cavidad oral.

Cefazolina Sódica

Es un antibiótico semisintético, para administración parenteral.

Farmacocinética. Absorción, presenta mala absorción por vía digestiva. Se la usa por vía venosa, por vía muscular es muy dolorosa. Distribución: Volumen de distribución 0.13 L/K. Fijación proteica 80%. Concentración en líquido cefalorraquídeo de 1 a 4 %. Pico sérico 180 mg/L (1 gr. Vía venosa). Metabolismo hepático. Excreción renal 95%. Vida media 1.8 horas. ^{(29) (30) (35)}

Presentación

Cefazolina (Cefacidal) ampollas 1gr.

Dosis adultos: 50 a 100 mg/k/día, cada 8 horas, por vía venosa.

Dosis en niños: 40 mg/k/día, cada 8 horas.

Dosis usual: 1gr. Vía venosa o muscular cada 8 horas.

Cefalexina

Posee similar espectro antibacteriano que la Cefazolina, aunque es menos activa contra el *Staphylococcus aureus*.

Farmacocinética. Absorción, es estable en medio ácido, su absorción es rápida por vía oral. **Biodisponibilidad** 90%. **Distribución.** Volumen de distribución 0.25L/K. **Fijación proteica** 10%. Concentración máxima o Pico sérico de 18 mg/L (0.5 gramos, vía oral). **Metabolismo** No. **Excreción** renal 90 a 100%, también se excreta por la leche materna. **Vida media** 0.9 horas. ^{(29) (30) (35)}

Presentación

Cefalexina (Cefadin) capsulas 500 mg. 750 mg. y 1 gr. Suspensión 250 mg/5 ml.

Dosis: Adultos 30 a 50 mg/k/día, cada 6 u 8 horas.

Niños 25 a 50 mg/k/día cada 6 u 8 horas.

Dosis usual: 500 mg, cada 6 u 8 horas, vía oral.

Cefradina

Posee estructura similar a la Cefalexina.

Farmacocinética. Absorción, se absorbe adecuadamente y sus concentraciones son casi equivalentes por administración oral o parenteral. **Biodisponibilidad** 95%. Distribución. **Fijación proteica** 10%. Volumen de distribución 0.25 L/K. Pico sérico 17 mg/L a 0.5 gr. Metabolismo No. **Excreción** renal 90%. **Vida media** 0.9 horas. ^{(29) (30) (35)}

Presentación

Cefradina (Veracef) capsulas 500 mg. y 1gr. Suspensión 250 mg/5 ml. Ampollas 500 mg y 1 gr.

Dosis adultos: 25 a 50 mg/k/día, cada 8 horas por vía oral. 50 a 100 mg/ kg de peso/día, cada 8 horas por vía parenteral.

Niños: 25 a 50 mg/k/día cada 6 u 8 horas.

Dosis usual: 500mg cada 6 u 8 horas.

Cefadroxilo

Es análogo de la Cefalexina, debido a su vida media larga se lo administra una o dos veces al día.

Farmacocinética. Absorción, se absorbe adecuadamente por vía digestiva. **Biodisponibilidad** 90%. Distribución amplia. Fijación proteica 20%. Volumen de distribución 0.31 L/Kg. Pico sérico 16 mg/l (0.5 gr. Vía oral). **Metabolismo** No. **Excreción** renal. Vida media 12 horas. ^{(29) (30) (35)}

Presentación

Cefadroxilo (Duracef) comprimido 500 mg y 1gr. Suspensión 125, 250, 500 mg/5 ml

Dosis adultos: 50 a 100 mg/kg de peso/ día, cada 12 horas, vía oral.

Dosis niños: 30 mg/k/día cada 12 horas.

Dosis usual: 500 mg, cada 12 horas

Cefalosporinas de Segunda Generación

Pertenecen a este grupo: Cefprozilo, Cefuroxima, Cefamicinas (Cefotoxina, Cefotetan y Cefmetazol) Carbacefems (Loracarbef)

Poseen actividad satisfactoria para flora aerobia Gram positiva, sin embargo, la actividad para el *Neumococo* y *Staphylococcus aureus* es variable.

Su espectro antibacteriano, se incrementa para flora aerobia Gram negativa: Enterobacterias (*Citrobacter* spp, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Salmonella*, *Shiguella*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Aeromonas hydrophila*, *Chromobacterium violaceum*, *Plesiomonas shigelloides*, *Pasteurella multocida*, *Vibriones cholera*), *Haemophilus*

influenza, *Moraxella catarrhalis*, *Neisserias meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Klebsiella*, *Serratia*.^{(29) (30) (35)}

Debe enfatizarse que los antimicrobianos de esta generación incluso Cefamicinas y Carbacefems carecen de actividad sobre *P. aeruginosa*; además, con la excepción de Cefamandol, son menos activos que sus congéneres de primera generación sobre cepas de *S. aureus* susceptibles a Oxacilina.

Cefoxitin y Cefotetan tienen actividad frente a Anaerobios (especies de *Bacteroides*)⁷⁰

Desde el punto de vista farmacológico no difieren en forma sustancial de las moléculas de primera generación, excepto en su mejor penetración al líquido cefalorraquídeo (LCR); sin embargo, no se consideran agentes de elección en el tratamiento de Meningitis debido a la menor eficacia clínica al compararlas con moléculas de tercera generación.

La Cefuroxima es la más útil de este grupo frente a *Haemophilus influenzae* y es el que mejor penetra en el líquido cefalorraquídeo.

Cefprozilo

Posee vida media amplia, por lo que se administran una o dos veces al día.

Farmacocinética. Absorción, se absorbe adecuadamente por vía digestiva. Biodisponibilidad 90%. **Distribución:** Volumen de distribución 0.23 L/K. Fijación proteica 40%. **Metabolismo** No. **Excreción** renal 70%. **Vida media** 13 horas.^{(30) (35) (36)}

Presentación

Cefprozil (Procef) Tabletas 250 y 500mg. Suspensión 125 y 250 mg/5ml.

Dosis adultos: 30 a 50 mg/kg de peso/día, cada 12 horas, vía oral. **Dosis Niños:** 30 a 40 mg/kg de peso/día, cada 12 horas, vía oral. Dosis usual: 500 mg cada 12 horas.

Cefuroxima

La penetración en el líquido cefalorraquídeo es buena.

Farmacocinética. Absorción, se absorbe por vía digestiva, alcanza niveles máximos a las 2 primeras horas. **Biodisponibilidad** 52%. Después de una dosis intramuscular los niveles parte de los tejidos y fluidos del organismo incluye la vesícula biliar (bilis), hígado, riñones, huesos, útero, ovario, esputo, y líquidos sinovial, peritoneal y pleural. Alcanza niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo, cruza la barrera placentaria. Fijación proteica 35 a 50%. **Metabolismo** hepático. **Excreción** renal y por leche materna. **Vida media** 1 a 2 horas.^{(30) (35) (36)}

Presentación

Cefuroxima (Zinnat) tabletas 500 mg. Suspensión 250 mg/ 5 ml, ampollas 750 mg y 1.5gr.

Dosis adultos y niños: 30 a 90 mg/kg de peso/día, cada 6 u 8 horas, vía oral y parenteral.

Dosis usual: 500 mg. cada 6 u 8 horas.

Cefoxitina

Es una Cefamicina, resistente a algunas betalactamasas producidas por aerobios Gram negativos. Es útil en infecciones mixtas por aerobios Gram negativos y anaerobios, es especialmente activa frente a *B. fragilis* y *N. gonorrhoeae*, resistente a la penicilina. No cubre *Haemophilus influenzae*. Tiene actividad moderada para aerobios gram positivos. ^{(29) (30) (35) (70)}

Farmacocinética. Absorción, no se absorbe por vía oral. **Distribución**, tras su administración en forma intravenosa o intramuscular es detectable en el líquido sinovial, pleural y en la bilis, en concentraciones activas. Pico Sérico 22 mg/ml (1 gr). **Fijación proteica** 70% - 75%. **Excreción** renal (90%). **Vida media** 40 a 50 minutos. ^{(30) (35) (36)}

Presentación

Cefoxitina (Cefoxin), ampollas vial 500 mg y 1 gr.

Dosis adultos: 50 a 100 mg/k/día, cada 6 u 8 horas, vía venosa.

Dosis niños: 50 a 100 mg/k/día, cada 6 u 8 horas, vía venosa.

Dosis usual: 1 gr. cada 6 u 8 horas, vía venosa.

Cefalosporinas de Tercera Generación

Pertencen a este grupo: Cefotaxima, Ceftriaxona, Cefixima, Ceftibuteno, Cefpodoxina, Ceftazidime, Cefoperazone, Cefdinir.

Son estables frente a las betalactamasas más comunes de los bacilos Gram negativos y son altamente activas contra Enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Aeromonas hydrophila*, *Chromobacterium violaceum*, *Plesiomonas shigelloides*, *Pasteurella multocida*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Salmonella*, *Shiguella*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Vibriones cholera* *Enterobacter* sp, *Citrobacter* spp y *Serratia*). *Neisserias gonorrhoeae* y meningitidis, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), *Pseudomona auriginosa*, *Acinetobacter*, *Haemophilus influenzae*. ^{(35)(36) (71)}

Está mejor actividad sobre aerobios Gram negativos se acompaña de una pérdida de actividad, sobre aerobios Gram positivos en comparación con las cefalosporinas de primera generación.

Conserva actividad frente a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*). La actividad para *S. aureus* sensible a meticilina es menor que las de primera y segunda generación.

La descripción creciente de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a Penicilina y Cefalosporinas limita su uso como monoterapia empírica para el tratamiento de infecciones meníngeas.

Poseen actividad moderada para Anaerobios: Peptococcus spp, Peptostreptococcus spp, Streptococcus spp, Propionibacterium spp, Clostridium perfringens, Fusobacterium spp, pero sin actividad para el bacteroides fragilis.⁽⁷¹⁾

Además, se ha demostrado que es útil in vitro frente a Neisseria gonorrhoeae, Providencia spp (incluyendo Providencia rettgeri), Salmonella spp, Staphylococcus epidermidis y Yersinia enterocolitica.⁷²

La Ceftacídima es la única cefalosporina de tercera generación eficaz en el tratamiento de infecciones graves por *Pseudomona aeruginosa* y otros gérmenes multiresistentes (*Acinetobacter*).^{(35) (36)}

La Cefotaxima y Ceftriaxona por su gran actividad frente a aerobios Gram negativos, su actividad frente a *Haemophilus*, *Neumococo* y *Neisseria*, su elevada vida media y los altos niveles que alcanza en sangre y líquido cefalorraquídeo son el tratamiento empírico de elección para la Meningitis bacteriana (excepto la causada por *Listeria*).^{(35) (36) (72)}

Son activas contra *Pneumococos* con susceptibilidad intermedia a la Penicilina, pero no tienen actividad contra las cepas altamente resistentes.

Cefotaxima, Ceftriaxona y Ceftizoxima tiene pobre actividad contra Pseudomonas.

La cefalosporina no tiene actividad frente a Bacteroides Fragilis, Staphylococcus aureus resistente a la Meticilina, Enterococcus, Xantghomonas, Listeria monocytogenes, Legionella pneumophila, Clostridium difficile, Xantomonas maltophila y Campilobacter jejuni.^{(30) (35) (36)}

Alcanzan concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo.

Cefotaxima

Es una cefalosporina semisintética bactericida. Muy resistente a la acción de las betalactamasas bacterianas. Posee actividad para flora aerobia Gram negativa y moderada para aerobios Gram positivos. Su actividad contra *Bacteroides fragilis* es débil. Es la más activa del grupo para *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*.^{(30) (35) (36)}

Farmacocinética. Absorción, por vía venosa se obtiene un Pico Sérico 80 mg/L (1gr.)
Distribución: Fijación proteica 40%. Volumen de Distribución 0.30 L/Kg. **Metabolismo**

hepático 50%. **Excreción** renal 80%. **Vida media** 1 hora. Debido a su semivida corta, se lo administra a intervalos breves, cada 6 u 8 horas. ⁽³⁰⁾ ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾

Presentación

Cefotaxima (Claforan) frasco ampolla 1 gr.

Dosis adultos: 30 a 60 mg/kg de peso/día, cada 6 u 8 horas, vía parenteral. **Dosis niños:** 50 a 100 mg/kg de peso/día, cada 6 u 8 horas, vía parenteral. **Dosis usual:** 1 a 2 gr, cada 6 u 8 horas.

Ceftriaxona

Cefalosporina de tercera generación, de amplio espectro frente a bacterias aerobias Gram negativas y Gram positivas.

Farmacocinética. Absorción, se administra parenteralmente debido a que no se absorbe por vía digestiva. **Distribución,** se distribuye ampliamente en la mayor parte de los órganos, tejidos y fluidos, incluyendo la vesícula biliar, el hígado, riñones, huesos, útero, ovarios, esputo, bilis y los fluidos pleural y sinovial, alcanza niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo, atraviesa la barrera placentaria. Pico Sérico 1 y 4 horas. Fijación proteica 58 a 96%. Debido a su alta unión a las proteínas, su vida media larga, se lo administra cada 12 o 24 horas. **Excreción** renal 35 a 65%, también se elimina por la bilis y heces. Vida media 5.5 a 11 horas. ⁽³⁰⁾ ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾

Presentación

Ceftriaxona (Rochepin) vial 1gr.

Dosis adultos: 25 a 50 mg/kg de peso/día, cada 12 horas, vía parenteral.

Dosis niños: 50 a 100 mg/k de peso/día cada 12 horas.

Dosis usual: 1gr. cada cada 12 horas, vía parenteral.

Ceftazidima

Considerado un antibiótico estratégico, pues se lo protege del uso indiscriminado del medio hospitalario. Su administración en infusión continua permite optimizar la concentración del antibiótico al mantenerse por encima de su concentración mínima inhibitoria. ⁽³⁰⁾ ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾

Es altamente estable frente a las beta-lactamasas plasmídicas o cromosómicas, producidas por organismos Gram negativos y Gram positivos.

Es altamente activa contra Enterobacterias, Neisseria meningitidis y gonorrhoeae, H. influenzae y en especial contra Pseudomona aeruginosa.

Su actividad frente a microorganismos Gram positivos es discreta. A pesar de su amplio espectro, suele reservarse para infecciones graves que involucren a *Pseudomona aeruginosa*.^{(30) (35) (36)}

Farmacocinética. **Absorción**, no se absorbe por vía oral. **Distribución**, las concentraciones terapéuticamente efectivas siguen presentes en el suero 8-12 horas después de la administración venosa o muscular. Atraviesa fácilmente la placenta. La penetración de la barrera hematoencefálica intacta es deficiente, sin embargo, en meninges inflamadas se alcanzan concentraciones terapéuticas. **Fijación proteica** 10%. Concentración máxima 37 mg/l (1 gr. vía muscular). **Metabolismo** No. **Excreción** renal 80 a 90%, cuyo resultado es una alta concentración en orina. Menos del 1% se excreta a través de la bilis, se excreta en la leche materna. **Vida media** 2 horas.^{(30) (35) (36)}

No se requiere un ajuste de dosificación a partir de la dosis normal recomendada para pacientes con disfunción hepática, mientras no esté disminuida la función renal.

La Ceftazidima y los Aminoglucósidos han demostrado ser in vitro, sinérgicos contra algunas de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacterias*.^{(30) (35) (36)}

Presentación

Ceftazidima: frasco ampollas de 500 mg. y 1 gr.

Dosis adultos: 40 a 85 mg/k/día, cada 8 a 12 horas, vía intramuscular o vía venosa.

Dosis niños: 30-50 mg/día cada 8 a 12 horas.

Dosis usual: 1 gr. cada 8 a 12 horas, vía intramuscular o intravenoso.

En pacientes con función renal alterada (tasa de filtración glomerular menor de 50 ml/min) se recomienda reducir la dosis para compensar una excreción más lenta.

Ceftazidima - Avibactam, es una combinación de una cefalosporina de tercera generación (Ceftazidima) y un inhibidor de β -lactamasas (Avibactam) para ampliar el espectro y potencia antibacteriana.⁽⁷²⁾

Presenta excelente actividad frente a bacterias productoras de β -lactamasas de clase A y C de Ambler, así como algunas del grupo D (OXA), incluidas las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), carbapenemasas tipo KPC y OXA-48.

Ha sido aprobado para el tratamiento de neumonías nosocomiales, incluidas aquellas asociadas a ventilación mecánica e infecciones producidas por microorganismos aerobios Gram negativos.⁽⁷²⁾

Es un fármaco efectivo frente a bacterias Gram negativas, principalmente enterobacterias, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *oxytoca*, *Proteus mirabilis* y *Serratia marcescens*. No muestra actividad frente a Gram positivos ni anaerobios.⁽⁷²⁾

Presentación

Ceftazidima 2gr – Avibactam 0.5 gr, cada 8 horas por vía venosa.

Cefixime

Es resistente a la mayoría de las betalactamasas y es activo frente a una amplia gama de microorganismos Gram positivos y Gram negativos. La vida media es larga, lo que facilita su dosificación una vez al día por vía oral.

Farmacocinética. Absorción, se absorbe lentamente por el tracto gastrointestinal, los alimentos en estomago disminuye la velocidad, pero no la cantidad de absorción. **Biodisponibilidad** 40-50%. **Distribución**, se distribuye en la orina, bilis, oído medio, próstata, esputo, mucosa del seno maxilar. También penetra las meninges inflamadas y atraviesa la placenta. **Fijación proteica** 65 al 70%. **Excreción** renal y el 10% por la bilis. **Vida media** 3 a 4 horas. ^{(30) (35) (36)}

Presentación

Cefixime (Denvar) capsulas 400 mg. Suspensión 100 mg. /5 ml.

Dosis adultos y niños: 8 mg/kg de peso/ día, vía oral.

Dosis usual: 400mg/k/día, vía oral.

Ceftibuteno

Se destaca por una excelente biodisponibilidad y resistencia a las betalactamasas. Es activo frente a una amplia gama de microorganismos aerobios Gram positivos y Gram negativos.

Farmacocinética. Absorción, se absorbe adecuadamente por vía oral. **Distribución.** Pico sérico 17mg/L. (0.4 gr. oral). **Biodisponibilidad** 90%. **Fijación proteica** 65%. Volumen de distribución 0.25 L/ Kg. **Metabolismo** hepático. **Excreción** renal 70%. **Vida media** 2.3 horas. ^{(30) (35) (36)}

Presentación

Ceftibuteno (Cedax) capsulas 400 mg. Suspensión 36 mg/ml.

Dosis adultos y niños: 8 mg/k/día, o cada 12 horas, vía oral.

Dosis usual: 400 mg cada día.

Cefpodoxina

Es una cefalosporina semisintética de amplio espectro que, en forma de profármaco, se administra por vía oral. El espectro de actividad es similar a la de las cefalosporinas de

tercera generación y cubre sobre todo a los gérmenes aerobios Gram negativos, aunque también es activa frente a muchos aerobios Gram positivos. (71) (73)

Es muy estable frente a las betalactamasas y por lo tanto muchos gérmenes resistentes a las penicilinas y a algunas cefalosporinas son sensibles al mismo.

Farmacocinética. Absorción, se absorbe el 50% por vía digestiva. Es una prodroga ester (cefpodoxima proxetil), se biotransforma y se libera como cefpodoxima activa. **Biodisponibilidad** 64 % con ingesta alimentaria. **Distribución**, se encuentran concentraciones bactericidas en el tejido pulmonar, fluido de las ampollas cutáneas y tejido tonsilar. **Fijación proteica** 22-33%. Metabolismo mínimo. **Excreción** renal. **Vida media** 3 horas. (35) (36) (71) (73)

Presentación

Cefpodoxina (Cefirax) comprimidos 200 mg. Suspensión 100 mg. /5 ml.

Dosis adultos y niños: 10 mg /kg de peso/ día, cada 12 horas, vía oral.

Dosis usual: 200 mg. cada 12 horas.

Cefdinir

Es una cefalosporina de tercera generación, de amplio espectro y activa por vía oral. Es estable frente a numerosas beta-lactamasas.^{35,36}

Actividad Antimicrobiana

Es eficaz frente a las cepas de los siguientes microorganismos: Gram positivos: Staphylococcus aureus (incluye cepas productoras de β -lactamasa), Staphylococcus epidermidis (susceptibles a meticilina) Streptococcus agalactiae, Viridans Streptococcus pneumoniae (susceptibles a penicilina) Streptococcus pyogenes. (35) (36)

Es inactivo frente a Staphylococcus y Enterococos resistentes a la meticilina.

Gram negativos: Haemophilus influenzae (incluye cepas productoras de β -lactamasa), Moraxella catarrhalis (incluye cepas productoras de β -lactamasa), Citrobacter diversus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis. (35) (36)

Es inactivo frente a Pseudomonas y especies de Enterobacter.

Farmacocinética. Se **absorbe** por vía digestiva y luego de una dosis oral de 300 mg, las concentraciones plasmáticas máximas ocurren de 2 a 4 horas. **Biodisponibilidad** estimada de las cápsulas del 16 al 21% (dosis dependiente) **Biodisponibilidad** de la suspensión es del 25%. El volumen medio de distribución en sujetos adultos es de 0.35 L / kg (\pm 0.29); en pacientes pediátricos (6 meses a 12 años), es de 0.67 L / kg (\pm 0.38). **Fijación proteica** 60% al 70%. No se metaboliza de forma apreciable. **Excreción** renal. **Vida media** de 1.7 (0,6) horas. El aclaramiento se reduce en pacientes con disfunción renal. (35) (36)

Presentación

Cefdinir (Celofarm) caps. 300 mg; Suspensión: 5 ml/ 250 mg.

Dosis adultos: 8 a 10 mg/peso/día, cada 12 horas

Dosis usual: 300 mg cada 12 horas o 600mg cada día.

La dosis debe ajustarse en pacientes con función renal comprometida o que se someten a hemodiálisis.

Cefalosporinas de Cuarta Generación

Pertencen a este grupo: **Cefepime**, Cefpirome.

Este grupo se mantiene cargado positivamente tanto en condiciones de pH ácido como alcalino. La asociación de esta carga neta positiva con una carga negativa en C4 del núcleo cefem hace de estas antibacterianas moléculas zwitteriónicas. ^{(35) (36) (74)}

Esta característica químico-estructural explica por qué estas Cefalosporinas presentan mayor penetración a través de las porinas, lo que permite alcanzar altas concentraciones en el espacio periplásmico de bacilos Gram negativos.

Sin embargo, el solo aumento de la penetración intracelular, no explica la importante actividad antibacteriana de estos compuestos, particularmente sobre bacterias resistentes. Otro aspecto relevante para explicar la mayor actividad de estas cefalosporinas sobre bacterias Gram negativas resistentes a moléculas de tercera generación, es la estabilidad frente a las β -lactamas tanto cromosomales como plasmidiales y su afinidad por el sitio blanco PBP's. ^{(35) (36)}

Poseen mayor actividad frente flora aerobia Gram positivos que los de primera generación y despliegan una actividad superior a la Ceftriaxona y Cefotaxima sobre bacilos Gram negativos multiresistentes (*Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Providencia* y cepas de *Proteus* hiperproductoras de *Cefalosporinasas* y/o sobre cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichae coli* productoras de betalactamasa de espectro extendido) y equivalente a los de tercera generación sobre cepas de bacterias Gram negativos susceptibles y *Streptococos neumonía*. ^{(35) (36)}

Sobre la *Pseudomona aeruginosa*, estas moléculas tienen actividad antibacteriana comparable, pero no superior, a la de Ceftazidima.

La Cefepime se emplea de forma sistemática para el tratamiento empírico en pacientes con neutropenia febril.

Son más activos frente a gérmenes anaerobios: *Peptococcus* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Propionibacterium* spp, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp. ^{(35) (36)}

Otra característica microbiológica general, que destaca a estos compuestos es que son débiles inductores de la producción de β -lactamasas cromosomales, a diferencia de lo que ocurre con Carbapenémicos y Cefamicinas, que característicamente son potentes inductores de β -lactamasas.^{35,36}

Finalmente, debido al aumento cada vez más creciente de la resistencia bacteriana, la mayor sobrevida de huéspedes susceptibles, el lento desarrollo de nuevas familias de antimicrobianos (con excepción de las Oxazolidinonas) y las propiedades microbiológicas de las cefalosporinas de cuarta generación, representa una alternativa terapéutica para el tratamiento de infecciones producidas por bacilos Gram negativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación.^{(35) (36) (74)}

Cefepime

Es una Cefalosporina de cuarta generación con mayor espectro de acción que las cefalosporinas de tercera generación y más activa contra bacterias aeróbicas Gram positivos.⁽⁷⁴⁾

La conjunción de altos niveles plasmáticos, su amplio volumen de distribución y su baja unión proteica resultan en un adecuado cociente inhibitorio. Además, su estabilidad frente a la hidrólisis por betalactamasas mediadas cromosómicamente y/o por plásmidos y su conveniente régimen de administración hace de este antimicrobiano parenteral una gran opción de reserva en infecciones serias.⁽⁷⁴⁾

Actividad Antimicrobiana. Tiene actividad similar a Cefotaxima y Ceftriaxona contra *Streptococcus pneumoniae*, incluyendo cepas de susceptibilidad disminuida a la penicilina. Al igual que las terceras generaciones, son activos contra *Enterobacterias*, *Neisseria* y *Haemophilus influenzae*, pero tiene mayor actividad contra bacilos Gram negativos productores de betalactamasas inducibles de origen cromosómico: *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Serratia* y *Staphylococcus aureus*.⁽⁷⁴⁾

Es tan activo frente a *Pseudomonas* como la Ceftazidima, pero no ha sido aprobado para el tratamiento de la meningitis.

Farmacocinética. Absorción, no se absorbe por vía oral. Concentración sérica máxima de 150 ug/ml. (2 g IV). **Distribución**, se distribuye en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales, en mucosa bronquial, líquido peritoneal y próstata. Los datos en animales sugieren que atraviesa adecuadamente en el líquido cefalorraquídeo. Fijación proteica 20%. Volumen de Distribución 0.22 L/Kg. **Metabolismo 10%. Excreción renal 85 %.** Vida media 2 horas.^{(35) (36) (74)}

Presentación

Cefepime (Maxipime) frasco ampolla 1 y 2 gr.

Dosis adultos: 30 mg /kg de peso/día, cada 12 horas, vía parenteral.

Niños: 100 mg/kg de peso/día, cada 12 horas, vía parenteral

Dosis usual: 1 a 2 gramos cada 12 horas, vía parenteral

Cefalosporinas de Quinta Generación

Actividad frente al *Staphylococcus* Meticilin resistente (MRSA) y Vancomicina resistente (VRSA).⁽⁷⁵⁾

Ceftabiprol

Es una pirrolidinona del grupo de las cefalosporinas que tiene un espectro de actividad frente a bacterias Gram positivas, Gram negativas y organismos anaerobios.⁽⁷⁵⁾

Es el primero de una nueva generación de Cefalosporinas de amplio espectro con actividad frente a bacterias aerobias Gram positivas: *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina y a las cepas resistentes a Vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a Penicilina y Ceftriaxona y *Enterococcus faecalis*.⁽⁷⁵⁾

Han demostrado actividad para patógenos aerobios Gram negativos, similar a la Ceftriaxona incluyendo *Citrobacter spp*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *Serratia marcescens*, pero sin actividad para *Pseudomonas aeruginosa*.⁽⁷⁵⁾

Farmacocinética. Absorción, no se absorbe por vía oral. Es un profármaco, después de la administración por vía venosa el medocaril ceftobiprol se convierte por acción de las esterasas tipo A plasmáticas en fármaco activo. **Distribución**, después de una infusión de dos horas de 500 mg, la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva (AUC) es de 29,2 mcg/ml y 90 mcg/hora/ml, respectivamente. Volumen de distribución 18 a 20 litros. **Fijación proteica** 16%. No es un inhibidor del sustrato citocromo P450 (CYP 450). **Excreción renal** 80 %. **Vida media** 3 horas.^{(35) (36) (75)}

Presentación

Ceftabiprol (Zeftera) ampollas de 500 mg.

Dosis adultos: 15 a 20 mg/k/día, cada 12 horas, se administra por infusión continua en 30 a 60 minutos.

En infecciones polimicrobianas 500 mg, cada 8 horas, se administra por infusión continua en 120 minutos.

Dosis usual: 500 a 750 mg cada 12 horas, por infusión continua en 30 a 60 minutos.

Ceftarolina

Es una cefalosporina de quinta generación, con acción bactericida Tiempo Dependiente.
(75)

Es una cefalosporina activa frente a *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativo sensible y resistente a meticilina (MRSA) y también a las cepas Vancomicina resistentes (VRSA) y Daptomicina resistentes. (75)

Incluye en su espectro a *Streptococcus pneumoniae* resistente penicillin, *Enterococcus faecalis* Vancomicin resistentes. (75)

Es inactivo frente *Enterococcus faecium*

Han demostrado actividad para patógenos aerobios Gram negativas, similar a la Ceftriaxona incluyendo *Citrobacter spp*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenza* incluyendo las cepas productoras de betalactamasas, *Moraxella catarrhalis*, pero sin actividad para *Pseudomonas aeruginosa*. (75)

Farmacocinética. Absorción, no se absorbe por vía oral. **Fijación proteica** inferior al 20%. **Distribución** 0.37L/K. Vida media de 3 horas. **Excreción** renal. (35) (75)

Presentación

Ceftarolina (Zinforo) ampollas de 400 y 600mg.

Dosis adultos: 17 mg/k/día, cada 12 horas, se administra por infusión continua en 60 minutos.

Ninguna Cefalosporina es activa contra *Listeria monocytogenes*, *Legionella pneumophila*, *P. putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Campylobacter jejuni*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium jeikeium*, *Mycoplasma* y *Chlamydia*.^{30-35,36}

Mecanismos de Resistencia de las Cefalosporinas

Inactivación Enzimática de la droga. La principal causa de resistencia es la producción de betalactamasa (cefalosporinasa), la cual puede ser inducida por mutaciones cromosómicas o mediadas por plásmidos. (75)

Las de tercera generación son sumamente resistentes a la hidrólisis de las enzimas de los Gram negativos y sólo Cefoxitina, Cefotetan y Moxalactan muestran estabilidad contra las producidas por *bacteroides fragilis*. (75)

En los últimos años se ha visto un incremento de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) las cuales provocan resistencia a la Ceftriaxona, Ceftazidima, Cefotaxima de múltiples enterobacterias, siendo más frecuente: *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia* y *Enterobacter*. (75)

Recientemente se ha reportado una familia de plásmidos de estas betalactamasas de amplio espectro, con preferencia por el Cefotaxime.

Investigadores han reportado que Cefepime no es hidrolizado por la más importante beta lactamasas mediadas por plásmidos. A pesar de tener un mayor peso molecular que Cefotaxime, Ceftazidime o Ceftriaxona, penetra la membrana externa de *Enterobacter cloacae* y *Escherichia coli* tres veces más rápido.⁽⁷⁵⁾

Disminución de la Permeabilidad. La disminución de la permeabilidad bacteriana ocasionada por mutaciones en los genes que codifican las porinas (OMP) y las alteraciones en las PBPs.⁽⁷⁵⁾

Interacciones

- Se han reportado antagonismos con: Rifampicina, Tetraciclina, Cloranfenicol, Ampicilina y Carbenicilina.
- El Probenecid y la Sulfinpirazona inhiben su excreción renal, por lo que pueden aumentar sus concentraciones séricas.

Reacciones Adversas

Son drogas de baja toxicidad.

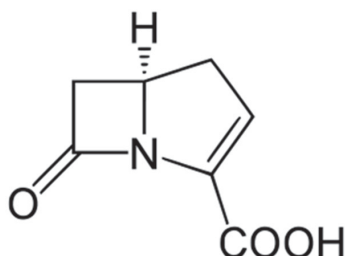
- Reacciones cutáneas de hipersensibilidad. En 1 a 3% pueden presentar exantemas maculo-papulares, prurito, urticaria, angioedema, bronco espasmo.⁽³⁴⁾
- Los pacientes alérgicos a la Penicilina tienen una incidencia del 3 al 10% de presentar una reacción de hipersensibilidad cruzada con las cefalosporinas.⁽³⁵⁾
- Gastrointestinales. Diarreas, sobre todo con el uso de Cefalosporinas de excreción biliar. También la aparición de Colitis pseudomembranosa, vinculada al uso parenteral.⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾
- Alteraciones hematológicas: eosinofilia, neutropenia, trombocitosis y leucopenia.
- La Cefoperazona, Cefotetan, Cefamandol y Moxalactam, pueden causar hipotrombinemia y alteración en la formación de factores vitamina K dependientes, con el consiguiente riesgo de sangrado.⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

El uso de Ceftriaxona puede dar lugar a la formación de lodo biliar, que puede causar el síndrome de pseudolitiasis debido a su eliminación por vía biliar.⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

- Raramente son nefrotóxicos.
- Encefalopatía inducida por el Cefepime.⁽⁷⁴⁾

Carbapenems

Son compuestos semisintéticos bicíclicos con estructura betalactámica. Son muy resistentes a la hidrólisis de casi todas las betalactamasas e incluso a las betalactamasas de espectro extendido. ^{(76) (77) (78)}



Estrectura química

La estructura química de los Carbapenems se diferencia de las penicilinas por tener 1 átomo de carbono en vez de 1 átomo de azufre en posición C1 de la tiazolidina, y un enlace no saturado entre los átomos 2 y 3 del anillo pentamérico. ⁽⁷⁶⁾

Esto les confiere mayor afinidad por las Proteínas Fijadoras de Penicilina (PBP), mayor potencia y un espectro antibacteriano más amplio. ⁽⁷⁶⁾

Estos antibióticos son altamente estables a la acción de la mayor parte de b-lactamasas como las penicilinasas y cefalosporinasas.

Además, estos antibióticos tienen una estructura molecular pequeña que les permite ingresar fácilmente al espacio periplásmico de los bacilos Gram negativos, pasando a través de las porinas.

Esta capacidad de ingreso, añadida a la alta fijación a las PBP y la estabilidad frente a las betalactamasas, les confiere su amplio espectro antimicrobiano.

Son consideradas drogas con actividad antibacteriana Tiempo-dependiente (T>CIM).

El T>CIM es el mejor predictor farmacodinámico de la eficacia de los Carbapenems, con una muerte celular óptima cuando se alcanza por lo menos el 45 a 50% del intervalo de dosis por encima de la CIM para ejercer su máximo efecto bactericida. ^{(76) (77) (78)}

El grupo está conformado por: Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Feropenem, Doripenem, Biapenem, Panipenem.

Se ha propuesto una nueva clasificación de los Carbapenems, dado que no son compuestos homogéneos, tienen espectro antimicrobiano y características farmacocinéticas diferentes.

Grupo 1. Carbapenems de amplio espectro, con limitada actividad contra bacilos Gram negativos no fermentadores. Indicados principalmente en infecciones adquiridas en la comunidad. Ertapenem. ⁽⁷⁶⁾

Grupo 2. Carbapenems de amplio espectro, activos contra bacilos Gram negativos no fermentadores (*Acinetobacter spp*, *Pseudomonas spp*). Indicados principalmente en infecciones nosocomiales. Imipenem/ Cilastatina y Meropenem. ⁽⁷⁶⁾

Grupo 3. Carbapenems con actividad contra *Staphylococcus spp* metilina resistente. Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem. ⁽⁷⁶⁾

Imipenem

Fue el primer Carbapenem desarrollado, derivado semisintético, producido por *Streptomyces spp*, altamente potente, con un amplio espectro antibacteriano y un buen perfil de seguridad. Desde entonces, continúa con un rol importante en el tratamiento empírico y dirigido de infecciones severas. ^{(76) (77) (78)}

Es Imipenem es degradado (hidrolizado) en los túbulos renales por la enzima Dehidropeptidasa, la cual metaboliza e inactiva al producto, por tal circunstancia se la combina con Cilastatina sódica que no posee actividad antibacteriana, es un inhibidor competitivo de la mencionada enzima e impide la hidrólisis del Imipenem. El Imipenem y la Cilastatina están combinados con una relación 1:1 ^{(76) (77) (78)}

El Imipenem no está indicado para infecciones del Sistema Nervioso Central o para tratar infecciones no neurológicas en pacientes con patología neurológica aguda debido a su alta actividad pro convulsiva. La frecuencia reportada de convulsiones varía del 0,4% al 10%. ^{(76) (77) (78)}

Imipenem es el único betalactámico que presentan "efecto post antibiótico" observado in vitro es variable según la especie bacteriana estudiada es máxima frente a *Pseudomona spp*, y permite aumentar el tiempo interdosis. ^{(76) (77) (78)}

Farmacocinética. Absorción, se administra por vía parenteral. **Distribución**, se distribuye en la mayoría de los tejidos y fluidos peritoneal, pleural, exudados de heridas, incluye válvulas cardíacas, huesos, útero, ovario, intestinos, esputo, bilis, saliva. Alcanza niveles bajos en el líquido cefalorraquídeo. Atraviesan la placenta, un bajo porcentaje se excreta por la leche materna. **Fijación proteica** 20% de Imipenem y 40% de Cilastatina. La Cilastatina se **metaboliza** en los riñones a N-acetilcilastatina. **Vida media** 1 hora. El tamaño reducido de su molécula le confiere gran capacidad para atravesar la membrana externa de los gérmenes Gram negativos y alcanzar su sitio blanco de acción. ^{(30) (35) (36)}

Espectro Antimicrobiano

Es un antibiótico muy efectivo, con respecto a los otros betalactámicos. Es activo contra un amplio rango de patógenos, aerobios Gram positivos, aerobios Gram negativos y anaerobios. Se lo usa para tratar infecciones graves o resistentes, básicamente aquellas que

son de origen nosocomial, particularmente útil en infecciones polimicrobianas. Es ligeramente más activo para flora aerobia Gram positiva, con relación a los otros Carbapenems. ^{(30) (35) (76) (78)}

Su excelente actividad antibacteriana está dada por tres características: gran estabilidad frente a betalactamasas (cromosómicas y plasmídicas), excelente difusión a través de la pared bacteriana y elevada afinidad por la PBP 2. ^{(30) (35) (76) (78)}

Aerobios Gram Positivos: *Streptococcus* del grupo, C, G, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*. Útil para el *Stafilococcus* productor o no de penicilinas y *Listeria monocytogenes*. ^{(30) (35)}

Es inactivo frente a *Enterococcus faecium*.

Aerobios Gram Negativos: Enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Aeromonas hydrophila*, *Chromobacterium violaceum*, *Plesiomonas shigelloides*, *Pasteurella multocida*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Vibriones cholera*) *N. meningitidis*, *N. gonorrea*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Branhamella*, *Acinetobacter*, *Campylobacter jejuni*, *Pasteurella multocida*. ^{(30) (35) (77) (78)}

Además, exhibe buena actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*, similar a la Ceftazidima.

El espectro Anaeróbico incluye *Bacteriodes fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Peptococcus* y especies de *Peptostreptococcus*. ^{(35) (76) (77)}

Es inactivo frente a *Xanthomonas* (*Pseudomonas*) *maltophilia* y algunas cepas de *Pseudomonas cepacia*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Flavobacterium*, *Clostridium difficile* y *Stafilococcus aureus* Meticilino resistente. ^{(35) (76) (77)}

Se sugiere no usar Imipenem y Ganciclovir conjuntamente por el mayor riesgo de convulsiones.

Se ha observado que *Acinetobacter* es resistente a todos los antibióticos disponibles debido a su capacidad para formar biofilm, incluso se evidenció resistencia considerable al Imipenem, pero a pesar de esto, sigue siendo el fármaco de elección para infecciones por este germen. ^{(35) (76) (77)}

Se ha descrito eficacia de la combinación Amikacina/Imipenem en el tratamiento de infecciones causadas por *Klebsiella* resistente a Carbapenem. Es importante destacar que el Imipenem y la Colistina, tienen efecto sinérgico. ^{(35) (36) (77)}

Presentación

Tienam 1 gr. (Imipenem 500 mg. y Cilastatina 500 mg)

Dosis adultos: 30 a 60 mg/kg/día, cada 6 horas, vía parenteral.

Dosis niños: 40 a 60 mg/k/dosis cada 6 horas.

En infecciones severas 25 mg/k/dosis cada 6 u 8 horas, sin embargo, su seguridad no se ha comprobado en menores de 12 años.

Los estudios de modelos farmacocinéticos que comparan el uso de Imipenem en infusión intermitente de 30 minutos versus 3 horas de duración no han demostrado diferencias en alcanzar 40% del T>CIM, en forma categórica como con el Meropenem. ^{(35) (36) (77)}

Se ha sugerido ajustar las concentraciones plasmáticas, especialmente en pacientes con factores predisponentes (disfunción renal, historia previa de convulsiones, alteraciones metabólicas, hipoxia). ^{(35) (36) (77)}

Meropenem

El Meropenem difiere del Imipenem por la adición de un grupo metilo en C1 que lo hace resistente a su degradación renal y por alteración en la cadena lateral en C2 que incrementa la actividad contra las bacterias aerobias Gram negativas y reduce el potencial efecto convulsivante del Imipenem. ^{(35) (36) (77)}

No se hidroliza por la enzima Dehidropeptidasa por lo que no necesita combinarse con Cilastatina.

Es de amplio espectro, parecido al Imipenem. Es bactericida. Posee mayor actividad frente a las *Enterobacterias*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomona aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae*. ^{(35) (36) (77)}

Para la *Listeria monocytogenes* es bacteriostático.

Es menos activo frente patógeno Gram positivos: no está indicado en infecciones provocadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Está indicado como agente de elección en infecciones causadas por *S. aureus* (sensible a meticilina), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Viridans Enterococcus faecalis* (sólo cepas susceptibles a vancomicina) ^{(35) (36) (77)}

Posee actividad para anaerobios: *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron* y *Peptostreptococcus spp.* El Meropenem y Biapenem tienen acción más potente que el Imipenem sobre las bacterias Gram negativas (*Pseudomona aeruginosa*) y anaerobias, incluidas las cepas resistentes a las Cefalosporinas antipseudomonas. (Ceftacidima) y menor actividad frente aerobios Gram positivas. ^{(30) (35) (77) (78)}

Es el Carbapenem de elección para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central, o en pacientes con antecedentes neurológicos o convulsiones debido a su baja probabilidad de inducir convulsiones. ⁽³⁵⁾

Farmacocinética. Absorción, no se absorbe por vía oral. Tras la inyección intravenosa de 0.5 a 1 gramo de Meropenem durante 5 min, se alcanza una concentración plasmática máxima de aproximadamente 50-112 mg/ml, respectivamente. Las mismas dosis en infusión durante 30 min, producen concentraciones plasmáticas máximas de 23 y 49 mg/ml, respectivamente. **Biodisponibilidad** 100%, **Distribución**, se distribuye fácilmente por los tejidos y fluidos corporales, incluyendo líquido cefalorraquídeo y bilis, su excreción es principalmente renal y sudor. **Fijación proteica** 2%. **Vida media** 60 minutos. ^{(30) (35)}

El Merodeen posee un efecto post-antibiótico de 0,5 y 4 horas, ésto quiere decir que cuando la concentración del antibiótico ha caído por debajo de sus niveles inhibidores, las bacterias que no han muerto no reanudan su crecimiento durante ese lapso de tiempo. ⁽³⁰⁾
⁽³⁵⁾

Presentación

Meropenem (Meronem). Ampollas 500 mg. y 1 gr.

Dosis Adultos: 25 a 40 mg/kg de peso/día, cada 8 horas, vía venosa, que se puede incrementar hasta 80 mg/kg de peso/día, cada 8 horas, en infecciones graves como meningitis, neumonía asociada a la ventilación mecánica, o cualquier infección causada por *P. aeruginosa* o *Acinetobacter*.

Niños: 10 a 20 mg/kg de peso/día, cada 8 horas, vía venosa. En Meningitis la dosis es de 40 mg/k/ cada 8 horas.

La forma tradicional de administrarlo es cada 8 horas en infusión de 30 minutos de duración, sin embargo, en la última década, se ha determinado la superioridad en cuanto a eficacia bactericida en infusión continua durante 24 horas, no obstante, el Meropenem, reconstituido en solución fisiológica isotónica, se vuelve inestable a temperatura ambiente más allá de las 8 horas; y esto ha sido un inconveniente importante para usarlo en infusión continua. Si la infusión no se prolonga por más de 3 horas no se compromete la estabilidad de la droga a temperatura ambiente. A esta infusión de 3 horas de duración se llama infusión prolongada o extendida. Este régimen de administración mantiene un T >CIM por casi el 60% del intervalo de dosis. ^{(30) (35) (77)}

Ertapenem

Es un antibiótico metilcarbapenem, sintético, de larga acción, con espectro antibacteriano más estrecho que el Imipenem, Meropenem y Doripenem. A diferencia de

otros Carbapenems, el Ertapenem posee un grupo metilo en el carbono 4, una cadena sulfhidrilo y una cadena lateral anicónica benzoato que modifica la carga molecular global aumentando la unión a proteínas plasmáticas y alarga su vida media.⁷⁶

Es estable a las Dihidropeptidasas renales por lo que no requiere coadministración con Cilastatina.

La eficacia se correlaciona con el Tiempo durante el cual la concentración libre de la droga se encuentra por encima de la CIM del patógeno responsable.

Farmacocinética. Absorción, reconstituido con lidocaína al 1% es absorbido prácticamente en su totalidad por vía intramuscular. **Biodisponibilidad** 90%. Distribución. **Fijación proteica** 92 a 95%. La Concentración máxima se alcanza de 2 a 3 horas. **Metabolismo** hepático. **Excreción**, se elimine el 80% por el riñón. **Vida media** 4,9 horas. La concentración en leche materna es baja. La alta unión a proteínas plasmáticas 94% y su vida media prolongada permiten dosificarlo una vez al día.^{(30) (35) (76)}

Actividad Antimicrobiana

Tiene un amplio espectro de actividad para una variedad de bacterias aerobias Gram positivas, Gram negativas y anaerobias.

Aerobios Gram Negativos, productores de betalactamasas, *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae*; *Klebsiella pneumoniae*; *Moraxella catarrhalis*; *Proteus mirabilis*. *Citrobacter freundii*; *Enterobacter aerogenes*; *Enterobacter cloacae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Klebsiella oxytoca*; *Morganella morganii*; *Proteus vulgaris*; *Serratia marcescens*.^{(30) (76)}

Aerobios Gram Positivos. Útil para el *Streptococcus agalactiae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*.

Es menos activo para el *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina.

Muchas cepas de *Enterococcus faecalis* y la mayoría de cepas de *Enterococcus faecium*, *S. maltophilia*, son resistentes.

No tiene actividad para la *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Enterococcus*.

Anaerobios: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium clostridioforme*, *Eubacterium lentum*, *Peptostreptococcus* ssp, *Porphyromonas* *charolytica*, *Prevotella bivia*, *Fusobacterium* ssp.^{(35) (76)}

El *C. difficile*, generalmente es resistente.

Se lo usa preferentemente en el tratamiento de infecciones adquiridas en la comunidad. No debe usarse como tratamiento empírico para infecciones adquiridas en medio hospitalario, debido a su falta de actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Burkholderia cepacia*.⁽⁷⁶⁾

El Ertapenem muestra resistencia cruzada con Imipenem y Meropenem.

Presentación

Ertapenem (Invanz) vial, 1gr.

Dosis adultos: 15mg/k/día.

Dosis usual: 1gr/día, vía intravenosa o intramuscular. No se recomienda en menores de 18 años.

Meropenem/Vaborbactam. Recientemente, el medicamento ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de adultos con infecciones urinarias complicadas.

Doripenem

Es un antibiótico potente de amplio espectro para bacterias aerobias Gram negativas, Gram positivas y anaerobias.

Su espectro de acción demuestra ser tan activo como el Imipenem frente a los patógenos Gram positivos y de actividad similar al Meropenem frente a los patógenos Gram negativos.⁽⁷⁹⁾

Es dos veces más activo in vitro que Imipenem-Cilastatina o Meropenem frente a *P. aeruginosa*.⁽⁷⁹⁾

Debe recordarse la limitada actividad frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, su escasa actividad frente a *Enterococcus faecalis* y su inactividad frente a *Enterococcus faecium*.⁽⁷⁹⁾

Presentación

Doripenem (Dorivar) Vial. 500 mg.

Dosis: 25 mg/kg/peso, cada 8 horas, perfundir en 60 minutos

Los Carbapenémicos tienen acción sinérgica con los Aminoglucósidos, Glucopéptidos y Rifampicina.

No se recomienda la combinación con otros b-lactámicos ya que estos son inductores de b-lactamasas.

El Probenecid puede aumentar los niveles séricos de los Carbapenémicos.

Resistencia Bacteriana

Disminución de la Permeabilidad. Las porinas son canales proteicos de la membrana externa de las bacterias Gram negativas que participan en el transporte de moléculas hidrofílicas desde el medio externo al espacio periplasmático.⁽⁸⁰⁾

Los Carbapenem llegan al espacio periplasmático a través de las porinas. Los genes que codifican las porinas pueden sufrir mutaciones y producir proteínas alteradas no

funcionales o pueden disminuir su expresión. De esta manera, la velocidad de acumulación de los carbapenem en el espacio periplasmático disminuye notablemente. Sin embargo, la pérdida de porinas no confiere una resistencia franca y sólo eleva los valores de la concentración mínima inhibitoria (CIM).⁽⁸⁰⁾

Expresión de bombas de eliminación activa. Las bombas de eflujo son estructuras proteicas capaces de expulsar del citoplasma y del periplasma bacteriano compuestos tóxicos para la bacteria, como los antibióticos. La expresión de estas bombas puede ser permanente (expresión constitutiva) o intermitente (expresión que puede inducirse). Hasta el momento no se ha encontrado ninguna bomba de flujo capaz de expulsar al imipenem.⁷⁶⁻

80

Modificación del sitio blanco. El sitio blanco de los carbapenem, y de todos los β -lactámicos, son las proteínas unidoras de penicilinas (PBP), macromoléculas que forman parte de la membrana citoplasmática y participan en la síntesis de la pared bacteriana. Estas proteínas pueden sufrir modificaciones moleculares que disminuyen su afinidad por los β -lactámicos, pero que no afectan su actividad funcional. Aunque la producción de proteínas unidoras de penicilinas con baja afinidad por los β -lactámicos no es un mecanismo de resistencia común entre los Gram negativos, el número de reportes se ha incrementado en los últimos años.^{(76) (80)}

Los niveles de resistencia ante el Imipenem son bajos, a pesar de su alta estabilidad ante las betalactamasas; ha sido descrita la resistencia de algunas cepas de *B. fragilis*, *X. hydrophila*, y *P. aeruginosa* por producción de betalactamasas cromosómicas. También ha aparecido la resistencia de cepas de *P. aeruginosa* en el curso de tratamientos, debido a cambios en sus porinas o en las PBP2.^{(76) (80)}

Reacciones Adversas

Es un producto bien tolerado, sin embargo, se ha reportado reacciones locales: eritema, dolor local, tromboflebitis.³⁶

Reacciones alérgicas: erupción cutánea, prurito, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, necrólisis epidérmica tóxica (raramente), dermatitis exfoliativa (raramente), candidiasis, fiebre, reacciones anafilácticas.⁽³⁶⁾

Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, manchas dentales, glositis, dolor abdominal, colitis hemorrágica y pseudomembranosa.

Hematológicas: eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, trombocitosis, disminución de la hemoglobina y prolongación del tiempo de protrombina.³⁶

Hepáticas: aumentos de las transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina.

Renales: insuficiencia renal aguda (raramente).

Sistema Nervioso Central: se ha descrito actividad mioclónica, alucinaciones, estados confusionales, convulsiones y parestesias.

Las convulsiones, sobre todo en niños, se presentan con menor frecuencia con el Meropenem, por lo que es preferido para el uso pediátrico.

Órganos de los Sentidos: pérdida de audición, alteración del gusto.

Presenta hipersensibilidad cruzada con el resto de los betalactámicos por lo que no deben ser utilizados en caso de antecedentes de reacciones graves a los mismos. ⁽³⁶⁾

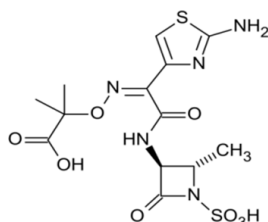
Monobactámicos

Pertenecen: Tigemonam, Aztreonam, Gloximonom, Carumonam, Monosulfactam, Pirazonam, Oximonam.

Constituyen un grupo de antibióticos beta-lactámicos. Químicamente se diferencian porque carecen de estructura bicíclica, solo poseen un anillo Betalactámico (monocíclico). ⁽⁸¹⁾

Aztreonam

Es el único agente Monobactams, en uso, de la familia de los beta-lactámicos, cuyo espectro de actividad está limitado para aerobios Gram negativos incluido la *Pseudomona auriginosa*. No parece inducir la producción de la betalactamasas. ⁽⁸¹⁾



Estructura química

<https://www.bing.com/images/search?view>

Su estructura química con un sólo anillo central (monobactámico). Posee un grupo sulfónico en la posición 1, responsable por la activación del núcleo betalactámico y su efectividad contra las *pseudomonas*, un radical acílico en la posición 3 beta le confiere excelente actividad contra bacterias Gram negativas y un grupo alfametoxi en posición 4 que le da gran estabilidad contra las betalactamasas.

Mecanismo de Acción

Es bactericida, inhibe el tercer y último paso de la síntesis de la pared celular bacteriana, facilitado por su unión a las PBPs, con gran afinidad específica por la PFP 3. Por interactuar

débilmente con las PFPs 1a, 1b y 2, carece de actividad para bacterias Gram positivas y Anaerobios. ^{(30) (35) (36)}

Farmacocinética. Absorción, se absorbe poco por el tracto digestivo, se administra por vía parenteralmente. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan a los 60 minutos por vía intramuscular de 500 mg. **Distribución**, penetra bien en tejidos y fluidos, incluido líquido cefalorraquídeo, su concentración del líquido peritoneal es igual al sérico. Mantiene su actividad con un pH entre 6 y 8 y en presencia de anaerobiosis, por lo que resulta muy útil en el tratamiento de abscesos. Una ventaja sobre los otros Betalactámicos es su capacidad de penetrar en los macrófagos y granulocitos, donde consigue buenas concentraciones intracelulares. **Fijación proteica** 56 a 60%. **Metabolismo** hepático. **Excreción** renal por secreción tubular y filtración glomerular, una pequeña parte se elimina por las heces. **Vida media** 1.7 horas, que aumenta hasta 6 horas en sujetos con grave disfunción renal y también aumenta ligeramente en los pacientes con insuficiencia hepática. ^{(30) (35)}

Actividad Antimicrobiana

Útil para flora aerobia Gram negativa, sin actividad para flora aerobia Gram positiva y anaerobia. No induce la producción de la beta-lactamasas.

Su efectividad contempla a la gran mayoría de las Enterobacterias: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Aeromonas hydrophila*, *Chromobacterium violaceum*, *Plesiomona shigelloides*, *Pasteurella multocida*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella*, *Shiguella*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Vibrones cholera*. ^{(30) (35) (81)}

Haemophilus influenzae, *Neisseria meningitidis*, *Providencia ssp*, *Pseudomona aeruginosa*, *P. multocida*. ^{(30) (35)}

Es resistente a *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomona maltophila* y *cepacea*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes* y *cloacae*. ⁽³⁴⁾

Actúa sinérgicamente con los Aminoglucósidos en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacterias* y bacilos Gram negativos aerobios. ⁽³⁵⁾

En infecciones mixtas se puede combinar con Macrólidos, Clindamicina, Metronidazol, Vancomicina. ^{(30) (35) (36)}

Asociado a la Vancomicina es útil en el tratamiento de la Neutropenia febril. ^{(30) (35) (36)}

A pesar de ser un betalactámico no presentan sensibilidad cruzada con los mismos por lo que pueden ser utilizados en pacientes alérgicos a Cefalosporinas y Penicilinas. ^{(30) (35) (36)}

Presentación.

Aztreonam (Azactam), ampollas 1gr y 2 gr.

Dosis adultos: 50 a 100 mg/k/día, cada 8 horas vía venosa e intramuscular.

Dosis en niños: 120 mg /k/día, cada 6 horas.

Dosis usual: 1 a 2 gr. cada 8 horas, vía parenteral.

También se dispone en dosificación para inhalación (75 mg inhalados cada 8 horas durante 28 días para mejorar los síntomas respiratorios en los pacientes con fibrosis quística infectados con *Pseudomona auriginosa*.⁽⁸¹⁾

La función renal es el factor de mayor importancia en la determinación de la dosis, puesto que el fármaco se elimina principalmente por el riñón.

En paciente con disfunción renal debe usarse el aclaramiento de creatinina para fijar la dosificación apropiada, ya que la creatinina sérica no mide adecuadamente la función renal en estos pacientes.

En los pacientes que tienen aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml por minuto, puede administrarse la dosis inicial convencional y a continuación se administra la mitad de la dosis.⁽⁸¹⁾

Reacciones Adversas

Generalmente es bien tolerado, los efectos adversos son poco frecuentes.

Hipersensibilidad, anafilaxia, andioedema, broncoespasmo. Dermatológicos, rara vez, erupciones cutáneas, prurito, urticaria, púrpura, eritema, petequias y dermatitis exfoliativas. Se han comunicado algunos casos de necrosis epidérmica tóxica en pacientes con trasplante de médula ósea.⁽³⁰⁾

Hematológicos, eosinofilia transitoria, aumentos temporales en el tiempo de protrombina y en el tiempo de tromboplastina parcial (sin anomalías de sangrado). Rara vez alteraciones en el número de plaquetas y anemia.⁽³⁰⁾

Hepatobiliares, elevación transitoria de las transaminasas hepáticas y de la fosfatasa alcalina sin manifestación de signos o síntomas de disfunción hepatoiliar, que retornan a la normalidad al discontinuar el tratamiento. Rara vez ictericia y hepatitis.⁽³⁰⁾

Gastrointestinales, diarrea, náuseas y/o vómitos, cólicos abdominales, úlceras en la boca y alteraciones en el gusto. En raras ocasiones se han observado colitis pseudomembranosa.⁽³⁰⁾

Reacciones locales, flebitis, ligero malestar en el sitio de la inyección intramuscular.

Otros efectos indeseables, vaginitis, candidiasis, hipotensión arterial, debilidad, confusión, embotamiento, vértigo, diaforesis, cefalea, dolor en mamas, halitosis, dolor

muscular, fiebre, congestión nasal. En raras ocasiones aumento transitorio de la creatinina en suero. (30)

Mecanismo de Resistencia

La betalactamasa cromosómica, como las del *E. cloacae*, son los mayores responsables de los fallos terapéuticos.

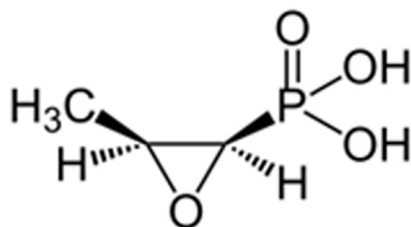
Sin embargo, los asteroides, aunque no son sensibles, sus betalactamasas pueden ser inhibidas por estos compuestos; este efecto sumado a su importante espectro sobre los Gram negativos, justifica la asociación de Monobactámicos y antianaeróbicos en las sepsis mixtas (abdominales, ginecológicas.) (30)

Interacciones Medicamentosas

La administración concomitante con Probenecid o Furosemida causa un incremento significativo en el suero de Aztreonam.

Fosfomicina

Es un antimicrobiano natural descubierto inicialmente en cultivos de varias especies de *Streptomyces fradiae*. Posteriormente también se ha aislado de cepas de *Streptomyces viridochromogenes* y de *Streptomyces wedmorensis*. En la actualidad se obtiene por síntesis. Es un derivado del ácido fosfónico.



Estructura Química

Su estructura corresponde al ácido L (cis) 1,2 - epoxipropilfosfónico, caracterizada por la unión entre un C y un grupo fosfórico y la presencia de un anillo epóxido. La sal cálcica es insoluble (vía oral), la sódica es soluble (vía parenteral). (30) (82)

Mecanismo de Acción

Es bactericida, bloquea el primer paso de la síntesis de la pared celular bacteriana. (30) (82)

Espectro Antimicrobiano

Es generalmente activa frente a los siguientes microorganismos: Gram-positivos: *Staphylococcus* spp. Incluidos los meticilín-resistentes, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*.^{(82) (83)}

Gram negativos: *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus rettgeri*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella* spp, *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. y *Yersinia enterocolitica*.⁽⁸²⁾

Son moderadamente sensibles: *Klebsiella* spp. y *Providencia*.

También se ha reportado que podría tener actividad sobre biofilms.⁸²

Son resistentes los siguientes microorganismos: *Bacteroides*, *Brucella*, *Corynebacterium*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Treponema*, *Borrelia* y *Mycobacterium*.^{(36) (82)}

No presenta resistencia cruzada con otros antibióticos.

Farmacocinética. Absorción, es de fácil y rápida absorción, alcanzando niveles activos entre 30 y 60 minutos de su administración. **Biodisponibilidad** del 33 %. Se administra por vía oral en forma de trometamina o de sal cálcica. Por vía parenteral, se administra en forma de sal sódica. Puede administrarse en infusión a razón de 500 mg/hora, produciendo niveles constantes de 60 µg/ml. **Distribución**, presenta falta de fijación a las proteínas plasmáticas y en consecuencia gran difusibilidad a todos los órganos y tejidos de forma activa, incluso al pus, tejido óseo y el líquido cefalorraquídeo; atraviesa la placenta. Pequeñas cantidades han sido encontradas en el feto, líquido amniótico, leche materna y en la bilis, **Excreción**, se elimina casi entera y rápidamente por riñón, por mecanismos de filtración, alcanza en orina concentraciones elevadas. Vida media 1,5-2 horas.^{(30) (35) (36)}

Reacciones adversas

Puede producir diarrea y aumento pasajero de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina. La administración de fosfomicina intravenosa produce dolor.⁽⁸²⁾

Raramente se ha observado exantema, vómitos, inapetencia, disnea y cefalea.

En pacientes hipersensibles puede aparecer rash cutáneo, que suele desaparecer con antihistamínicos sin interrupción del tratamiento.

Interacciones medicamentosas

Las asociaciones con Penicilinas, Cefalosporinas, Aminoglucósidos, Colistina y Vancomicina son sinérgicas.

La Metoclopramida disminuye la absorción.

La Fosfomicina está clasificada dentro de la categoría B de riesgo en el embarazo

Presentación

Fosfomicina (Fosfocina) capsulas de 500 mg. Suspensión 250mg/5ml. Sobres de 2 y 3 gramos, ampollas de 1gramo.

Dosis: 30mg/kg de peso/día, cada 6 horas, vía oral o 60 mg/kg de peso/día, cada 8 horas, vía parenteral.

Cada gramo de Fosfomicina contiene 14,5 mEq de sodio; por lo que, en los pacientes que requieran restricción de sodio (cardiopatía, hipertensión, edema agudo de pulmón.) se deberá tomar las precauciones pertinentes.

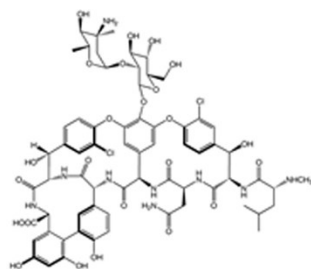
La dosis debe ser reducida en caso de insuficiencia renal.

Glucopéptidos

Vancomicina - Teicoplanina

Vancomicina

Sintetizada a partir de la cepa *Nocardia orientalis* (antes *Streptomyces orientalis*), su nombre proviene de Vanquish que significa vencedor. ⁽⁸⁴⁾ ⁽⁸⁵⁾



Estructura química

Consta de un Disacárido (Vancosamina y Glucosa), dos unidades Hidroxicloro tirosina, tres sistemas Fenilglicina sustituidos, N-Metilleucina y la amida del ácido Aspártico; todos estos componentes están unidos por una Cadena Peptídica de siete miembros.

Mecanismo de Acción

Actúan a nivel de la **biosíntesis de la pared celular bacteriana** en división, al inhibir las síntesis de Peptidoglucanos en su segunda fase, un estadio previo a la acción de los betalactámicos. Además, altera la permeabilidad de la **membrana citoplasmática** (por ello son también eficaces contra los protoplastos) e **inhibe la síntesis de ARN** que se ejerce después que el fármaco se unió al peptidoglucano. ⁽³⁰⁾ ⁽³⁵⁾

El gran tamaño de estas moléculas impide su paso a través de la pared de las bacterias aerobias Gram negativas, de forma que sólo resultan activas frente a aerobios Gram

positivos (inclusive cepas multirresistentes). Aunque son bactericidas frente a *Staphylococcus spp*, tienen actividad bacteriostática frente a *Enterococcus spp*.⁽⁸⁴⁾

Su actividad es Tiempo-Dependiente, relaciona el tiempo en que sus concentraciones se mantienen por encima de la concentración mínima inhibitoria (CIM) para el germen. Efecto postantibiótico de 1,5 a 3 horas.

Farmacocinética. Absorción, se absorbe defectuosamente por vía oral, sin embargo, puede ser útil para tratar diarreas producidas por bacterias sensibles, (*Staphylococcus aureas* y *Clostridium difficile*). La administración intramuscular produce dolor local intenso e incluso necrosis, por lo que la vía intravenosa es de elección para tratar infecciones sistémicas. **Distribución**, se distribuye bien por la mayor parte de los tejidos corporales incluye el fluido pericardíaco, pleural, ascítico y sinovial, en riñón, hígado, corazón. Las concentraciones en el humor acuoso y la bilis son bajas, presenta mala difusión al tejido pulmonar. La penetración en el líquido cefalorraquídeo es irregular, aunque en las meningitis (inflamación) puede alcanzar concentraciones que superan la concentración mínima inhibitoria. Pico sérico 60 µg/ml. (1000 mg. vía venosa, que descienden a 20 µg/ml dos horas después de finalizada la infusión.) Volumen de distribución 0,39- 0,92 l/Kg. **Fijación proteica** 10-50 %. **Metabolismo** no. **Excreción** renal 80-90 % y hepática 10 %. **Vida Media** 2 a 6 horas. La semivida aumenta en los ancianos y en los pacientes con insuficiencia renal, pueden alcanzar hasta las 146 horas. Por vía oral, debido a la baja biodisponibilidad del antibiótico, la mayor parte se elimina por las heces.^{(30) (35) (84)}

Actividad Antibacteriana

Son antibióticos bactericidas, de espectro reducido, activos frente aerobios Gram positivos y anaerobios.⁽⁸⁴⁾

Flora Aerobia Gram positivos

Constituye el tratamiento de elección frente a infecciones por *Stafilococcus aureus* resistente a la Meticilina (SARM),⁽¹¹⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁷⁸⁾⁽¹⁵⁵⁾ *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. hominis*. (Meticilino sensibles y Meticilino resistente).⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽⁸⁴⁾

Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus beta hemolítico*, *Pyogenes*, *Viridans*.⁽⁸⁴⁾

Enterococcus (Estreptococo D), habitualmente requiere concentraciones altas.⁽⁸⁴⁾

Flora Anaerobia: *Clostridium* (incluye el *C. Difficile*), *Peptococcus spp*,

Peptoestreptococcus.⁽⁸⁴⁾

Otros. Es activo frente a cepas de *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium jeikeium*, *Listeria monocytogenes* y *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Actinomyces*.⁽⁸⁴⁾

La susceptibilidad frente a *Lactobacilus* y *Actinomyces spp* es variable.

Asociada a Cefalosporinas sirve en el tratamiento de meningitis por *Streptococcus pneumoniae*.

Asociada con Aminoglucósidos, consiguen efectos sinérgicos bactericidas frente a los *Streptococcus faecalis* y gérmenes resistentes a la Meticilina, si bien aumenta la toxicidad.⁽⁸⁴⁾

Son resistentes los bacilos Gram negativos, *Micobacterias* y especies de *Asteroides*.

En la endocarditis por SARM las tasas de respuesta no son idóneas, ya que la Vancomicina tiene un efecto bactericida lento y penetra mal en las vegetaciones cardíacas.

En la endocarditis por *Stafilococcus* coagulasa negativos resistentes a Meticilina, la combinación de Vancomicina con Aminoglucósidos y Rifampicina se ha considerado el tratamiento de elección.^{(36) (84)}

Reacciones Adversas

Es un antibiótico de toxicidad elevada.

Red-Neck-Syndrome (Síndrome del Cuello Rojo). Es originada por la administración intravenosa rápida, que suele producir alteraciones semejantes a la causada por la histamina, consistente en prurito, enrojecimiento, hormigueo, taquicardia y un exantema macular eritematoso que afecta fundamentalmente la cara, el cuello, la parte alta del tronco, la espalda y los brazos sin afectar el resto del cuerpo, en ocasiones se acompaña de hipotensión y shock. Al parecer, la reacción se debe a una depresión de la contractilidad cardíaca dosis-dependiente y mediada por la histamina, lo cual se evita con la administración del antibiótico en infusión lenta (500 mg/hora).⁽⁸⁴⁾

Ototoxicidad. Por lesión del nervio acústico, en tratamientos crónicos, suele manifestarse clínicamente por Toxicidad Coclear con Acufenos y pérdida de audición para tonos altos y Toxicidad Vestibular con ataxia, vértigo, náusea, vómito, nistagmo. No siempre es reversible al suspender el tratamiento, puede incluso progresar el deterioro.⁽⁸⁴⁾

Nefrotoxicidad. Poco frecuente, en general reversible al suspender el tratamiento, por lo tanto, se debe monitorizar los niveles plasmáticos en presencia de insuficiencia renal o cuando se asocian al tratamiento otros fármacos de toxicidad similar (Aminoglucósidos, Acido Etacrinico).⁽⁸⁴⁾

Fiebre y Escalofríos.

Flebitis y tromboflebitis en el sitio de la infusión. Neutropenia, Leucopenia, Eosinofilia
Reacciones de Hipersensibilidad, que se resuelve al suspender el tratamiento.

Discrasias hemáticas: agranulocitosis.⁽⁸⁶⁾

Presentación

Vancomicina (Balcoran) frasco ampolla 500 mg y 1 gr.

Dosis, en adultos con función renal normal la dosis es 1gr, vía venosa cada 12 horas. (30 mg/kg/día). En pacientes con infecciones graves la dosis puede aumentar a 1gr cada 8 horas, los primeros días. Administrarlo en infusión de 60 a 120 minutos. ⁽³⁶⁾

En caso de insuficiencia renal, la dosis se modifica, se inicia con 15 mg/ kg para alcanzar niveles terapéuticos y luego se ajusta según la función renal. La dosis se espaciará en función del grado de insuficiencia renal. La determinación de los niveles plasmáticos de Vancomicina ayuda a determinar las dosis y la frecuencia.

La dosis optima no ha sido establecida para el tratamiento de la Colitis por *C. difficile* asociada a tratamiento antibiótico. Se recomienda 125 a 500 mg cada 6 horas por 7 a 10 días.

En los grandes quemados o cuando los pacientes muestren un aclaramiento renal más rápido del antibiótico, la dosis inicial va de 1.250 a 1.500 mg, vía venosa cada 12 horas, o 10 mg/kg vía venosa cada 8 horas. ⁽³⁶⁾

La dosis por vía intratecal o intraventricular, inicialmente va de 10 a 20 mg/ día, adicional al tratamiento sistémico, que deberán reajustar en función de las concentraciones de Vancomicina en el líquido Cefalorraquídeo y la susceptibilidad del germen. ⁽³⁶⁾

Resistencia Bacteriana

Esta mediada por enzimas que reemplazan el aminoácido terminal del péptido original del peptidoglucano por una molécula diferente.

Interacciones Medicamentosas

Por vía oral no se debe administrar concomitantemente con la Colestiramina o el Colestipol, estas resinas pueden absorber cantidades significativas del antibiótico reduciendo su efectividad. ⁽³⁶⁾

El uso conjunto de la Vancomicina parenteral con otros fármacos nefrotóxicos: Aminoglucósidos, Anfotericina B, Bacitracina (parenteral), Capreomicina, Cidofovir, Cisplatino, Ciclosporina, Foscarnet, Ganciclovir, Polimixina, Estreptozocina, Tacrolimus, Salicilatos, Acido Etacrínico, Furosemida, puede ocasionar nefrotoxicidad aditiva. ⁽³⁶⁾

La combinación Cidofovir y Vancomicina está contraindicada.

La administración de Vancomicina con miorrelejantes no depolarizantes ocasiona aumento del bloqueo neuromuscular que puede dar parálisis respiratoria. Esto es debido a

un efecto aditivo de las acciones bloqueantes neuromusculares, porque inhibe la liberación de acetilcolina, en la placa neuromotor. Se puede revertir la depresión respiratoria con Calcio o Neostigmina, aunque con resultados variables.⁽³⁶⁾

La administración de Vancomicina con antiinflamatorios no esteroídales, puede resultar toxico para el oído y el riñón.

Se recomienda no mezclar Surfactantes (Beractant, Calfactant, Poractant alfa, Colfosceril o el Tiloxapol) con la Vancomicina u otros antibióticos que puedan ser administrados por nebulización por que pueden afectar la actividad in vivo de los Surfactantes exógenos cuando se administran por inhalación.⁽³⁶⁾

La Vancomicina administrada con la Metformina incrementa el riesgo de acidosis láctica, porque reduce la excreción renal del antidiabético.

Teicoplanina

Obtenido del *Actinoplanes teichomyceticus*. Es más liposoluble, en consecuencia, presenta mejor penetración tisular y es menos tóxica que la Vancomicina.

Su espectro antibacteriano y su mecanismo de acción es similar a la Vancomicina, sin embargo, es más activo sobre *Clostridium difficile* y similar sobre otros *Clostridium* y *Listeria monocytogenes*. Hasta la actualidad no se han demostrado resistencias bacterianas durante el tratamiento.^{(85) (87)}

Su principal utilidad es en las infecciones crónica por *Stafilococcus* resistente a la Meticilina y en casos de reacciones alérgicas a la Vancomicina debido a que no se dan reacciones cruzadas.

Farmacocinética. No se absorbe por vía oral. Se puede aplicar por vía intramuscular porque no produce el intenso dolor que ocasiona la Vancomicina. En general se lo emplea por vía intravenosa. Biodisponibilidad supera el 90%, después de una inyección intramuscular única de 3 a 6 mg/ kg. **Distribución,** se distribuye con rapidez en la piel (grasa subcutánea), en el miocardio, en tejido pulmonar, en hueso, en el líquido de las ampollas, líquido pleural y sinovial, no así en el líquido cefalorraquídeo. **Fijación proteica** 90 %. Volumen de distribución varía de 0.94 l/kg a 1.4 l/kg, después de la administración intravenosa de 3 a 6 mg/kg. La transformación metabólica es mínima, del 3%. **Excreción** renal 80%, se debe ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal de acuerdo con el aclaramiento de creatinina. **Vida media** de 40 a 70 horas. Su larga vida media, permite administrarla en una o dos dosis diarias.⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Se ha demostrado sinergia bactericida in vitro de Teicoplanina y Aminoglucósidos o con Imipenem, contra *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus*.

La combinación in vitro de Teicoplanina y Rifampicina ha mostrado ser sinérgica contra *Staphylococcus aureus*.

También se ha observado sinergia in vitro con Ciprofloxacino, frente a *Staphylococcus epidermidis*.

Resistencia bacteriana

La resistencia in vitro a Teicoplanina no puede obtenerse en un solo paso y sólo se produce después de múltiples pasos (resiembras).

Reacciones Adversas

Es bien tolerada, no se han observado el síndrome del cuello rojo, tampoco se ha descrito tromboflebitis tras la administración intravenosa lenta.

Sin embargo, se han comunicado alteraciones auditivas comparables a las producidas por la Vancomicina, alteraciones cutáneas y disfunción hepática transitoria.

Elevación de la creatinina sérica, falla renal, mareo, cefalea, convulsiones con uso interventricular, broncospasmo, reacción anafiláctica, eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Presentación

Teicoplanina (Targocid). Cada frasco ampula liofilizado contiene 200 y 400 mg.

Dosis, se sugiere para adultos iniciar el tratamiento con 6 mg/kg, cada 8 horas (3 dosis) y continuar con 6 mg/K, cada 24 horas, administrar en 20 a 30 minutos. No se recomienda perfusión continua.

En la endocarditis bacteriana por *S. aureas* y en el tratamiento de la artritis séptica, se aconsejan dosis de 12 mg/kg./cada 8 horas.

El tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos causada por *Clostridium difficile*, por vía oral, el contenido del frasco ampula con 200 mg, se disuelve en 3 ml de agua destilada y se diluye luego en 100 ml de agua para beber. ⁽⁸⁷⁾

Agentes con acción sobre la Membrana Celular Bacteriana

Lipopeptidos: Daptomicina.

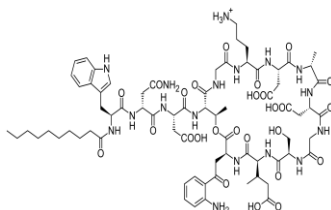
Lipoglicopeptidos: Dalbavancina, Telavancina, Oritavancina.

Polimixinas: Colestin, Bacitracina

Daptomicina

Es el primero de una nueva clase de antibióticos Lipopéptidos cíclicos, aislado a partir de cultivos de *Streptomyces roseosporus*. Es bactericida, eficaz para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias aerobias Gram positivas, inclusive cepas multirresistentes y anaerobias. ⁽⁸⁸⁾ ⁽⁸⁹⁾

Está formado por 13 aminoácidos, de los cuales nueve forman parte del ciclo y los restantes forman una pequeña cadena peptídica lateral a la que se une una cadena de ácido graso, determinante para la actividad antibacteriana. ⁽⁸⁸⁾ ⁽⁸⁹⁾



Estructura química

Mecanismo de Acción

Consiste en la unión (en presencia de iones de calcio) a las membranas bacterianas de las células tanto en fase de crecimiento como estacionaria, causando una despolarización y la salida al exterior celular de una corriente de iones potasio (K⁺). Estos cambios conllevan una rápida detención de la síntesis de ADN, ARN y proteínas, lo que induce la muerte de la bacteria. ⁽⁸⁸⁾

Farmacocinética, no se absorbe adecuadamente por vía digestiva, sólo está disponible para uso parenteral. **Distribución**, se distribuye preferentemente en tejidos muy vascularizados y en menor grado penetra la barrera hematoencefálica (debido a su elevado tamaño molecular y su intensa unión a las proteínas plasmáticas) y la barrera placentaria tras la administración única y múltiple. Volumen de distribución 0.1 L/kg, **Fijación Proteica 90%**. **Metabolismo**, hepático muy limitado a nivel del CYP450. La casi ausencia de metabolismo hepático hace que la Daptomicina no interaccione con ningún fármaco que precise del sistema del citocromo P450). **Eliminación**: renal. Vida media 9 horas. La alta fijación proteica y su elevado tamaño molecular explican la escasa capacidad para cruzar membranas celulares (eritrocitarias y la barrera hematoencefálica). ⁽⁸⁸⁾ ⁽⁸⁹⁾

Presenta rápida actividad bactericida Concentración Dependiente, con buena correlación entre la eficacia clínica y los cocientes C_{max}/MIC o AUC/MIC.

Efecto postantibiótico 6 horas en *Staphylococcus aureus*.

Actividad Antimicrobiana. Actúa exclusivamente sobre bacterias Aerobias Gram Positivas y Anaerobios, generalmente son susceptibles las siguientes especies. ⁽⁸⁸⁾ ⁽⁸⁹⁾

Staphylococcus aureus (incluidos aquellos resistentes a Meticilina, Vancomicina y Linezolid), *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus coagulasa* negativos. ⁽⁸⁸⁾ ⁽⁸⁹⁾

Streptococcus agalactiae, *Streptococcus pyogenes* incluidos aquellos resistentes a bencilpenicilina, *Streptococcus* grupo G. ⁽⁸⁸⁾ ⁽⁸⁹⁾

Enterococcus spp. Incluidos aquellos resistentes a Vancomicina. *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. ⁽⁸⁸⁾ ⁽⁸⁹⁾

Se ha descartado su uso en Neumonía porque su efecto es inhibido por el Surfactante pulmonar. ⁽⁸⁸⁾ ⁽⁸⁹⁾

Por último, se ha descrito que Daptomicina tiene buena penetración a tejidos blandos, vegetaciones valvulares y en las biopelículas. ⁽⁸⁸⁾

Reacciones Adversas

Eosinofilia, hipersensibilidad, anafilaxia, reacción a la infusión y rhabdomiolisis, escasamente nefrotóxica.

Su principal efecto secundario es la Miopatía, se han detectado aumentos de CPK plasmática asociados a dolores musculares, debilidad y casos de miositis, mioglobulinemia y rhabdomiólisis. El proceso es reversible, depende de la dosis, se observa luego de siete días de tratamiento. Se recomienda medir el CPK plasmático antes del tratamiento y durante el mismo, con una periodicidad semanal y de manera especial (más de una vez por semana) en aquellos pacientes con riesgo de desarrollar miopatía, Ej. Pacientes con insuficiencia renal grave y aquellos tratados con fármacos asociados con miopatía (Estatinas, Fibratos y Ciclosporina). En caso de molestias musculares no explicadas, se debe revisar los niveles de CPK cada 2 días e interrumpir el tratamiento si los niveles superen en 5 los valores normales. ⁽⁸⁸⁾ ⁽⁸⁹⁾

También hay que evitar el uso simultáneo con 5 hidroxil 3 metilglutaril coenzima A reductasa por el posible aumento del riesgo de miopatía.

Pacientes que desarrollen neuropatía periférica deben interrumpir el tratamiento.

Otras reacciones adversas comunes descritas son cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor muscular, infección fúngica, exantema, reacción en el lugar de la inyección, aumento de la CPK y niveles anormales de GOT, GPT y Fosfatasa Alcalina. ⁽⁸⁸⁾ ⁽⁸⁹⁾

Es un antibiótico con buen perfil de eficacia clínica y seguridad para el tratamiento de infecciones en pacientes con insuficiencia renal crónica. Consensos de diferentes sociedades han incorporado la utilización de Daptomicina en el tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina en pacientes con insuficiencia renal. ⁽⁸⁸⁾ ⁽⁸⁹⁾

La Daptomicina no debe utilizarse en el tratamiento de infecciones de vías respiratorias porque se une al agente tensoactivo pulmonar (Surfactante) y reduce su eficacia.

Presentación

Daptomicina (Cubicin).

Frasco ampolla 350 y 500mg.

Dosis diarias únicas: 4 a 6 mg/kg cada 24 horas en infecciones de piel y tejidos blandos y 10 a 12 mg/kg cada 24 horas en la bacteriemia y endocarditis derecha.

Debido a que se elimina fundamentalmente por filtración renal, se recomienda precaución cuando se administre simultáneamente con cualquier fármaco que reduzca la filtración renal (AINEs).

La dosificación recomendada en pacientes con aclaramiento de creatinina (ClCr) < 30ml/min en infecciones de piel y tejidos blandos es de 4mg/ kg/48horas y de 6mg/kg/48horas en la bacteriemia y la endocarditis derecha.

El vial se reconstituye con 50 ml de suero fisiológico y se administra vía perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos.

No está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad porque no hay datos sobre seguridad y eficacia.

Interacciones

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Se recomienda suspender el tratamiento de estos fármacos mientras dure la terapia con Daptomicina debido al riesgo de miopatía.

Dalbavancina

Es un lipoglicopéptido derivado de la Teicoplanina, bactericida obtenido como producto de fermentación del *Nonomuraeae ssp. A-40,926*.⁽⁹⁰⁾

Farmacocinética. Biodisponibilidad deficiente por vía oral, por lo que se administra por vía intravenosa. A pesar de su alta fijación proteica, la fracción libre es suficiente para alcanzar efectos bactericidas. Se elimina por vías renales y no renales. **Vida media** 147 a 258 horas, lo que permite una dosis semanal que se asocia con el mantenimiento prolongado de niveles circulantes superiores a la CIM para la mayoría de los patógenos.⁽⁹⁰⁾

Este antibiótico no es un sustrato de las enzimas del sistema enzimático citocromo P450 y no actúa como inductor o inhibidor de dicho complejo. No se requieren ajustes de la dosis en sujetos con insuficiencia renal o hepática leve a moderada o pacientes con insuficiencia renal grave que reciben hemodiálisis.⁽⁹⁰⁾

Mecanismo de acción, es similar a los antibióticos glicopéptidos que interfieren con la etapa de transpeptidación y transglicosilación de la síntesis de la pared bacteriana por la unión al terminal D-Ala-D-Ala del pentapéptido presente en el peptidoglicano naciente, que es prominente en las bacterias Gram positivas. Además, altera la permeabilidad de la

membrana citoplasmática (por ello son también eficaces contra los protoplastos) e inhibe la síntesis de ARN que se ejerce después que el fármaco se unió al peptidoglicano. ⁽⁹⁰⁾⁽⁹¹⁾

Es más activa como bactericida que la Vancomicina y Teicoplanina.

Actividad antimicrobiana

Aerobios Gram positivos; Es bactericida in vitro e in vivo para incluidos *S. aureus* y *S. epidermidis* (sensibles o resistentes a la Meticilina), *Enterococos*, especies de *Streptococcus*. ⁽⁹⁰⁾⁽⁹¹⁾

También tiene actividad frente a *Clostridium spp*, comparables a la Vancomicina. ⁹⁰

Presentación

Dalbavancina (Dalvance) vial 500 mg.

Adultos: el tratamiento consiste en un régimen de dos dosis: 1000 mg el primer día, seguidos una semana más tarde por 500 mg. Administrar por infusión intravenosa durante 30 minutos

En los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min y que no estén recibiendo hemodiálisis, la dosis inicial es 750 mg y luego de una semana 375 mg.

En aquellas situaciones en las que, tras un período de hospitalización, se contemple el manejo extrahospitalario de la infección, constituye una alternativa terapéutica secuencial el Linezolid oral. ⁽⁹¹⁾

Efectos Adversos

La administración vía venosa repetida se asocia con el desarrollo de flebitis.

Se ha reportado nefrotoxicidad similar para otros miembros de la clase de antibióticos glucopéptidos. ⁽⁹⁰⁾⁽⁹¹⁾

Con las dosis altas, se observaron aumentos de creatinina y urea en el suero.

Hepáticos, aumento de los niveles de la aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), alcalina fosfatasa (ALP) y gamma-glutamyl transferasa. (GGT) ⁽⁹⁰⁾⁽⁹¹⁾

Telavancina

Es un lipoglucopeptido, semisintético, autorizado para el tratamiento de neumonía bacteriana intrahospitalaria asociada al respirador causada por *S. aureus* y para infecciones complicadas de la piel y de estructuras cutáneas. ⁽⁹²⁾⁽⁹³⁾

Mecanismo de Acción

Tiene un mecanismo dual de acción, inhibiendo la síntesis de la pared celular, y la función de la membrana celular. ⁽⁹²⁾

Actividad antimicrobiana, Tiene actividad amplia frente a bacterias Gram positivas, entre ellas *estafilococcus aureus* resistente a la Meticilina (*SARM*) *estafilococcus aureus* resistencia intermedia a la Vancomicina, *estafilococcus aureus* resistente a la Daptomicina y Linezolid. ⁽⁹²⁾⁽⁹³⁾

Activo para *Streptococcus*, *Enterococcus* sensible a la Vancomicina y algunos anaerobios Gram positivos

Carece de actividad frente a bacterias Gram negativas y *Enterococcus* resistente a la vancomicina. (ERV)

Presenta menor CIM para *Clostridium spp*, entre todos los Glucopéptidos.

Farmacocinética. Se administra en perfusión intravenosa. **Fijación proteica 90%.** Efecto postantibiótico significativo. Se demostró penetración elevada en las lesiones cutáneas, con concentraciones en las lesiones ampollares. La vía metabólica de la Telavancina aún no ha sido identificada. Tiene mejor penetración en el tejido pulmonar que la Vancomicina, alrededor del 75% del fármaco libre de plasma entra en el espacio alveolar. **Excreción** renal el 76%, por lo tanto, es necesario modificar la dosis en función del aclaramiento de creatinina en la insuficiencia renal. **Vida media** 8 horas. ⁽⁹²⁾⁽⁹³⁾

Efectos Adversos

Los efectos adversos más comunes son trastornos del gusto, náuseas, vómitos, y orina espumosa. ⁽⁹²⁾

La perfusión rápida puede dar lugar a "síndrome de hombre rojo", por lo que debe perfundirse durante 60 minutos.

Entre las reacciones adversas poco frecuentes o raras (1/100 a 1/10000) se encuentran: colitis por *Clostridium*, infección vías urinarias, citopenias, eosinofilia, aumento del recuento de neutrófilos.

La Telavancina se agrupa como un medicamento teratogénico de clase C.

En mujeres embarazadas, tiene que ser utilizado sólo si los beneficios potenciales superan los riesgos.

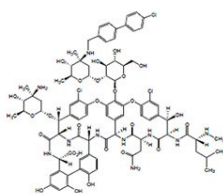
Puede interferir con las pruebas de coagulación de laboratorio que conducen a un aumento en los valores de INR, PT y aPTT.

Preparación: Reconstituir con 15 ml (vial 250 mg) 45 ml (vial 750 mg) de G5%, API ó ClNa 0,9%. La solución resultante (15 mg/ml) se diluye con G5%, ClNa 0,9% o Ringer lactato hasta concentración final de 0,6 a 8 mg/ml.

Dosis, 7.5 a 15 mg/kg/día cada 24 a 48 horas, por vía venosa en infusión de 60 minutos, dependiendo del aclaramiento de creatinina.

Oritavancine

Es un lipoglucopeptido derivado de la vancomicina, de actividad prolongada que inhibe la síntesis de la pared celular y demuestra actividad bactericida dependiente de la concentración. ⁽⁹³⁾⁽⁹⁴⁾



Estructura química

Actividad Antimicrobiana, se asocia con elevada potencia frente a:

- -*Staphylococcus aureus* y *epidermidis* sensibles o resistentes a la Meticilina actividad frente al *Staphylococcus aureus* resistencia intermedia a la Vancomicina y *Staphylococcus aureus* resistente a la Vancomicina. ⁽⁹³⁾⁽⁹⁴⁾
- -*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus anginosus* group incluido *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* y *Streptococcus constellatus*. ⁽⁹⁴⁾⁽⁹⁵⁾

Contra el SARM, se ha demostrado que la Oritavancina es ocho veces más potente que la Daptomicina y 16 a 32 veces más potente que la Vancomicina y el Linezolid.

- -*Enterococcus faecalis* (sensible a la Vancomicina)

Farmacocinética. Concentración sérica máxima de 140 mg/L tras una única dosis de 1200 mg infundida durante 3 horas. El **volumen de distribución** se aproxima a 1 L/kg y 85-90% de la Oritavancina se une a proteínas séricas. Después de una fase de distribución inicial, la vida media terminal oscila entre 200 y 300 horas. Se elimina predominantemente a través del sistema reticuloendotelial, se acumuló sobre todo en macrófagos del hígado (células Kupffer), riñón, bazo y pulmones, así como en la mucosa intestinal, timo y ganglios linfáticos. Del mismo modo, la Oritavancina se asocia con una farmacocinética lineal cuando se indica en dosis de 0.02 a 10 mg/kg/día por vía intravenosa. La alta fijación proteica, Vida media 245 a 393 horas, permite la administración de dosis diaria. ⁽⁹⁴⁾⁽⁹⁵⁾

No parece necesaria la reducción de la dosis en presencia de disfunción renal o hepática leve a moderada.

Presentación

Ampollas de 400mg en 50 ml.

Dosis: 1200mg, cada día, vía venosa.

Polimixinas

Son Lipopéptidos cíclicos, incluyen un amplio grupo de moléculas, algunas con uso clínico: Polimixinas, Actinomicina, Bacitracina, que son estructuralmente similares, pero con espectro de acción diferente. ⁽⁹⁶⁾

De los diferentes grupos de Polimixinas identificados, las Polimixinas B y E tienen uso clínico.

La Polimixina E, denominado **Colistín**, es la molécula inactiva de **Colistimetato de sodio**.

El **Colistín** se introdujo en la década de 1950, se la retiró por su toxicidad a inicios de 1980. Sin embargo, fue necesario reintroducir el fármaco a la práctica clínica para combatir infecciones por bacterias Gram negativas extensamente resistentes a antimicrobianos.

El parámetro Farmacocinético/Farmacodinámico que mejor se relaciona con la actividad y eficacia antibacteriana del Colistín contra *P. aeruginosa* y *A. baumannii* es la relación del Área Bajo la Curva Concentración plasmática libre versus Tiempo en relación a la CIM (AUC/CIM)

Existen dos formas de Colistina disponibles comercialmente:

El Colistimetato sódico y Colistina sulfato. Son antimicrobianos de reducido espectro.

Colistina sulfato

Es definido por la presencia de una D-leucina en posición 6 y una L-leucina en posición 7.

La Colistina (Polimixina E), obtenido por ciertas cepas de la *bacteria Paenibacillus polymyxa var.*

La Colistina es una mezcla de polipéptido cíclico Colistín A y B.

La Colistina es efectiva contra todos los bacilos Gram negativos. Es una de las últimas armas contra bacterias polirresistentes *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter*. ⁽⁹⁷⁾

Mecanismo de acción

Agente tensioactivo que altera la permeabilidad de la membrana celular bacteriana produciendo muerte celular al interaccionan con los fosfolípidos de las membranas celulares, la desorganiza y aumenta su permeabilidad lo que origina pérdida de metabolitos esenciales y la muerte bacteriana como resultado final. ⁽⁹⁵⁾

Las bacterias Gram negativas son más susceptibles por que tienen en su membrana mayor contenido en fosfolípidos.

Actividad antimicrobiana. Los microorganismos sensibles, in vitro e in vivo son: flora aeróbia Gram negativa: *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*. ⁽⁹⁵⁾

No tiene actividad para los géneros *de Neisseria*, *Proteus*, *Providencia*, *Brucella*, *Serratia*, *Edwardsiella*, *Burkholderia mallei* y *B. cepacia*. No posee actividad frente a bacterias aerobias Gram positivas, ni anaerobios. ⁽⁹⁶⁾

Los factores de riesgo para la adquisición de *P. aeruginosa* han sido estudiados ampliamente y entre ellos se encuentran: edad (ancianos), enfermedad pulmonar crónica, inmunosupresión, cirugía reciente, uso de agentes antimicrobianos, procedimientos invasivos (intubación endotraqueal, sondas endogástricas, entre otras.), ventilación mecánica, tamaño y tipo de hospital, ingreso o no a las unidades de cuidados críticos, sala de quemados, de trauma y estancia prolongada. ⁽³⁵⁾ ⁽⁹⁶⁾

Farmacocinética. No se absorbe por vía digestiva, se administra por vía venosa y se obtienen altos niveles plasmáticos a los 10 minutos. La penetración de Colistín a través de la barrera hematoencefálica es baja 5%, que se incrementa del 25 a 67% en meninges inflamadas (meningitis). Su penetración también es baja en el tracto biliar, líquido pleural y articular. **Fijación proteica** 15%. No sufre biotransformación metabólica brusca. **Excreción** renal, en forma activa. Alrededor del 70-80% de la dosis se recupera en la orina, dentro de las 48 horas de la administración. **Vida media** es de 2 a 3 horas. Efecto post-antibiótico mínimo. ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾ ⁽⁹⁶⁾

Reacciones adversas.

Neurotoxicidad, es leve y se resuelve rápidamente tras la discontinuación del antimicrobiano. Las parestesias son su principal manifestación en un 30%, vértigo, cefalea, alteraciones del habla, debilidad muscular, hipoacusia, alteraciones visuales, confusión, alucinaciones, convulsiones, ataxia y bloqueo neuromuscular. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

Nefrotoxicidad, es la principal reacción adversa descrita ocurre entre el 10 a 50%. La dosis está relacionada en forma directamente proporcional con la incidencia de este evento

adverso. En la gran mayoría de los casos la falla renal aparece en los primeros siete días de tratamiento y la función renal se recupera tras su suspensión en el 90%. Se debe evitar terapias prolongadas. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

Hipocalcemia.

Gastrointestinales, náusea, vómito.

Sistema respiratorio, apnea y distres respiratorio, broncoespasmo.

Piel y anexos, urticaria, rash y prurito generalizado.

Presentación

Cada frasco ampolla contiene: Colistina (como metansulfonato de sodio equivalente en base) 100 mg, agua destilada estéril 3ml.

Dosis: 2.5 a 5mg/kg/día, cada 8 horas, vía venosa.

Colistimetato de sodio

Es un antibiótico que pertenece al grupo de las Polimixinas sintetizado por diversas cepas de *Bacillus polymyxa*. Es un profármaco de la Colistina

Presenta actividad bactericida incluso sobre la población bacteriana en fase de reposo

El espectro de acción incluye exclusivamente bacterias aerobias Gram negativas: *P. aeruginosa*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Pasteurella*, *Vibrio*. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

Cabe destacar que los géneros *Proteus*, *Providencia* y *Serratia* son resistentes.

El mecanismo de resistencia se produce para la reducción de la accesibilidad de la molécula a lugares de unión de la membrana.

Tiene resistencia cruzada entre las Polimixinas, pero no respecto a otros antibióticos.

Farmacocinética. Absorción, casi no se absorbe a través del tracto gastrointestinal. Luego de la administración pulmonar, se observan niveles sistémicos de más 3 mg/ml en suero. **Distribución**, se observó que, en la forma nebulizada, sólo el 5,9% se depositó en el pulmón, queda retenida en el nebulizador hasta un 49,9%. El porcentaje de dosis que se depositó en los pulmones en pacientes que inhalaban polvo seco fue de 11,6%. También se pudo observar que la cantidad de dosis depositada en la orofaringe fue de 2,9% en el Colistimetato nebulizado y llegó hasta un 71,1% con los inhaladores de polvo seco. Fijación proteica baja. **Excreción renal**. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

En sujetos con función renal normal aproximadamente un 40% de una dosis administrada vía parenteral se detecta en orina después de 8 horas de la administración y hasta un 80% en las primeras 24 horas.

Se usa para infección pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* y mayores de 6 años con Fibrosis Quística.

Presentación

Colistimetato en polvo seco (CPS) por inhalación (Colobreathe) 1.662.500 UI, cápsulas duras más inhalador de polvo (TurboSpin) es una nueva formulación galénica que se administra con un inhalador de polvo seco.

El Turbo Spin es un inhalador de polvo seco impulsado por flujo inspiratorio que, según se ha observado en los estudios, produce un mayor depósito de principio activo en los pulmones respecto a los dispositivos nebulizadores

La dosis recomendada es de 1.662.500 UI (125mg) administrado dos veces al día por 4 semanas.

Posología en situaciones especiales: En insuficiencia renal e insuficiencia hepática, no se considera necesario ajustar la dosis.

El aerosol de Colistinmetato sódico (Promixin; Colomycin Injection) es usado para tratar infecciones pulmonares, especialmente en Fibrosis quística. En el Reino Unido, la dosis recomendada para adultos es de una a dos millones de unidades (80 a 160mg) de Colistinmetato nebulizado, dos veces al día. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

En pacientes con sobrepeso, el cálculo de la dosis debe basarse en el peso ideal.

Polimixina B

La Polimixina B es un antibiótico polipeptídico producido por una cepa de *Bacillus polymyxa*. La fórmula estructural de la Polimixina B es una mezcla de Polimixinas B1 y B2. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

Su espectro de actividad se limita a las bacterias Gram negativas. Se utiliza raras veces debido a su potencial nefrotoxicidad y/o neurotoxicidad.

Prácticamente sólo se utiliza por vía oftálmica, ótica o tópica en combinación con otros antibióticos (Bacitracina, Clindamicina o Neomicina) o con antiinflamatorios (Hidrocortisona)

Mecanismo de acción: Se fija a los fosfolípidos de las membranas de las células bacterianas Gram negativas. Esta unión destruye las membranas bacterianas mediante un efecto detergente, aumentando la permeabilidad de la membrana lo que se traduce en la muerte celular. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

Farmacocinética. Se la administra tópicamente sobre la piel, los ojos o los oídos. También se puede administrar parenteralmente, aunque esta administración raras veces se lleva a cabo. Por vía oral, no se absorbe. Después de la administración intramuscular, la Polimixina B se absorbe rápidamente ocasiona niveles plasmáticos máximos a las 2 horas. Aproximadamente el 50% de la dosis administrada parenteralmente se fija, de forma

reversible, a las membranas de las células del hígado, corazón, músculo, cerebro, riñones y otros tejidos. No penetra en los líquidos ceforraquídeo, sinovial, o humor acuoso, ni tampoco es capaz de atravesar la placenta. **Fijación proteica** mínima. La Polimixina B pierde aproximadamente el 50% de su actividad en el plasma debido a su unión a los iones divalentes de este. **Excreción Renal**, 60%. La **semivida plasmática** es de 4 a 6 horas, aumenta a 2 a 3 días en los pacientes con insuficiencia renal. Después de la última dosis, la eliminación del antibiótico se prolonga hasta 24 a 72 horas en los pacientes con la función renal normal. Este antibiótico no se elimina por hemodiálisis. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

La Polimixina B es bactericida frente a la mayor parte de los gérmenes Gram negativos, aunque algunos *Proteus* y *Serratia* pueden ser resistentes. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

Los microorganismos generalmente susceptibles a la Polimixina B: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter aerogenes* y *Klebsiella pneumoniae*. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

La actividad in vivo de la Polimixina frente a la *Pseudomonas aeruginosa* es reducida por la presencia de iones divalentes que interfieren con la unión del antibiótico a la membrana bacteriana. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

Presentación

Polimixina B (Aerosporin). Existen presentaciones de la Polimixina B en pomada, colirio y gotas óticas, generalmente asociadas a corticoides u otros antiinflamatorios. También óvulos vaginales.

Efectos Adversos

Las principales reacciones adversas de la Polimixina B parenteral son consecuencia de sus efectos nefrotóxicos y neurotóxicos.

Nefrotoxicidad, se caracteriza por albuminuria, cilindriuria, azoemia y agregados de células renales. La reducción de la emisión de orina y/o la elevación del nitrógeno ureico obligan a discontinuar la administración de este fármaco. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

Neurotóxicas, se manifiestan como irritabilidad, debilidad, mareos, ataxia, parestesias periorales, entumecimiento de las extremidades y visión borrosa. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

La neurotoxicidad puede ocasionar parálisis respiratoria especialmente si el antibiótico se administra después de la administración de relajantes musculares (Curarizantes) ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

Los pacientes con enfermedades pulmonares, miastenia grave y otros desórdenes neuromusculares tienen riesgo mayor.

Después de su administración intratecal, puede manifestarse irritación meníngea caracterizada por fiebre, cefaleas, aumento de las proteínas y de las células en el líquido cefalorraquídeo. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

Otras: fiebre, urticaria (rash), dolor en el punto de la inyección y tromboflebitis en los lugares de la inyección intravenosa.

La administración tópica de la Polimixina B es muy bien tolerada.

La Polimixina B se clasifica dentro de la categoría B de riesgo en el embarazo. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

Se desconocen los efectos de la Polimixina B durante la lactancia.

Bacitracina

El nombre del fármaco proviene del nombre de una niña llamada Tracy, de cuya tibia se extrajo el microorganismo. Es un antibiótico producido por cepas de la variedad Tracy de la bacteria *Bacillus subtilis*. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

Es un polipéptido activo sólo frente a microorganismos Gram positivos, especialmente en heridas y mucosas, y algunos gramnegativos, como gonococos y meningococos. Comúnmente se usa en forma tópica y es eficaz por vía oral en el tratamiento de la colitis por *C. difficile*. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

La Bacitracina, su uso también se ha extendido a varias aves, incluyendo gallinas y pavos.

Farmacocinética. Se absorbe mal por vía oral, no se debe emplear por vía parenteral, la aplicación tópica causa actividad antibacteriana sin toxicidad sistémica de importancia. Las mínimas concentraciones absorbidas con el uso tópico se excretan por los riñones. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

Por ser nefrotóxico no se indica por vía oral ni parenteral. Se ha reportado proteinuria, hematuria y retención de nitrógeno. En preparados con zinc y otros antibióticos, se usa como ungüentos para el tratamiento tópico para infecciones de piel y ojos. A menudo se usa preventivo después de la aplicación de tatuajes. ⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

Agentes que actúan inhibiendo la Síntesis de Proteínas (Ribosomas)

Aminoglucósidos

Son un grupo de antibióticos obtenidos originalmente de varias especies de *Streptomyces*. Comparten características químicas, antimicrobianas, farmacológicas y tóxicas. ⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

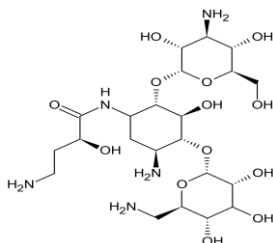
Ejercen efectos sinérgicos con los antibióticos activos en la pared celular (Penicilinas, Cefalosporinas, Vancomicina)

Son muy activos frente a Aerobios Gram negativos, en especial Enterobacterias y ligera actividad para Aerobios Gram positivos. ⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

Son fármacos hidrosolubles, estables en solución y más activos en pH alcalino. Son inactivos en el ambiente de Ph ácido y el oxígeno bajo de los abscesos. (35)(97)

Poseen importante efecto Postantibiótico.

Son potencialmente Ototóxicos, Nefrotóxicos y Neurotóxicos. (98)



Estructura química

Son sustancias químicas que contienen amino azúcares ligados a un anillo de aminociclitol por intermedio de enlaces glucosídicos. Los amino azúcares, son la base química que confiere las diferentes características farmacocinéticas y farmacodinámicas a cada uno de sus componentes. Solo la Espectinomomicina es considerada un aminociclitol puro, porque carece de amino azúcares y de uniones glucosídicas. (35)(97)

De acuerdo a su origen se clasifican en:

Naturales: Gentamicina, Sisomicina, Paromomicina, Tobramicina, Neomicina, Estreptomomicina, Kanamicina.

Semisintéticos: Amikacina, Netilmicina, Espectinomomicina.

Mecanismo de Acción

Se fija a los receptores en la subunidad 30S del Ribosoma Bacteriano y ocasiona inhibición irreversible de la síntesis de proteína.

La actividad bactericida de los Aminoglucósidos es Concentración Dependiente, poco influida por el tamaño del inóculo bacteriano. (35)(97)

Efecto post antibiótico (EPA) entre 0,5 y 7 horas, que está en relación con la concentración del antibiótico y el tiempo de exposición.

Espectro Antimicrobiano

Flora Aerobia Gram Negativa. Son activos frente a Enterobacterias: Citrobacter, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Proteus mirabilis y vulgaris, Providencia rettgeri, Salmonella thypi, Serratia marcescens, Shigella, Yersinia enterocolitica y pestis, Aeromonas hydrophila, Chromobacterium violaceum, Plesiomonas shigelloides, Pasteurella multocida, Vibrio cholera. (35)(97)

No enterobacterias: Acinetobacter, Pseudomona auriginosa, H. Influenzae, Brucella, Moraxella catarrhalis, Francisella tularensis (Tularemia).⁽³⁵⁾⁽⁹⁶⁾

Flora Aerobia Gram positivas: útil para el *Staphylococcus aureus* sensible a la Meticilina, sensible a Oxacilina.

Es poco activa para *Streptococcus* y *Enterococcus faecalis*, *faecium*. Poseen moderada actividad para *Listeria monocytogenes*.

Para el *Streptococcus agalactiae* se asocia con Ampicilina más Gentamicina.⁽³⁵⁾⁽⁹⁷⁾

Para cepas de *Nocardia*, resulta útil asociarlas con una Sulfonamida por su acción sinergia.

La Tobramicina es ligeramente superior a la Gentamicina para la *Pseudomona*.

Estreptomina

Aislada a partir cepas de *Streptomyces griseus*, en la actualidad, se obtienen en tanques de fermentación con procesos de purificación subsiguientes. Fue el primer agente antituberculoso, actualmente forma parte de los esquemas antituberculosos, como fármaco de segunda línea.⁽³⁵⁾

Es una droga bactericida efectiva contra bacilos aeróbicos Gram negativos y *Micobacterias*.

El espectro abarca entre otros a: Brucella, Francisella tularensis, Yersinia pestis, Haemophilus ducreyi, Pseudomona mallei, Spirillum minor, Mycobacterium tuberculosis y Calymmatobacterium granulomatis.⁽³⁵⁾

Es resistente a la *Pseudomona auriginosa*, bacterias anaerobias, Rickettsias, y aerobios Gram positivos.

Debido a que sus reacciones adversas son evidentes, se lo ha ido abandonando progresivamente.

Presentación

Estreptomina. Frasco ampolla 1 gr.

Dosis adultos: 15 a 25 mg/kg/día, vía venosa o intramuscular.

Dosis niños: 20 a 30 mg/k/día, cada 12 horas, vía venosa.

Amikacina

Es un producto semisintético derivado y menos toxico que la Kanamicina, soluble en agua, de acción bactericida. Las modificaciones químicas protegen los grupos hidroxilos y aminos de la inactivación enzimática.

• Su espectro antimicrobiano lo ubica como el más amplio del grupo, por su baja resistencia a la degradación causada por la mayoría de las enzimas inactivantes. Constituye el más eficaz de los Aminoglucosidos para la *Pseudomona* y *Micobacterias atípicas* y *Nocardia*.⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Puede existir resistencia cruzada con otros Aminoglucósidos.

Farmacocinética. Absorción, por vía oral no se absorbe, salvo que exista enteropatía inflamatoria debido a su estructura polar altamente soluble en agua. **Distribución**, se encuentran niveles terapéuticos en hueso, corazón, vesícula biliar y tejido pulmonar, además de concentraciones significativas en orina, bilis, esputo, secreciones bronquiales y fluidos intersticial, pleural y sinovial, los niveles en líquido cefalorraquídeo van del 10% al 20% y pueden alcanzar el 50% en caso de meninges inflamadas. Los niveles en próstata son bajos. Atraviesa la barrera placentaria. Pico Sérico 25 mg/L. Volumen de distribución 0.25 L/K. **Fijación proteica** 10%. **Metabolismo** No. **Excreción** renal 90%. **Vida media** 2 a 3 horas.⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Presentación

Amikacina (Amikin) Ampollas 100, 500 mg. y 1 gramo.

Dosis adultos: 15 mg/K/día, vía intravenosa o intramuscular, cada 12 o 24 horas.

Dosis niños: 15 a 22.5 mg/K/día, vía intravenosa o intramuscular, cada 12 o 24 horas.

Dosis usual: 500 a 1000 mg. cada 12 o 24 horas.

Gentamicina

Se lo obtiene a partir de la *Micromonospora purpurea*.

Farmacocinética. Absorción, no se absorbe, por vía digestiva, salvo que exista enteropatía inflamatoria, debido a su estructura polar altamente soluble en agua. **Distribución**, se encuentran niveles terapéuticos en hueso, corazón, vesícula biliar y tejido pulmonar, además de concentraciones significativas en orina, bilis, esputo, secreciones bronquiales y fluidos intersticial, pleural y sinovial. Los niveles en líquido cefalorraquídeo y en próstata son bajos. Volumen de distribución 0.25 L/K. **Fijación proteica** 10%. **Metabolismo** No. **Excreción** renal 90%. **Vida media** 0.9 horas.⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Presentación

Gentamicina (Gentamax), ampollas 10, 20, 40, 80, 160, 240 mg. cremas, ungüento, gotas oftálmicas, perlas.

Dosis adultos; 3 a 5 mg/Kg/día, vía intravenosa o intramuscular, cada 12 o 24 horas.

Dosis en niños: 6 mg/K/día, vía intravenosa o intramuscular, cada 12 o 24 horas

Dosis usual: 160 mg a 320 mg, vía intravenosa o intramuscular, cada 12 o 24 horas.

Neomicina

Farmacocinética. Absorción, por ser una sustancia muy polar, se absorbe menos del 1% en el tracto gastrointestinal y se excreta casi totalmente por heces. Su aplicación terapéutica se limita primariamente a la administración oral y tópica para efectos antibacterianos locales. Se usa como adyuvante del tratamiento del coma hepático porque reduce el número de bacterias productoras de amonio. ⁽³⁵⁾

Presentación

Dosis adulta: para coma hepático de 4 a 8 gramos diarios, cada 6 horas, durante 5 a 6 días, por vía oral.

Niños: 50 a 100 mg/kg/día, cada 6 horas, vía oral.

Prematuros y lactantes: 10 a 50 mg/kg/día, cada 6 horas.

Plazomicina

Es un antibiótico Aminoglucósido de próxima generación derivado de la Sisomicina con designación de terapia innovadora por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA)

Hay ensayos clínicos para el tratamiento de infecciones recalcitrantes del torrente sanguíneo causadas por *Enterobacterias* y para infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis aguda.

Espectinomina

Es un antibiótico aminociclitol producido por *Streptomyces spectabilis*. Aunque no es un Aminoglucósido debido a que no contiene un amino azúcar ni enlace glucosídico, su mecanismo de acción es parecido, pues actúa sobre la subunidad 30S del ribosoma. ⁽³⁵⁾

Es activa contra diversas especies de bacterias Aerobias Gram negativos, sin embargo, su uso terapéutico en la actualidad es para la *Neisseria gonorrea* y *Haemophilus ducrey* en dosis única. Cerca del 10% de los gonococos son resistente a este producto. ⁽³⁵⁾

Farmacocinética. Absorción, no se absorbe por el tubo digestivo. **Distribución,** difunde mal por la saliva, por lo que no es útil en las gonococias faríngeas. Pico sérico 100 a 160 mg/L (2 a 4gr. vía intramuscular). **Fijación proteica** 10%. Volumen de distribución 0,2 L/Kg. **Metabolismo** No. **Eliminación** renal 90 %. **Vida media** 1 a 3 horas. ^{(30)(35) (36)}

En pocos casos se han observado Nefrotoxicidad y Anemia.

Presentación

Espectinomicina (Togamicyn) ampollas 2 gr.

Dosis: 2 gr., vía intramuscular, dosis única, en hombres.

2 gr., vía intramuscular, dosis diaria por dos días, en mujeres.

En las infecciones gonocócicas diseminadas, 2 gr., cada 12 horas, durante 3 días.

Dosificación de los Aminoglucósidos

La dosis y pauta de administración de los Aminoglucósidos se calcula de acuerdo al peso del paciente, la edad y su función renal. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Actualmente, existe la tendencia al uso de dosis diaria única, debido a la mayor efectividad antibacteriana aparente, por el efecto postantibiótico y a su efecto antibacteriano dependiente de la concentración y menor toxicidad ótica y renal. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

En los casos de Neutropenia y Endocarditis por *Enterococos*, la monodosis no está indicada. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Debe estudiarse la función renal determinando la concentración de creatinina sérica o el ritmo de aclaramiento de creatinina endógena.

En pacientes con insuficiencia renal demostrada por un aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min, no se recomienda la administración de la dosis total diaria en una sola administración, porque los pacientes quedan expuestos a altas concentraciones séricas. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Las dosis se pueden ajustar administrando la dosis convencional en tiempos prolongados o dosis reducidas en intervalos fijos. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Características Farmacocinéticas Atípicas de los Aminoglucósidos

Los Aminoglucósidos no penetran en el tejido adiposo por lo que en pacientes obesos debe ajustarse la dosis según peso ideal. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Los neonatos necesitan mayor dosis por presentar aumento del espacio intracelular, generalmente se requiere un incremento del 35% de la dosis habitual.

En pacientes edematosos (ascitis, insuficiencia cardiaca congestiva) debe incrementarse la dosis inicial. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

En pacientes quemados, hay que ampliar la dosis para compensar las pérdidas de agua por la piel. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Cuando existe alza térmica persistente, la dosis debe aumentarse, porque la depuración del medicamento se incrementa en forma significativa al aumentar el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

No administrar por vía intramuscular en pacientes en shock, porque se absorben de forma errática a partir de tejidos hipoperfundidos. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Mecanismos de Resistencia

Modificación enzimática de la molécula. Es el mecanismo más frecuente por la existencia de enzimas (adenilasas, acetilasas, fosforilasas) que alteran químicamente a los extremos amino y/o hidroxilo de los aminoglucósidos. La Amikacina, es el más resistente del grupo a la inactivación de la mayoría de las enzimas. ⁽³⁵⁾

Alteración de los Sistemas de Transporte. La disminución de la permeabilidad celular, no permite que la droga penetre dentro de la célula. Las bacterias anaeróbicas son resistentes debido a la ausencia del sistema de transporte activo dependiente de oxígeno, necesario para dicha penetración. También se ha descrito este mecanismo para la *Pseudomona aeruginosa*. ⁽³⁵⁾

La administración conjunta de Penicilina parece aumentar la penetración de los Aminoglucósidos dentro de las células (sinergismo). ⁽³⁵⁾

Eflujo o “salida” del Fármaco. Este mecanismo implica la existencia de una bomba que expulsa los Aminoglucósidos del interior de la célula. ⁽³⁵⁾

Mutación Ribosomal. (Modificación del sitio activo) Se altera los puntos de unión con el ribosoma bacteriano (receptor en la subunidad ribosómica 30S como resultado de una mutación cromosómica). ⁽³⁵⁾

Reacciones Adversas

Reacciones de hipersensibilidad. Es poco frecuente con las preparaciones de uso parenteral, pero en pacientes que reciben preparaciones tópicas de Neomicina, más del 8% desarrollan rash cutáneo. ⁽³⁵⁾

Neurotóxicos

- -Bloqueo Neuromuscular. Se origina porque hay inhibición de la liberación presináptica de acetilcolina y un bloqueo de los sitios receptores pos- sinápticos de acetilcolina, que origina parálisis respiratoria. ^{(35) (36)}
- -Disfunción del Nervio Óptico. En particular la Estreptomina.
- **Ototóxicidad.** Aparece del 0.5 a 3.0%, la toxicidad es dosis-dependiente, con frecuencia irreversible, se manifiesta en dos formas: ^{(35) (36)}
- -Daño Coclear, hay pérdida auditiva, a veces precedida de tinnitus, la afección es bilateral. La Neomicina es el más tóxico para la cóclea.
- -Daño Vestibular, hay pérdida del equilibrio, ataxia, náuseas, vómitos, nistagmo. Se observa con mayor frecuencia con la Estreptomina.

En tratamiento prolongado (más de 14 días) deberá realizarse un audiograma basal y semanal.

Nefrótico. Aparece del 5 a 20%, y se manifiesta como insuficiencia renal aguda no oligúrica, reversible en la mayor parte de los casos, puede ocurrir varios días después de iniciar el tratamiento y la gravedad aumenta con rapidez. Siempre que se administre Aminoglucósidos, primordialmente cuando se use la vía intravenosa, habrá que vigilar estrechamente la función renal del paciente. ^{(35) (99)}

En un principio, el estudio del sedimento urinario puede dar información importante ya que la identificación de fosfolipiduria es un marcador inicial de Nefrotóxicidad. Otros elementos que se encuentran en el sedimento son enzimas lisosomales beta-2-microglobulina y de cilindros en la orina, glucosuria. Pérdida por la orina de K, Mg y Ca. ⁽³⁵⁾
⁽³⁶⁾

La infusión continua origina mayor toxicidad que la administración intermitente y esta última más que la de la dosis diaria total en una sola vez.

Otros, eosinofilia, anemia, hipotensión, hipomagnesemia, parestesia, artralgia.

No ocasiona colitis pseudomembranosa tal vez porque no altera la flora anaerobia normal.

Interacciones

Los Aminoglucósidos no deben ser mezclados en la misma solución con Betalactámicos para su administración por que disminuye la actividad antibacteriana de ambos compuestos. ⁽³⁵⁾⁽³⁵⁾

Se ha descrito efecto sinérgico para *Stafilococcus*, *Streptococcus* y *enterococcus* cuando se los combina con Betalactámicos, Vancomicina, Fosfomicina. ^{(35) (35)}

La Heparina inactiva a los Aminoglucósidos.

La Neomicina, Kanamicina por vía oral puede reducir la producción de vitamina K por parte de las bacterias intestinales. ^{(35) (35)}

Se puede combinar con otros antibióticos antipseudomonas: Ticarcilina, Carbenicilina, Mezlocilina, Piperacilina. ⁽³⁵⁾⁽³⁵⁾

Se puede asociar con Cefalosporinas para tratamiento empírico en inmunodeprimidos.

La Neomicina por vía oral es capaz de disminuir la absorción de los Glucósidos Cardiotónicos y la Penicilina V. ⁽³⁵⁾

Pueden causar parálisis respiratoria Curariforme, asociado con relajantes musculares. ⁽³⁵⁾

La Neomicina no debe utilizarse por vía sistémica.

La administración conjunta con Acido Etacrínico, Furosemida o Manitol, aumenta el peligro de ototoxicidad y nefrotóxicidad.

No asociar con Polimixinas B, Anfotericina B, Cefaloridina, Aines, Cisplatino, porque aumenta el riesgo de Nefrotoxicidad,

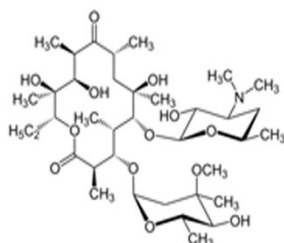
No debe asociar con otros bloqueadores de la transmisión neuromuscular: Succinilcolina, D-tubocuranina, Galamina, Ciclopropano, Halotano y Metoxifluorano, pues potencian los efectos tóxicos.

La administración oral de la Neomicina, puede interferir con la absorción de glucosa, sodio y vitamina B12.

Puede aumentar el efecto anticoagulante de los dicumarínicos por alteración de la flora intestinal que sintetiza la vitamina K y la mala absorción de esta última. (35)

Macrólidos

Son obtenidos a partir del hongo *Streptomyces* de la tierra reunida en el archipiélago Filipino. Son una amplia familia de antibióticos naturales y semisintéticos. (100) (101)



Estructura química

La sustitución del azúcar neutro (Cladinosna) en posición 3 de los Macrolidos con anillo de 14 átomos, por un grupo Cetónico, ha dado origen a una nueva familia de antimicrobianos denominados Cetolidos, cuyo único representante es la Telitromicina.

Los Macrólidos de Segunda Generación son derivados semisintéticos de la Eritromicina: Azalidos (Azitromicina), Cetólidos (Telitromicina), Claritromicina, Diritromicina y Roxitromicina con lo cual se ha logrado: (100,101)

- Mejorar el espectro antibacteriano de la Eritromicina.
- Mejorar la absorción oral al obtener productos más estables en medio ácido.
- Prolongar la semivida y por lo tanto, aumentar el intervalo entre dosis.
- Disminuir los efectos adversos especialmente de tipo gastrointestinal,
- Reducir las interacciones farmacológicas.

Los Macrólidos se caracterizan por requerir 2 a 4 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) para conseguir la concentración mínima bactericida (CMB) y que esta concentración debe mantenerse durante el tiempo suficiente, puesto que el efecto bactericida es Tiempo - Dependiente. A concentraciones subinhibitorias se mantiene el

efecto antibacteriano (efecto postantibiotico) durante un espacio de tiempo que es variable para los diferentes Macrólidos. ⁽¹⁰⁰⁾ ⁽¹⁰¹⁾ ⁽¹⁰²⁾

Por su estructura química, se dividen en cuatro grupos:

Grupo de 14 Átomos en el anillo Lactónico: Eritromicina, Claritromicina, Diritromicina, Roxitromicina, Fluritromiocina.

Grupo de 15 Átomos en el anillo Lactónico: Azitromicina (Azalidos) Grupo de 16 Átomos en el Anillo Lactónico: Espiramicina, Josamicina, Midecamicina, Rokitamycin.

Cetólidos: Telitromicina

Mecanismo de Acción

Son bacteriostáticos, se liga de forma reversible al sitio P en la subunidad 50 S de los Ribosomas con lo cual impide el proceso de translocación (movimiento del ribosoma a lo largo del RNAm) y así interrumpe la formación de las proteínas esenciales para las funciones vitales de la bacteria. ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾

El Cloranfenicol, Clindamicina y Macrólidos actúan en el mismo receptor (50 S) por lo que no se recomienda estas asociaciones. ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾

La afinidad de la Telitromicina por el ribosoma es 10 veces mayor que la Eritromicina y 6 veces superior a la de la Claritromicina. ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾

Los Macrólidos pueden ser bacteriostáticos o bactericidas, lo que depende de la especie bacteriana sobre la que actúen, del tamaño del inóculo, de la fase de crecimiento de las bacterias y de la concentración que alcance el antibiótico en el lugar de la infección. ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾

Actividad Antimicrobiana

Los Macrólidos poseen amplio espectro frente a la gran mayoría de bacterias aerobias Gram positivas, algunas Gram negativas, gérmenes intracelulares, anaerobios. ⁽¹⁰²⁾

Aerobios Gram positivos

Para el *Streptococcus Neumoniae*, *Viridians*, Piógeno (Beta Hemolítico Grupo A). El 50 % de los *Streptococcus* del grupo D (Enterococos) son resistentes.

Staphylococcus, su actividad es variable, sin embargo, ningún Macrólidos es activo sobre el *Staphylococcus* metilino resistente.

Bacillus anthracis

Rhodococcus equi, *Leuconostoc* y *Pediococcus*

Aerobios Gram negativos

Neisseria meningitidis y *gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducrey*, *Vibrio cholerae*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*,

Gardenella vaginalis, Actinomicetos, Listeria, Corynebacterium diphtheriae, Helicobacter pylori. ^{(30) (35) (36)}

Microorganismos Intracelulares, la alta concentración intracelular en función de su liposolubilidad favorece su concentración dentro de la célula de: Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Borrelia burgdorferi, Coxiella burnetii. ^{(30) (35) (36)}

Algunos Protozoos son moderadamente Sensibles: *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* y *plasmodium*, *Ureaplasma*. ^{(30) (35) (36)}

Espiroquetas: Treponema Pallidum.

Anaerobios: Clostridium perfringens, Porphyromonas, Prevotella, Propionibacterium acnés, Peptoestreptococcus, Lactobacillus. ⁽³⁰⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

Son de primera elección: Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Bordetella pertussis (Tosferina), Difteria (Corynebacterium diphtheriae) y Gastroenteritis por Campylobacter jejuni. ^{(30) (35) (36)}

Se utilizan como alternativa a las Tetraciclinas en infecciones por *Chlamydia trachomatis*.

La concentración que alcanzan algunos Macrólidos en el tejido cerebral puede ser mayor que en líquido cefalorraquídeo, lo que explica su utilidad en la Toxoplasmosis cerebral asociado a la Pirimetamina. ^{(30) (35) (36)}

Asociada a la Rifampicina resulta muy útil para el *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium avium*.

Asociada a la Ampicilina es muy útil en el tratamiento de *Nocardia*. Asociada con Amoxicilina o Metronidazol es útil para el *Helicobacter pylori*. ^{(30) (35) (36)}

Otras Acciones Farmacológicas

Efecto Gastrocinético. La Eritromicina y los Macrólidos de 14 átomos estimulan la motilidad intestinal al actuar sobre la Motilina.

Efectos Antiinflamatorios. La Eritromicina causa disminución, en la producción del factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF) y en la producción de interleucina 6 (IL-6) inducidas por *S. pneumoniae*, dependiente de la dosis. Al reducir la inflamación, pueden mejorar el desenlace de una neumonía bacteriana. ⁽¹⁰¹⁾

Efectos Antitumorales. Existen datos de que la Claritromicina prolonga la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón no reseccable de células no pequeñas, e inhibe la angiogenesis tumoral, el crecimiento y las metástasis de melanocitos de ratón. ⁽¹⁰¹⁾

Acciones Cardiovasculares. Se descubrió vínculo entre Cardiopatía Coronaria y la presencia de *Chlamydia pneumoniae*. Se plantea que la terapia antibacteriana podría

atenuar el progreso de la aterosclerosis y que al eliminar el microorganismo tenga un impacto en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. ⁽¹⁰¹⁾

Eritromicina

Fue el primer Macrólidos descubierto a partir cepa del *Streptomyces erytherus*.

Farmacocinética. Absorción, se absorbe en el tracto gastrointestinal, aunque es destruida por el jugo gástrico. La presencia de alimentos suele disminuir su absorción por que intensifica la acidez del estómago. Biodisponibilidad 30%. La forma de Estolato de Eritromicina es la más resistente a la destrucción por el ácido. **Distribución**, se distribuyen adecuadamente en los distintos tejidos, órganos y fagocitos, con excepción del sistema nervioso central. Atraviesan la barrera placentaria y actúan sobre el feto. Volumen de Distribución 0.72 L/Kg. Pico Sérico 1.5 mg / L (0.5 gr. VO). Fijación Proteica 40 a 90%. **Metabolismo** hepático 80%. **Excreción** biliar y renal 5%. Vida Media 1.5 a 2 horas. Por vía venosa se la utiliza en forma de Guceptato o Lactobionato. ^{(28) (29) (34) (103)}

Presentación

Esterato de Eritromicina (Eriecu) tabletas 250 mg y 500 mg. Suspensión 125 y 250 mg/5ml.

Dosis adultos: 30 a 50 mg /Kg /día, cada 6 horas, vía oral.

Dosis en niños: 40 mg, /Kg /día, cada 6 horas, vía oral.

Dosis usual: 500 mg, cada 6 horas.

Clarithromicina

Es un derivado de la Eritromicina por adición de un grupo metilo. Es el más activa frente al *Helicobacter Piloni*.

Farmacocinética. Absorción, se absorbe en el tracto gastrointestinal, independiente de la presencia de alimentos, es más estable en medio ácido. **Biodisponibilidad** 60%. **Distribución**, tiene mayor concentración en los tejidos que la Eritromicina, pero menor que la Azitromicina. Penetra bien en los macrófagos, por lo que puede ser efectivamente transportada a los sitios de la infección. Durante el proceso de fagocitosis por los leucocitos polimorfonucleares, se liberan grandes concentraciones de la Claritromicina. Volumen de Distribución 3.5 L/Kg. Pico Sérico 1 a 1.5 mg/L (0.5 gr. VO). **Fijación Proteica** 70%. **Metabolismo** hepático por el sistema enzimático citocromo P450 80%. **Excreción** renal 30%. **Vida media** prolongada 4.5 horas, lo que permite su dosificación 2 veces al día. **Efecto Postantibiótico** 3 veces más que la Eritromicina. ^{(30) (35) (36) (103)}

Presentación

Clarithromicina (Klaricid) Tabletas 250 y 500 mg. Suspensión 125 y 250 mg/5ml. Gotas 50 mg/1ml, ampollas 500 mg.

Dosis adultos: 15 a 20 mg/Kg de peso/día, cada 12 horas, vía oral y vía venosa.

Dosis niños: 15 a 30 mg/Kg de peso/día, cada 12 horas, vía oral.

Dosis usual: 500 mg, cada 12 horas, vía oral.

La forma venosa se administra en 60 minutos, no debe administrarse en bolo ni por vía intramuscular.

Azitromicina

Es un derivado de la Eritromicina por adición de un nitrógeno metilado. Tiene 15 átomos en su estructura y se clasifica como un Azalido.

Farmacocinética. Absorción, se absorbe por el tubo digestivo. **Biodisponibilidad** 40% a 50%. **Distribución**, los niveles en los macrófagos y polimorfonucleares pulmonares, tejido de las amígdalas, tejidos genitales o pélvicos permanecen elevados por periodos largos. También muestra alta penetración intracelular y se concentra en los fibroblastos y fagocitos, sin embargo, la concentración en el sistema nervioso central es baja. Pico Sérico 0.4 mg / L (0.5 gr. VO). **Fijación Proteica** 10 a 50%. Volumen de distribución amplia 23 L/k. **Metabolismo** no. **Excreción** biliar y renal 6%. **Vida media** 2 a 4 días. (30) (35) (36) (103)(104)

Es utilizada en la prevención de la *criptosporidiasis* del inmunodeprimido

Se suele usar en la profilaxis frente a *Micobacterias avium* 1200 mg cada semana y en tratamiento en pacientes con VIH 500 mg cada día.

Presentación

Azitromicina (Treex) Tabletas 500 mg y 1 gr. Suspensión de 200 mg/5ml.

Dosis adultos: 8 a 13 mg/kg de peso/día, vía oral

Dosis niños: 10 mg/kg de peso/día, vía oral

Dosis usual: 500 mg a 1 gr, cada día, vía oral.

Telitromicina

Derivado semisintético de la Eritromicina. Constituye una nueva clase de antimicrobianos, relacionado química y funcionalmente con los Macrólidos, las Lincosamidas y las Estreptograminas.

La diferencia básica en la estructura de los Cetolidos y los Macrolidos está dada por la presencia de un grupo Cetónico en la posición 3 del anillo Lactónico, lo cual aparte de

conferirle mayor estabilidad en medio ácido, contribuye a menor riesgo de resistencia. (30)
(35) (36) (103)(104)

Farmacocinética. Absorción, se absorbe adecuadamente por vía digestiva. **Biodisponibilidad** 60%. **Distribución**, se acumula en la mucosa bronquial, en el líquido de la capa epitelial y en los macrófagos alveolares alcanzando en estos sitios concentraciones que exceden la concentración mínima inhibitoria (MIC) necesaria para la eliminación de la mayoría de los patógenos. La concentración en leucocitos excede la concentración plasmática y es eliminada más lentamente de las células blancas sanguíneas que del plasma. Pico máximo entre 1 y 2,5 horas. **Fijación proteica** 60% a 70%. Metabolismo hepático 70% (citocromo P 450 3A4 y CYP 450). **Excreción**, el 7% es excretada por las heces, el 13% por el riñón. **Vida media** de 9.8 horas. (30) (35) (36) (103)

Actividad Antibacteriana

Es particularmente más activo frente a *Streptococcus pneumoniae*, otros estreptococcus y *Staphylococcus aureus* resistente a los Macrólidos convencionales, por lo que se ha propuesto como tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, sin embargo, su potencial hepatotoxicidad grave ha obligado a desaconsejar su uso como primera opción.
(30) (35) (36) (103)

Gérmenes intracelulares (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, Legionellas, *Bartonella henselae*, *Ureaplasma*, *Rhodococcus equi*). También es activa contra bacterias Gram negativas que producen infecciones en el tracto respiratorio (*M. Catarrhalis*, *H. Influenzae*) y su actividad no se ve afectada por la producción de β -lactamasas, *Campylobacter*, *Micobacterias*, *Pneumocytis jiroveci*. (30)(35)(36) (103)

Tiene alguna actividad para anaerobios excepto el *Bacteroides fragilis*. **Protozoos:** *Toxoplasma*. (30) (35) (36) (103)

Presentación

Telitromicina (Ketek) tabletas de 400 mg.

Dosis adultos: 6 mg/kg de peso/día, vía oral.

Dosis usual: 400 mg, cada día por vía oral.

Reacciones Adversas

La Eritromicina y los Macrólidos de 14 átomos estimulan la motilidad intestinal al actuar sobre la motilina, provocando náusea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, diarrea.
(30)(35)(36) (103)

Hipersensibilidad cutánea, eosinofilia, dolor articular.

La Eritromicina puede provocar hepatitis colestásica, especialmente en el embarazo.

Hepatotóxicos poco frecuentes.

Las reacciones Ototóxicas están en relación con el uso endovenoso y en dosis altas. ⁽³⁰⁾
⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾ ⁽¹⁰³⁾

Alargamiento del intervalo OT.

La administración de Eritromicina en las primeras dos semanas de vida se le socia con estenosis pilórica hipertrofia infantil.

Interacciones

Los Macrólidos de 14 y 15 átomos aumentan la concentración sérica de la Metilprednisolona, Carbamacepina, Teofilina, Fenitoina, Warfarina, Ciclosporina, Colchicina, Bromocriptina, Digoxina, Alfentanilo, Ácido Valproico, Terfenadina, Astemizol, Triazolam, Midazolam y Disopiramida.

Disminuye la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Los niveles sanguíneos de Claritromicina disminuyen por efecto de la Rifampicina, y ocasionalmente se ha informado ictericia con esta asociación. Aumentan la toxicidad de los alcaloides de la Ergotamina. ⁽³⁰⁾ ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾ ⁽¹⁰³⁾

Los Macrólidos interactúan principalmente con los alcaloides del Cornezuelo del centeno, esta asociación puede precipitar episodios isquémicos de las extremidades. ⁽³⁰⁾ ⁽³⁵⁾
⁽³⁶⁾ ⁽¹⁰³⁾ ⁽¹⁰⁴⁾

La asociación de Macrólidos con Carbamazepina puede inducir el Síndrome Cerebeloso.

La asociación Eritromicina o Josamicina y Ciclosporina aumenta los niveles creatinina.

Tienen antagonismo competitivo con otras drogas que pugnan con un sitio similar de fijación en el ribosoma como son las Lincosamidas y el Cloranfenicol por su acción común a nivel de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. ⁽³⁰⁾ ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾ ⁽¹⁰³⁾ ⁽¹⁰⁴⁾

La Telitromicina puede causar exacerbación de la Miastemia Grave

El uso concomitante de Claritromicina con Cisaprida, Terfenadina o Astemizol puede provocar arritmias cardiacas, prolongación del espacio QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y Torsa de Pointes. ⁽³⁰⁾ ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾ ⁽¹⁰³⁾ ⁽¹⁰⁴⁾

La coadministración con Rifampina, un inductor potente de CYP, disminuye las concentraciones de suero de Telitromicina un 80%.

Mecanismos de Resistencia

Resistencia Intrínseca. Es un mecanismo natural de las enterobacterias mediante el cual el fármaco no puede atravesar la membrana externa de la Pared Bacteriana, debido a un defecto de permeabilidad. ⁽¹⁰⁰⁾ ⁽¹⁰¹⁾

Modificación del ARN Ribosomal. Se halla mediado por Plásmidos y Cromosómica que codifican una metilasa que modifica el ARN ribosomal (50S), alterando la afinidad por el antibiótico. ⁽¹⁰⁰⁾ ⁽¹⁰¹⁾

Bomba de Eflujo. Se desarrolla a través de una bomba que expulsa activamente al antibiótico del interior bacteriano. Este mecanismo es específico para los Macrólidos de 14 y 15 átomos. ⁽¹⁰⁰⁾ ⁽¹⁰¹⁾

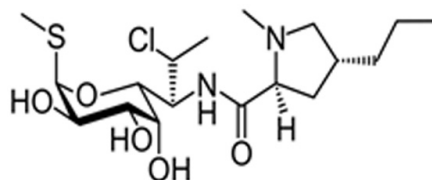
Inactivación Enzimática. Se ha planteado que las enterobacterias producen enzimas como las esterazas y fosforilasas que pueden hidrolizar el anillo Lactónico de los Macrólidos de 14 átomos, pero no los de 16 átomos. ⁽¹⁰⁰⁾ ⁽¹⁰¹⁾

Lincosamidas

Se las obtiene a partir del *Streptomyces lincolnensis*. Hay dos: Lincomicina y Clindamicina.

Clindamicina

Es producida por el *Streptomyces lincolnensis*. Su acción es predominante bacteriostática, aunque a dosis elevadas puede ser bactericida frente a organismos altamente sensibles *Stafilococcus* y *Bacteroides*. Debe destacarse que su mayor actividad es frente a anaerobios (*especies de Bacteroides, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Peptococcus, Clostridium*). ⁽¹⁰³⁾ ⁽¹⁰⁵⁾



Estructura Química

Es el derivado 7-cloro-7-desoxi de la Lincomicina, contienen un aminoácido unido a un amino azúcar, es 2 a 4 veces más potente que la Lincomicina.

Farmacocinética. Absorción, por vía oral se lo administra en forma de palmitato como un pro fármaco inactivo, se hidroliza rápidamente in vivo a Clindamicina, y alcanza niveles plasmáticos máximos en 1 hora. Biodisponibilidad 90%. **Distribución**, se distribuye ampliamente y con rapidez a los fluidos y tejidos orgánicos, incluye el tejido óseo, líquidos sinovial, pleural, peritoneal, y cavidades abscedadas, pero no alcanza el líquido cefalorraquídeo en concentraciones significativas, ni siquiera en presencia de meninges inflamadas, sin embargo, estas concentraciones bastan para tratar la Toxoplasmosis cerebral. Difunde a través de la placenta. Se acumula en leucocitos y macrófagos. **Fijación**

Proteica 60 a 95 %. **Metabolismo** hepático. **Excreción biliar** 90%, Renal 10%, y también se excreta por la leche materna. Vida media 2.9 horas. ^{(30) (35) (105)}

Mecanismo de Acción

Actúa inhibiendo la síntesis proteica bacteriana al unirse a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, lo que impiden la iniciación de la cadena peptídica por acción de la peptidil-transferasa. Ejerce efecto Postantibiótico duradero, contra algunas bacterias susceptibles. ^{(30) (35) (105)}

Actividad Antimicrobiana

Es activa para casi todos los Anaerobios, Aerobios Gram Positivos y algunos Protozoarios. ^{(30) (35) (105)}

Anaerobios

Cocos Gram positivos: Peptostreptococcus, Peptococcusniger.

Bacilos Gram positivos: Actinomyces, Propionibacterium, Eubacterium, Clostridium perfringens y Clostridium tetani (otras especies de Clostridium como C. sporogenes y C. tertium son resistentes). ^{(30) (35) (105)}

Bacilos Gram negativos: Bacteroides (fragilis y melaninogenicus), Veillonella, Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium, Bifidobacterium. El 20 % del Bacteroides fragilis es resistente. ^{(30) (35) (105)}

Aerobios

Cocos Gram positivos: Streptococcus beta hemolitico del grupo A (S. Pyogenes), Streptococcus (Agalactiae), Streptococcus C y G, Streptococcus Bovis, S. Pneumoniae, S. Viridans (Alfa Hemolitico), Staphylococcus aureus. ^{(30) (35) (105)}

No tiene actividad para el *Enterococcus*.

Bacilos gram positivos: Corynebacterium spp, Diphtheriae, Nocardia, Actinomyces, Bacillus anthracis.

Bacilos Gram Negativo: Campylobacter fetus, Haemophilus influenzae, algunas cepas de Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae. Protozoarios. ^{(30) (35) (105)}

Asociado con Pirimetamina es activos contra algunos protozoarios patógenos como *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum* y *vivax*, *Babesia*. ^{(30) (35) (105)}

Otros Microorganismos: P. jiroveci, Leptospira spp, Chlamydia, Mycoplasma pneumoniae. ^{(30) (35) (105)}

También es útil para el tratamiento de neumonía por aspiración y los abscesos pulmonares. ⁽³⁵⁾

En combinación con la quinina es útil para la *Babesiosis*. ⁽³⁵⁾

En combinación con la primaquina sirve para el tratamiento de *Pneumocitis jiroveci*. ⁽³⁰⁾
⁽³⁵⁾ ⁽¹⁰⁵⁾

Reacciones Adversas

La inyección intravenosa rápida produce hipotensión y colapso cardiovascular, por lo que debe administrarse en infusión de 20 a 60 minutos, también puede ocasionar tromboflebitis. ⁽¹⁰⁵⁾⁽¹⁰⁶⁾

Reacciones de hipersensibilidad, la incidencia es baja y de escasa gravedad (erupción cutánea, urticaria y a veces fiebre) aunque en ocasiones se han observado eritema multiforme exudativo (síndrome de Stevens-Johnson) y reacciones anafilactoides. ⁽¹⁰⁵⁾

Alteraciones hematológicas, agranulocitosis y trombocitopenia transitoria. Neuromusculares, posee propiedades de bloqueo neuromuscular incluso puede desencadenar apnea por lo que puede potenciar la acción de otros agentes con propiedades similares. ⁽¹⁰⁵⁾⁽¹⁰⁶⁾

Alteraciones hepatobiliares. Se ha descrito ictericia y anormalidades en las pruebas de función hepática. ⁽¹⁰⁵⁾

Reacciones locales: Dolor, induración y absceso estéril después de la inyección intramuscular. ⁽¹⁰⁵⁾⁽¹⁰⁶⁾

Alteraciones renales: Se han observado algunos casos de azotemia, oliguria y/o proteinuria.

La Solución de Clindamicina por contener Alcohol Bencílico, puede provocar el "Síndrome de Sofocación" fatal en infantes prematuros.

Efectos gastrointestinales: Diarrea, flatulencia y gusto metálico y esofagitis.

Colitis Pseudomembranosa (Colitis asociada con Antibióticos). Es un estado crítico del colon que produce la muerte de los tejidos locales (necrosis). Es la complicación más grave e incluso mortal. Este cuadro, producido por el *Clostridium difficile*, asociado tradicionalmente al tratamiento con Clindamicina, pero se sabe que puede aparecer, como toda sobreinfección, durante el tratamiento con otros antibióticos y aunque afecta a pacientes de cualquier edad, es más frecuente en mujeres de edad avanzada. La incidencia, según algunos datos, es del 0,01-10 % y los síntomas pueden surgir durante la administración, a veces a muy corto plazo e incluso 4 a 6 semanas de haber concluido el tratamiento antimicrobiano. ^{105,106}

El *Clostridium difficile* que normalmente está presente en el intestino del 10% de la población, sin embargo, crece excesivamente con la ingestión de antibiótico y liberan una potente toxina responsable de los síntomas. La mucosa del colon se desgasta y produce hemorragia, diarrea abundante, sanguinolenta, con moco y membranas, dolor abdominal tipo cólico, fiebre, náusea, astenia, cuyo progreso, puede evolucionar a megacolon tóxico, peritonitis, shock y muerte. ⁽¹⁰⁵⁾⁽¹⁰⁶⁾

La regla de oro para el diagnóstico es el estímulo de citotoxina de las heces para la toxina B, sin embargo, los resultados de la prueba pueden tomar entre 1 y 3 días.

El tratamiento consiste en suspender el antibiótico (Clindamicina), Hidratación, Metronidazol (250 a 500 mg. 4 veces al día por 10 días) o Vancomicina (125 mg. 4 veces al día por 10 días). Resinas (Colestiramina o, Colestipol). ⁽¹⁰⁵⁾⁽¹⁰⁶⁾

Resistencia Bacteriana

La resistencia a la Clindamicina ocurre por mecanismos similares a los descritos para la Eritromicina.

Presentación

Clorhidrato de Clindamicina (Dalacin C) capsulas 300 mg. Fosfato de Clindamicina (Dalacin) ampollas 600 mg/4 ml. Loción tópica (Dalacin T). **Crema vaginal** (Dalacin al 2%)

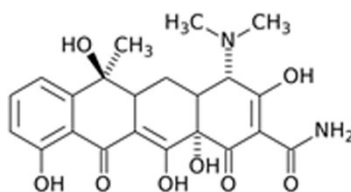
Dosis adultos: 15 a 20 mg/kg de peso/día, cada 8 horas, vía oral y 30 a 50 mg/kg de peso/día, cada/8 horas, vía venosa.

Dosis niños: 10 a 30 mg/k/día, vía oral, intramuscular o intravenosa, cada 6 u 8 horas.

Tetraciclinas

Son un grupo de fármacos con estructura química básica, difieren en sus propiedades farmacológicas, mantienen un espectro antimicrobiano similar y resistencia cruzada amplia a todas las Tetraciclina, con excepción de la Minociclina y Tigecilina. ⁽¹⁰⁷⁾

Las Tetraciclinas naturales, son obtenidas a partir de cepas de *Streptomyces aureofaciens* y las actuales se las obtiene en forma semisintética. Poseen amplio espectro en su actividad antimicrobiana. Presentan fluorescencia a la luz ultravioleta y tienen la capacidad de quelar metales di o trivalentes, como el calcio, manganeso o magnesio. ⁽¹⁰⁷⁾



Estructura Química

Se estructuran sobre la base de un núcleo tetracíclico compuesto de cuatro anillos de benceno, de donde a partir de sustituciones de sus radicales R5, R6 y R7, derivan las otras tetraciclinas.

Clasificación por Mac Gowan y Agwuh. ⁽¹⁰⁷⁾

Tetraciclinas de Primera Generación. Son los agentes viejos, que farmacocinéticamente se caracterizan por su reducida absorción y químicamente son menos lipofílicos. Pertenecen a este grupo: Clortetraciclina, Oxitetraciclina, Tetraciclina, Demeclociclina, Limeciclina, Rolitetraciclina. ⁽¹⁰⁷⁾

Tetraciclinas de Segunda Generación. Son moléculas con mejor absorción, de 3 a 5 veces más lipofílicas que las anteriores. Pertenecen a este grupo: Doxiciclina, Minociclina. ⁽¹⁰⁷⁾

Tetraciclinas de Tercera Generación. Incluye la Tigeciclina y también agentes en desarrollo, las Aminometilciclinas.

Mecanismo de Acción

Son drogas bacteriostáticas, a altas dosis pueden ser bactericidas. Actúan a nivel del Ribosoma bacteriano, interfiriendo con la síntesis proteica, que las cumple en dos etapas:

Ingreso a la célula bacteriana, mediante mecanismo de difusión pasiva y activa. La difusión pasiva ocurre a través de poros hidrofílicos ubicados en la membrana externa de las bacterias Gram negativas. La difusión activa ocurre a través de una bomba de membrana que requiere energía. ⁽¹⁰⁷⁾

Algunas Tetraciclinas (Doxiciclina, Minociclina) ingresan con mayor facilidad al citoplasma, debido a su naturaleza Lipofílicas. ⁽¹⁰⁷⁾

Una vez en el citoplasma, la droga, se une al sitio 30S del Ribosoma bacteriano e impide la unión del ARN al sitio receptor del ribosoma, inhibiendo así la síntesis de proteínas. ⁽¹⁰⁷⁾

Actividad Antimicrobiana

Son antibióticos de amplio espectro, sin embargo, la elevada resistencia bacteriana generada ha disminuido su actividad, fundamentalmente las de primera generación. Atacan a bacterias aerobias Gram positivas y Gram negativas, anaeróbicas, hongos y parásitos. ⁽¹⁰⁷⁾

Son de primera elección (alta sensibilidad): Brucella, Yersinia pestis, Microorganismos atípicos (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia y pneumoniae), Chlamydia trachomatis Vibrio cholerae (Colera), Micobacterium marinum, Borrelia recurrentis, Pseudomonas pseudomallei, Rickettsia, Ureaplasma urealyticum, Propionibacterium acné, Leptospira, enfermedad de Lyme (Borrelia burgdorferi transmitida por las garrapatas) infecciones por

P multocida. Fiebre manchada de las montañas rocosas (*Rickettsia rickettsii*), psitacosis, acinetobacter. También puede ser útil para la profilaxis de la malaria. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽¹⁰⁷⁾

Elección Alternativa: *Neisseria meningitidis* y gonorrea, *Bacillus anthracis*, *Bordetella pertusis*, *Lysteria*, monocitogenes, *Fusobacterium*, *Clostridium tetani*, *Escherichia coli*, *Treponema pallidum*, Shiguella, *Actinomyces israeli*, *Haemophilus ducreyi*, *Neisseria asteriodes*, *Pasteurella multocida*, *Francisella tularensis*, *Legionella pneumophila*, *Campylobacter*, *Streptococcus*, *Stafilococcus*, *Helicobacter pylori*. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽¹⁰⁷⁾

Además, tienen actividad frente a los protozoos *Balantidium coli*, *Entamoeba histolytica*, *Dientamoeba fragilis* y *Plasmodium falciparum* (algunas cepas). Carecen de Actividad para la *Pseudomona*. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽¹⁰⁷⁾

Administrado conjuntamente con Aminoglucocidos es útil para el tratamiento de *Brucelosis*.

Tetraciclina

Se la obtiene de la Clortetraciclina por deshalogenación.

Farmacocinética. Absorción, su absorción por el intestino es siempre incompleta y puede estar perturbada por la presencia de sustancias alcalinas y agentes quelantes y sobre todo productos lácteos y sales de aluminio, calcio, magnesio y hierro. Biodisponibilidad 80%. Distribución, se distribuyen por todos los tejidos, especialmente en el tejido óseo, atraviesan la barrera placentaria, pero no la hematoencefálica. Al poseer circulación enterohepática da lugar a elevadas concentraciones. Pico Sérico 1 a 3 horas. Fijación proteica 20-65 %. Metabolismo hepático. Excreción renal, se excretan por la leche materna. Vida media 6 a 8 horas. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽¹⁰⁷⁾

Presentación

Tetraciclina (Tetrex) capsulas 250 y 500 mg.

Dosis: 30 mg/k/día, cada 6 horas.

Dosis usual: 500 mg, cada 6 horas.

Minociclina

Es un miembro del grupo de antibióticos de amplio espectro de las Tetraciclinas. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽¹⁰⁷⁾⁽¹⁰⁸⁾

Como resultado de su vida media amplia, logra actividades en plasma 2 a 4 veces mayores que sus congéneres.

Farmacocinética. Absorción, se absorbe en forma rápida y casi completa (90 a 100%) en ayunas, al ser administrada junto con los alimentos, la cantidad absorbida no se ve

afectada, pero las concentraciones máximas disminuyen el 11% y el tiempo para alcanzarlas aumenta en 1 hora. **Biodisponibilidad** 100 %. **Distribución**, se distribuye ampliamente en todos los órganos (hígado, riñón, músculo, pulmón) y fluidos corporales (pleural, secreciones bronquiales, esputo, saliva, fluido ascítico, humor acuoso y vítreo, fluido sinovial y seminal). Atraviesa la barrera placentaria y alcanza la circulación fetal. También se distribuye en la leche materna. **Fijación proteica** 80%. **Metabolismo** hepático. **Excreción** renal y heces. **Vida media** 15,5 horas. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽¹⁰⁷⁾⁽¹⁰⁸⁾

Presentación

Minociclina (Minocin) capsulas 50 y 100mg. Ampollas 100 mg.

Dosis: 2 a 4 mg/k/día, vía oral.

Dosis usual: 100 mg, cada 12 o 24 horas.

Doxiciclina

Es un antibiótico semisintético de amplio espectro, derivado de la Oxitetraciclina.

Posee buena actividad frente a gérmenes aerobios Gram positivos y Gram negativos. Es la tetraciclina de elección en infecciones, cuando hay insuficiencia renal. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽¹⁰⁷⁾⁽¹⁰⁸⁾

Farmacocinética. Absorción, se absorbe casi en su totalidad por vía oral, que puede disminuir el 20% si se administra simultáneamente con lácteos. **Biodisponibilidad** 90 a 100 %. **Distribución**, se distribuye homogéneamente por el organismo, especialmente en el tejido óseo. **Fijación Proteica** 90%. Pico sérico entre 1,1y 2,6 horas. **Metabolismo** hepático. **Excreción** renal y biliar. Presenta el fenómeno de circulación entero hepática. **Vida media** 16 horas. ^{35,36-107,108}

Presentación

Doxiciclina (Vibramicina) cápsulas 100mg, ampollas 100 mg.

Dosis: 2 a 4mg/ K /día, vía oral o vía venosa

Dosis usual: 100mg cada 12 o 24 horas.

Tigeciclina

Es el primer representante de las Glicilciclinas, es un análogo semisintético obtenido tras modificar la posición 9 del anillo tetracíclico de la Minociclina. ⁽¹⁰⁹⁾⁽¹¹⁰⁾

Mecanismo de Acción

Tiene actividad bacteriostática, bloquea la síntesis proteica al unirse a la subunidad 30S del ribosoma, pero se unen con afinidad cinco veces superior a sus congéneres por lo que también pueden actuar contra bacterias resistentes a las tetraciclinas. ⁽¹⁰⁹⁾⁽¹¹⁰⁾

Los parámetros farmacodinámicos que predicen la eficacia son el T>CIM y ABC/CIM. Efecto Postantibiótico de 3 horas.

Farmacocinética. Absorción, la biodisponibilidad oral es baja por lo que se lo administra por infusión intravenosa. **Distribución**, la acumulación en los granulocitos neutrófilos, macrófagos alveolares, neutrófilos, fluido epitelial alveolar y las concentraciones intracelulares son de 20 a 30 veces superiores a las registradas en el líquido extracelular. Alcanza elevados niveles en los tejidos, sin embargo, desaparece con rapidez del torrente sanguíneo por lo que no se recomienda para bacteriemias. Volumen de distribución amplio de 600 litros. Concentración máxima 0,91 ug/ml. (100 mg vía venosa). **Fijación proteica** 70 a 90%. **Metabolismo** hepático. **Excreción** biliar y renal. **Vida media** prolongada 42 horas. ^{(35)(36) (109)(110)}

Actividad Antimicrobiana.

Posee acción frente a un amplio espectro de bacterias aerobias Gram positivos, Gram negativos y anaerobios. ⁽³⁵⁾⁽¹¹⁰⁾

Flora Aerobia Gram Positiva

Es activa frente Staphylococcus spp, incluyen SARM, Enterococcus resistentes a Vancomicina (EVR), Streptococcus pneumoniae y otros Streptococcus resistente a Penicilina. ⁽¹⁰⁹⁾⁽¹¹⁰⁾

Son de primera elección (alta sensibilidad): Brucella, Yersinia pestis (peste), Yersinia enterocolitica. ⁽¹⁰⁹⁾⁽¹¹⁰⁾

Infecciones por bacterias atípicas (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia psittaci, Trachomatis (tracoma) y pneumoniae, Legionella pneumophila,) Vibrio cholerae (cólera), Borrelia recurrentis, Pseudomona pseudomallei, Fiebre manchada de las montañas rocosas (Rickettsia rickettsii), Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme), Ureaplasma urealyticum, Propionibacterium acné, Leptospira, Francisella tularensis (Tularemia). Son efectivas en la fiebre Q y Tifu exantemático, Acinetobacter baumannii. ⁽³⁵⁾⁽¹¹⁰⁾

Elección Alternativa: Neisseria meningitidis y gonorrea, Bacillus anthraxis, Bordetella pertusis, Lysteria, Monocitogenes, Fusobacterium, Klebsiella pneumoniae, Echerichia coli, Treponema pallidum, Shiguella, Actinomyces israelí, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi, Neisseria asteroides, Pasteurella multocida, Legionella pneumophila, Campylobacter, Helicobacter pylori, Moraxella, Eikenella corrodens, Nocardias, Melioidosis, Bartonellas, Calimmia tobacteria. ⁽³⁵⁾⁽¹¹⁰⁾

También son efectivas en la enfermedad por arañazo de gato y en las mordeduras de animales (*Pasteurella multocida*), *Pseudomonas pseudomallei*.⁽³⁵⁾⁽¹¹⁰⁾

En general conserva actividad para Enterobacterias, Micobacterias (M. abscessus. M. chelonae. M. fortuitum, marinum)⁽³⁴⁾⁽¹¹⁰⁾

Tiene actividad contra anaerobios para especies de *Clostridium tetani* y *Bacteroides*.

No presenta actividad suficiente contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*.⁽³⁴⁾⁽¹¹⁰⁾

No se recomienda su uso en monoterapia para sepsis grave y en inmunodeprimidos.

Presentación

Tigeciclina (Tygacil) ampollas de 50 y 100 mg.

Dosis: 0.5 a 1.5 mg/k/día. Se recomienda iniciar 100 mg, seguida de 50 mg, cada 12 horas, por vía venosa en infusión de 30 a 60 minutos

Resistencia Bacteriana

La resistencia de las bacterias se produce lentamente (escalones múltiples).

Bombas de Eflujo. Las bacterias Gram negativas a menudo son resistentes debido a que estas bombas son proteína de los canales de porinas que pueden activamente exportar al antibacteriano hacia fuera de la bacteria tan rápido como cuando es transportado activamente o difundido dentro de la célula bacteriana.⁽³⁵⁾⁽¹⁰⁹⁾⁽¹¹⁰⁾

La Tigeciclina, muestra propensión a desarrollar resistencia a ciertos microorganismos como la *K pneumoniae*, *E aerogenes* y *E clocae*, *S auerus*, *A baumanii* por una sobre expresión de bombas de expulsión multifármaco.⁽³⁵⁾⁽¹⁰⁹⁾⁽¹¹⁰⁾

Alteración del Sistema de Transporte Activo. Es el principal sistema de resistencia de las bacterias a las tetraciclinas, mediada por genes cromosómicos, extracromosómicos (plasmides) y es inducible, lo que indica que la inhibición de este mecanismo de transporte no permite la entrada del medicamento al interior celular.⁽³⁵⁾⁽¹⁰⁹⁾⁽¹¹⁰⁾

Síntesis de Enzimas inactivadoras. Es el menos importante debido a que se efectúa con muy baja frecuencia.

Efectos Adversos

Las reacciones adversas son frecuentes y pueden ser graves, se relacionan con altas dosis, al mecanismo de acción o su afinidad por determinados tejidos (diente, hueso, hígado, riñón.)

Las Tetraciclinas son capaces de depositarse en dientes y huesos, especialmente si se encuentran en fase de desarrollo, formando un quelato con el calcio.⁽¹⁰⁷⁾

A nivel óseo provoca retardo en el crecimiento del esqueleto de los fetos y prematuros. (interfieren en la osteogénesis)

A nivel dentario, caracterizados por una pigmentación amarillenta brillante, que se oscurece con el tiempo y se tornan pardos por efecto de la luz e irreversible. También puede provocar hipoplasia del esmalte, sobre todo en niños menores de 10 años. ⁽¹⁰⁷⁾⁽¹⁰⁹⁾

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

Seudo tumor cerebral o hipertensión endocraneana benigna, especialmente en niños, caracterizada por cefalea, vómitos, visión borrosa y/o doble, abobamiento de fontanelas, puede observarse edema papilar, signos de congestión venosa, exudados e incluso hemorragia retiniana. Este síndrome desaparece rápidamente al suspender el tratamiento, aunque en ocasiones pueden transcurrir varias semanas hasta su completa recuperación. ⁽¹⁰⁷⁾

Trastornos Digestivos, náuseas, vómitos, dolor abdominal tipo cólico y tipo urente, enterocolitis. Es frecuente la aparición de alteraciones en las mucosas oral y faríngea, así como la coloración negra de la lengua relacionada con superinfección micótica. ⁽¹⁰⁷⁾⁽¹⁰⁹⁾

Se han descrito ulceraciones esofágicas en relación con la disolución y dispersión del fármaco por vía oral por lo que se recomienda la ingesta del medicamento con abundante cantidad de agua. ⁽¹⁰⁷⁾

Son frecuentes las diarreas producidas por sobre infección *porstaphylococcus, enterococcus, candidas pp, levaduras.*

Colitis pseudomembranosa, casos aislados.

Hígado Graso, raro, de comienzo y evolución súbitos, que puede provocar la muerte del paciente. Es característico que esta entidad se presente en mujeres embarazadas y niños, aunque también se ha descrito en adultos. Clínicamente se caracteriza por náuseas, vómitos, fiebre, ictericia, elevación de la urea y acidosis que incluso puede evolucionar hacia la insuficiencia hepática grave. ⁽¹⁰⁷⁾

Puede ocasionar Pancreatitis aguda.

Trastornos Renales, en pacientes con insuficiencia renal, esta situación es especialmente peligrosa, puesto que pueden desarrollarse síntomas de uremia o agravar los existentes.

Síndrome de Lignac-De Toni-Fanconi, se caracteriza por poliuria, polidipsia, glucosuria, aminoaciduria, hiperfosfaturia, hipercalciuria, hipopotasemia y acidosis. (Insuficiencia Renal), se presenta cuando se usa tetraciclinas caducadas, ocasionado probablemente por

algunos productos tóxicos presentes tras la degeneración del fármaco. En los últimos preparados no hay este problema debido a que poseen ácido cítrico como excipiente que las protege. ⁽¹⁰⁷⁾⁽¹⁰⁹⁾

Están contraindicados en casos de insuficiencia renal avanzada excepto la Reacciones de Hipersensibilidad. Son raras e incluyen anafilaxia, urticaria, edema periorbital, rash morbiliforme, eritema multiforme, vesículas y erupción fija.

Reacciones de fotosensibilidad, es un fenómeno frecuente y aunque su intensidad suele ser leve, cursa con hiperpigmentación o eritema, edema, urticaria, pápulas, exfoliación, reacción liquenoide, después de exposición a la luz.

Se han descrito también empeoramiento sintomático de pacientes con miastenia grave, anemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica y lupus eritematoso.

La administración por vía intramuscular resulta muy dolorosa y por vía intravenosa puede producir tromboflebitis.

La Minociclina en particular provoca vértigo y ataxia en el 70 % de los pacientes por toxicidad vestibular, porque es la única que atraviesa la barrera hematoencefálica, que suele aparecer 24 a 48 horas, de iniciado el tratamiento y es reversible al suspender el mismo. ⁽¹⁰⁷⁾

Se ha descrito casos de hepatotoxicidad grave principalmente en embarazadas con la Tigeciclina.

Interacciones Farmacológicas

La absorción oral de las tetraciclinas puede disminuir cuando se administran con los alimentos. También disminuyen su absorción al asociarse a antiácidos que contengan sales de calcio, aluminio o magnesio. Los antagonistas H₂, pueden reducir la absorción oral de estos antibióticos, aunque el significado clínico de esta interacción no parece que sea muy importante. ⁽¹⁰⁷⁾⁽¹⁰⁹⁾⁽¹¹⁰⁾

La asociación con Isotretinoina informa casos de hipertensión intracraneana benigna.

Al asociar con anticonvulsivantes y/o alcohol disminuye su vida media debido a que son inductores enzimáticos, lo que aumenta su metabolismo a nivel hepático. ⁽¹⁰⁷⁾

La asociación con Metoxiflurano, aumenta el riesgo de nefrotóxicidad. Reducen el efecto de los anticonceptivos y potencian el de los anticoagulantes orales (Warfarina). ⁽¹⁰⁷⁾⁽¹⁰⁹⁾

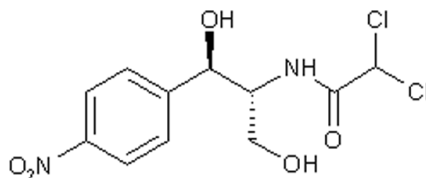
Fenicoles

Son antibióticos bacteriostáticos, de amplio espectro, con acción bactericida para *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y algunas cepas de *Streptococcus pneumoniae*.

Deben considerarse como fármacos de reserva, dada su potencial toxicidad sobre la médula ósea. ⁽¹¹¹⁾

Pertenecen a esta familia: Cloranfenicol, Tiamfenicol, Florfenicol

Cloranfenicol, fue obtenido por vez primera de una bacteria del suelo de la familia de los actinomicetales, *Streptomyces venezuelae*, más tarde se elaboraría a partir de otras especies de *Streptomyces* y en la actualidad se produce por síntesis. ⁽¹¹²⁾



Estructura química

<http://www.microbiologia.com.ar/antimicrobianos/index.html>

Mecanismo de Acción

Bloquean la síntesis proteica bacteriana, al unirse reversiblemente a la proteína L16 localizada en la subunidad 50S. Esta proteína es la que media la fijación del ARNt a la enzima peptidiltransferasa y su bloqueo evita la formación de los enlaces peptídicos. ⁽¹¹²⁾

Farmacocinética. Absorción. En forma de palmitato o succinato sódico, se absorbe adecuadamente en el tracto gastrointestinal. **Biodisponibilidad 98%.** **Distribución,** se distribuye en la mayor parte de los tejidos y líquidos del cuerpo, hígado y riñones. **Fijación Proteica** 60%. Posee amplio volumen de distribución. Concentración en líquido cefalorraquídeo 45 a 90% de su concentración plasmática. Metabolismo, el compuesto original, se metaboliza en el Hígado, principalmente por la glucuronil transferasa hepática en metabolitos inactivos. **Excreción** renal. ⁽¹¹²⁾

Espectro Antimicrobiano

Tiene un amplio espectro de actividad contra microorganismos aerobios Gram positivos, Gram negativos y anaerobios.

Bactericida frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*.

Bacteriostático frente a:

Anaerobios Gram Positivos: *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium sp.* ¹¹²

Anaerobios Gram negativos: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melanogenicus*, *Fusobacterium.* ¹¹²

Aerobios Gram Negativos: *Salmonella typhi*. *Shigella*. *Yersinia enterocolitica*. *Neisseria gonorrhoeae*. *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*. *Aeromonas*. *E. coli*. *Burkholderia* (*Pseudomona*) *cepacia*. *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*, *Pseudomonas*) *maltophilia*. *Francisella tularensis*. *Haemophilus ducreyi* (chancroide). ⁽¹¹²⁾

Aerobios Gram Positivos: *Streptococcus A, B, C, G*.

Otros: *V. colerae*, *Mycoplasma Pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Rickettsias*.

Moderadamente Resistente. *Klebsiella sp*, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus* (*faecalis*, *faecium*), *Staphylococcus aureus* Meticillin sensible. ¹¹²

Altamente Resistentes. *Staphylococcus aureus* Meticillin resistente, *Corynebacterium jeikeium*. *Enterobacter sp*, *Pseudomona aeruginosa*, *Serratia marcescens*. ⁽¹¹²⁾

Efectos Adversos

La principal toxicidad es sobre la médula ósea, que se manifiesta de dos formas diferentes:

Toxicidad Medular Idiosincrasia (dosis independiente). Se presenta inicialmente como anemia, trombocitopenia o leucopenia aislada, que puede progresar a pancitopenia. ⁽¹¹²⁾

Es más común en pacientes sometidos a tratamientos prolongados, o en aquellos que han sido sometidos a la droga por más de una ocasión. Su incidencia aproximada, es de 1/30,000 aproximadamente. Su mortalidad es elevada y generalmente presentan leucosis agudas aquellos pacientes que se recuperan. ⁽¹¹²⁾

El pronóstico empeora en proporción al tiempo transcurrido entre la última dosis de Cloranfenicol y la aparición de los síntomas. La mortalidad alcanza un 100%, cuando el periodo de tiempo transcurrido entre la supresión del medicamento y la supresión de los síntomas es superior a dos meses. ⁽¹¹²⁾

Se cree que el componente estructural del Cloranfenicol, responsable de la toxicidad, es el grupo Nitro, que puede ser metabolizado por las bacterias intestinales, originando intermediarios tóxicos. Esto podría explicar la mayor incidencia de toxicidad medular, cuando se administra por vía oral. La aparición de esta complicación en mellizos homocigóticos, ha hecho sospechar la posibilidad de predisposición genética. ⁽¹¹²⁾

Toxicidad Medular (dosis dependiente). Esta forma de toxicidad es relativamente común y predecible, se manifiesta por supresión eritroide reversible, atribuida a la acción inhibitoria de la droga sobre la síntesis de proteínas mitocondriales. Suele presentarse reticulopenia entre los 5 a 7 días de iniciado el tratamiento, seguido de anemia y aumento del hierro sérico, aparecen además vacuolas citoplasmáticas en los precursores eritroides y granulocitos. Pueden aparecer además leucopenia y trombocitopenia. ⁽¹¹²⁾

La toxicidad medular por Cloranfenicol, aumenta en presencia de ascitis e ictericia.

Síndrome del niño gris, generalmente se manifiesta a los dos a nueve días después del tratamiento y se caracteriza por: vómito, taquipnea, distensión abdominal, cianosis y expulsión de heces laxas y verdosas. Este cuadro se agrava críticamente en las primeras 24 horas, aparece flaccidez, hipotermia y coloración grisácea ceniciento terminal. La mortalidad es superior al 40%. No deben utilizarse en recién nacidos, dosis superiores a 25 mg/kg/día. Este síndrome se produce por una dosificación excesiva o niveles plasmáticos mayores a 40 mcg/ml que inhiben el transporte mitocondrial de electrones en hígado, miocardio y músculo esquelético. Es más común en neonatos por deficiencia de glucoroniltransferasa y menor excreción renal. En 40% de los enfermos se produce muerte y se quienes se recuperan, por lo general no quedan secuelas. ⁽¹¹²⁾

Son raras las reacciones alérgicas o por hipersensibilidad.

Se han presentado reacciones tipo Jarisch-Herxheimer con su uso en el tratamiento de la sífilis, brucelosis y fiebre tifoidea.

Con la administración oral, pueden presentarse náusea, vómitos, diarreas y distensión abdominal.

Ocurre neuritis óptica en el 3 al 5% de los niños tratados por mucoviscidosis. Debido a que su eliminación biliar es escasa, es excepcional, la alteración de la flora intestinal y la aparición de colitis pseudomembranosa. ⁽¹¹²⁾

Interacciones Medicamentosas

El Cloranfenicol inhibe de forma irreversible las enzimas microsomales hepáticas P-450 y prolonga la vida media de drogas que son metabolizadas por este sistema como los anticoagulantes dicumarínicos, fenitoína, clorpropamida y tolbutamida. Su uso simultáneo (sin ajuste de las dosis), puede producir toxicidad mayor y muerte. ⁽¹¹²⁾

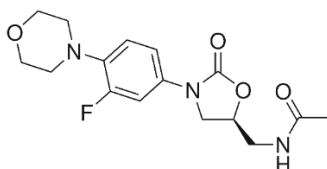
Oxazolidinonas

Son una clase de antimicrobianos relativamente nuevos, con estructura química única y con gran actividad contra bacterias Gram positivas multiresistentes. (Staphylococcus aureus y Enterococcus faecium). ⁽¹¹³⁾

Pertenecen a este grupo: Linezolid, Eperezolid, Ranbezolid. Tedizolid

Linezolid

Derivado de la oxazolidinonas, emparentado en forma química con el Rivaroxaban. ⁽¹¹³⁾



Estructura química

Está compuesto por un único enantiómero de centro asimétrico en el anillo de oxazolidinona.

Mecanismo de Acción

Su efecto fundamentalmente es bacteriostático frente a la gran mayoría de microorganismos susceptibles, aunque tienen actividad bactericida frente a algunas colonias de *Streptococcus pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens*.^{(113) (114)}

Ejerce su acción por inhibición de la síntesis de proteínas en forma temprana, por unión al sitio 23S del ARN ribosomal bacteriano de la subunidad 50S, previniendo la formación del complejo 70S funcional, que es un componente esencial en el proceso de síntesis.^{(113) (114)}

Debido a este único mecanismo no tiene resistencia cruzada con los demás antibióticos. Tampoco presentan resistencia cruzada con los otros antimicrobianos que actúan a este nivel (Cloranfenicol y la Lincosamidas).

Actividad Antibacteriana

Es activo frente a aerobios y anaerobios Gram positivos y aprobado para el tratamiento de la neumonía nosocomial y adquirida en la comunidad e infecciones de piel y partes blandas.

Presenta actividad. Aerobios gram positivos: *Staphylococcus aureus* (incluyendo a MRSA), *Staphylococcus coagulasa* negativos. *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Bacillus*, *Nocardia* spp. y *Rhodococcus* sp.^{(113) (114)}

Se prefiere este producto a la Vancomicina en pacientes con insuficiencia renal.

Anaerobios gram positivos: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*. Posee también actividad in vitro contra *Pasteurella multocida* y *Bacteroides fragilis*. *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella* spp.^{(113) (114)}

Además, es activo frente a *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium*, complex y micobacterias de crecimiento rápido.^{(113) (114)}

Presenta actividad moderada frente a *Legionella* spp., *Neisseria* sp, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.^{(113) (114)}

Tiene escasa actividad para bacterias aerobios y anaerobios Gram negativos.

Su efectividad frente a Enterobacterias, *Pseudomonas*, Clamidas y Micoplasmas es nula.^{(113) (114)}

Es efectivo para lograr la conversión de cultivos de esputo en pacientes con tuberculosis pulmonar extremadamente refractaria a tratamiento convencional, sin embargo, debido a que el tratamiento es de 4 meses, el riesgo de aparición de efectos indeseables como neuropatías, mielosupresión y acidosis láctica se incrementa.^{(35) (113) (114)}

Farmacocinética. Absorción, se absorbe rápido en el intestino delgado, aunque puede ser perturbada con alimentos ricos en tiramina. **Biodisponibilidad** 100%. Distribución, se distribuye en todos los tejidos, alcanza elevadas concentraciones en pulmón, penetración al líquido cefalorraquídeo (70%), Volumen de distribución 40- 50L. **Fijación Proteica** 31%. **Metabolismo** hepático 60% (No es metabolizado por el citocromo P450), y el 30% por el riñón y heces, por lo que no precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática moderada, aunque no se tiene experiencia en insuficiencia graves. **Vida media** 5 a 7 horas.⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Efectos Adversos

Los más comunes son diarrea, cefalea, náuseas, vómito, rash cutáneo.

Se ha notificado casos de mielosupresión (anemia, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) reversible al suspender el tratamiento. El riesgo de aparición de estos efectos parece relacionarse con la duración del tratamiento, por lo que es recomendable realizar un hemograma semanal.⁽³⁵⁾

Alteraciones en la función hepática y renal. Angioedema y urticaria.

Puede producir acidosis láctica.

Riesgo de sobrecrecimiento bacterianoo fúngica, colitis pseudomembranosa y de neuropatía óptica (monitorizar función visual).

Trombocitopenia, cuando se usa por dos semanas o más por lo que es necesario control del número de plaquetas.⁽³⁵⁾⁽¹¹⁵⁾

La neuropatía óptica secundaria a Linezolid se asocia a un uso prolongado del mismo.⁽¹⁰⁹⁾

Resistencia Bacteriana

La resistencia se desarrolla lentamente in vitro, a través de mutaciones en múltiples etapas.

Han sido reportadas cepas de *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Stafilococcus epidermidis* y *Streptococcus oralis* Linezolid resistentes.

No presenta resistencia cruzada con otros antibióticos por su diferente mecanismo de acción.

Interacciones

Es un inhibidor no selectivo y reversible de la monoaminoxidasa, por lo que tiene interacción con agentes serotoninérgicos, adrenérgicos, fentanilo, antidepresivos, meperidina por que pueden ocasionar el síndrome serotoninérgico por lo que se recomienda suspender estos fármacos antes de usar Linezolid.^{(113) (114)}

No se debe usar antigripales que tengan pseudoefedrina, fenilpropanolamina por que puede ocasionar aumento de la presión arterial.

Presentación

Linezolid (Zyvoxid) Tabletas 600 mg. Solución inyectable de 100ml (2mg/ ml).

Dosis adultos: 17 mg/kg/día, cada 12 horas, por vía oral o por infusión venosa

Dosis niños: 10 mg/kg/dosis cada 8 a 12 horas, por infusión venosa.

Dosis usual: 600 mg cada 12 horas, vía oral o infusión por vía venosa.

La seguridad y eficacia no está establecida en tiempos que superen los 28 días. En hemodializados administrar después de la diálisis. No se recomienda en menores de 18 años.

Tedizolid

Es un profarmaco que se convierte en Tedizolid in vivo. Es activo frente *estafilococo incluido SARM, estreptococo y enterococos*.⁽³⁵⁾

Dosis: 200 mg, vía oral o vía venosa cada 24 horas. Su seguridad no se ha establecido por más de 6 días

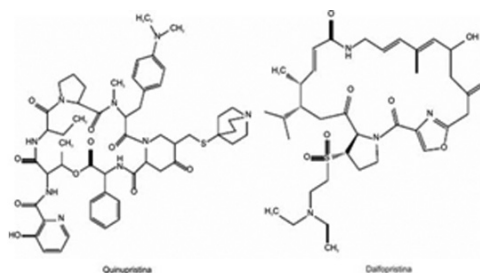
Estreptograminas

También llamadas Sinerginas, aisladas a partir de *Streptomyces spp.* Su principal representante está constituido por una combinación de dos moléculas distintas Quinupristina/Dalfopristina en proporción 3 a 7 respectivamente.^{(35) (116) (117)}

Presenta el calificativo de único porque cada miembro del grupo está constituido por una combinación de dos moléculas distintas:

-La Quinupristina, es una Estreptogramina perteneciente al grupo B (o tipo I), derivado de la Pristinomicina IA, que son macrolactonas poliinsaturadas.^{(116) (117)}

-La Dalfopristina es una Estreptogramina perteneciente al grupo A (o tipo II), derivado de la Pristinomicina IIA, que son hexadepsipéptidos cíclicos. ⁽¹¹⁶⁾ ⁽¹¹⁷⁾



Estructura Química

Mecanismo de Acción

Quinuspristin/Dalfopristina actúan sobre las subunidades 50S Ribosomal mediante la inhibición de la traducción del ARN Mensajero (ARNm). La acción resultante de ambos es el bloqueo de la elongación de la cadena peptídica. ⁽¹¹⁶⁾ ⁽¹¹⁷⁾

Farmacocinética. Absorción, no se absorben por vía oral, se administrarse por vía venosa ya que son solubles en agua. Concentración máxima 2,60 mg/L para Quinupristina y 7,09 para Dalfopristina, tras la administración, en infusión de 1 hora de duración, en dosis única de 7,5 mg/kg. **Distribución**, ambos compuestos se distribuyen rápida y extensamente entre los tejidos y fluidos orgánicos, incluye hígado, riñón y tracto gastrointestinal. Los dos componentes no atraviesan la barrera hematoencefálica ni la placentaria. Presentan buena penetración en los leucocitos polimorfonucleares y en macrófagos, lo cual les faculta como agentes activos frente a patógenos intracelulares como *Chlamydia spp*, *Legionella* y patógenos como *Staphylococcus* que pueden localizarse tanto intra como extracelularmente. **Metabolismo**, presentan un extenso metabolismo hepático (citocromo P450 CYP3A4). **Excreción**, la molécula original y sus metabolitos se eliminan extensamente por la bilis y las heces. **Vida media** 0,91 y 1,14 horas. ⁽¹¹⁶⁾ ⁽¹¹⁷⁾

Actividad Antimicrobiana

Se ha demostrado potente actividad bactericida Concentración- Dependiente frente a gérmenes Gram positivos, *Staphylococcus aureus* meticilín sensibles y meticilín resistentes, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* resistente a Beta lactámicos y Macrólidos. ⁽¹¹⁶⁾ ⁽¹¹⁷⁾

Se utiliza sobre todo en el tratamiento de infecciones por *Enterococo faecium*, incluido cepas resistentes a la Vancomicina. No es eficaz frente a *Enterococo faecalis*. ⁽¹¹⁶⁾ ⁽¹¹⁷⁾

La actividad frente a *Corynebacterium jeikeium*, *Listeria monocytogenes* y *Leuconostoc* es variable.

Tiene una buena actividad frente a *Moraxella catarrhalis*. Es limitada su actividad frente a *Haemophilus influenzae*.^{(116) (117)}

La acción es excelente frente a *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, Clamidia, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Anaerobios. Presentan buena actividad para el *Clostridium perfringens* y *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus* y *Pediococcus*.^{(116) (117)}

Frente al *Bacteroides fragilis* es variable.

Reacciones Adversas

Flebitis, cuando la infusión se hace a través de una vía periférica. También se ha asociado con mialgias y artralgias.^{(116) (117)}

Alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarreas, rash cutáneo, estomatitis, dispepsia, pancreatitis, colitis pseudomembranosa, Alteraciones del sistema nervioso central: insomnio, ansiedad, confusión, mareo.^{(116) (117)}

Otros: Urticaria, candidiasis, hematuria, vasodilatación, edema periférico, vaginitis.

En algunos estudios se ha documentado la elevación de los niveles plasmáticos de bilirrubina sin alteración de la función hepática.

Este fármaco inhibe la isoenzima P450 (cyp3a4) y la administración concurrente con medicamentos que se metabolizan por esta vía puede causar toxicidad.^{(116) (117)}

Es necesaria la reducción de la dosis en la insuficiencia hepática grave, pero no en la insuficiencia renal.^{(116) (117)}

Presentación

Dosis: 350 mg de Quinupristina y 150 mg de Dalfopristina.

Quinupristina/Dalfopristina (Synercid) se debe administrar a través de un catéter venoso central en solución de glucosa al 5%, durante un periodo de 60 minutos. Tras completar la perfusión, debe lavarse la vía con una solución de glucosa al 5% para reducir la irritación venosa.

Antibióticos que actúan en el metabolismo o la estructura de los Ácidos Nucleicos

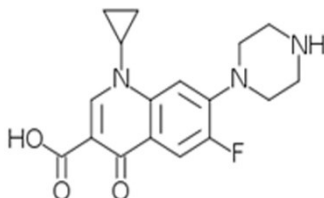
Quinolonas- Nitroimidazoles- Rifampicina

Quinolonas

Son antimicrobianos bactericidas obtenidos por síntesis. En 1962, aparece, el ácido Nalidixico, a partir de la Cloroquina, cuyo espectro cubre ligeramente a bacilos Gram

negativos. En 1978 se inicia la era de las Quinolonas fluoradas con la síntesis del Norfloxacin, Ciprofloxacino, con gran actividad para flora aerobia Gram negativa. ⁽¹¹⁸⁾

En épocas recientes se han desarrollado las Quinolinas respiratorias: Levofloxacina y Moxifloxacino con actividad frente a aerobios Gram positivos y moderada actividad para Gram negativos. ^{(35) (118) (119)}



Estructura Química

Están formadas por dos anillos con un Nitrógeno en la posición 1, un grupo carboxilo en la posición 3 y un grupo carbonilo en la posición 4. La introducción de un átomo Flúor en la posición 6 le confiere aumento de la potencia antimicrobiana.

Mecanismo de Acción

Son bactericidas, inhibidores potentes de las enzimas bacterianas ADN topoisomerasa que son las enzimas esenciales para controlar el superenrollamiento y desenrollamiento del ADN bacteriano y permitir las diferentes funciones como la replicación, transcripción, reparación del ADN y el desencadenamiento de los cromosomas para las células hijas. ^{(118) (119)}

Existen cuatro Topoisomerasas bacterianas, tipo I, II o Giraza, III y IV. La inhibición del ADN Giraza o Topoisomerasa II y la Topoisomerasa IV lleva a la formación de un complejo reversible de Topoisomerasa ADN desunido y la molécula de Quinolona que inhibe la síntesis de ADN y así conduce a la muerte de la célula bacteriana. ^{(118) (119)}

La actividad de las Quinolonas contra las bacterias Gram positivas se debe a su acción “blanco” en las topoisomerasas IV, en cambio la actividad contra las bacterias Gram negativas es por su acción “blanco” en las topoisomerasa II o ADN giraza. ^{(118) (119)}

La Actividad bactericida se vuelve más pronunciada cuando la concentración sérica del fármaco supera en 30 veces la concentración mínima inhibitoria de la bacteria. ^{(118) (119)}

Se las clasifica por generaciones de acuerdo a su espectro bacteriano. En general las Fluroquinolonas (FQ's) tradicionales tienen un espectro de acción que incluyen flora aerobia Gram negativa y algunas bacterias atípicas. Sin embargo, la investigación de las nuevas FQ's buscan superar el rango de las viejas Quinolonas y logran obtener actividad mejorada contra flora aerobia gram positiva (*Stafilococcus* y *Streptococcus*). ^{(118) (119)}

No poseen actividad para el grupo *Nocardia* y *Treponemas*.

Quinolonas de Primera Generación

Son activas frente a microorganismos Gram negativos, excepto *Pseudomona* y nula para cocos Gram positivos y anaerobios. Se las indica para profilaxis o tratamiento de infecciones urinarias bajas no complicadas.

Pertenecen a este grupo: **Ácido Nalidixico**, Ácido Pipemidico, Ácido Oxolinico, Cinoxacino, Rosoxacino, Flumequina. ⁽¹¹⁸⁾ ⁽¹¹⁹⁾

Ácido Nalidixico

Fue la primera Quinolona usada en clínica, considerado antiséptico de vías urinarias.

Farmacocinética. Absorción, se absorbe bien por vía oral. **Biodisponibilidad 80%**. Distribución. **Fijación Proteica** 90%. Pico Sérico 20 a 50 mg/L (500 mg. vía oral). Volumen de distribución 0.45L/Kg. **Metabolismo** hepático. **Excreción** renal. 80 %. **Vida Media** 1.5 horas. ⁽³⁰⁾ ⁽³⁵⁾

Presentación

Ácido Nalidixico (Wintomilon) Tabletas 500 mg.

Dosis adultos: 60 mg k/día, cada 6 horas, vía oral.

Dosis usual: 500 mg cada 6 horas por vía oral.

Quinolonas de Segunda Generación

Las Quinolonas de este grupo son derivados Fluorados o Fluoroquinolonas (FQ).

Pertenecen a este grupo: Norfloxacino, Pefloxacino, Ciprofloxacino, Ofloxacino, Enoxacino, Lomefloxacino, Fleroxacino.

Poseen gran actividad contra flora aerobia Gram negativa: Enterobacterias (Citrobactersp, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Morganella morganii, Aeromonas hydrophila, Chromobacterium violaceum, Plesiomonas shigelloides, Pasteurella multocida, Serratia marcescens, Proteus, Salmonella tiphy, Shiguella, Yersinia enterocolítica, Yersiniapestis, Vibrión cholera y Neisseria, Campilobacter, Brucella, Moraxella, Haemophilus influenzae, Germenés Atípicos (Clamidia neumoniae, Clamidia trachomatis, Micoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila), Ureaplasma urealyticum, Pseudomona aeruginosa. ⁽³⁰⁾ ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾

Frente a la flora aerobia Gram positiva, posee pobre actividad para el Streptococcus neumoniae y Enterococcus, moderada para el Stafilococcus, Acinetobacter y S. maltophilia. ⁽³⁰⁾ ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾

Tienen baja actividad contra anaerobios.

La Ciprofloxacina, Ofloxacina tiene actividad para *Micobacterium tubercul*, *Micobacterium fortuitum*, *Micobacterium kansasii* y pobre acción sobre *Micobacterium avium intracelular*.^{(30) (35) (36)}

La Ciprofloxacina, se mantiene como la Fluroquinolona más efectiva frente a la *Pseudomona aeruginosa*.

La Ciprofloxacina es el fármaco de elección para la profilaxis posterior a la exposición y para el tratamiento del *Carbunco* (*Bacillus anthracis*)

Norfloxacino

Fue la primera Fluoroquinolona introducida en el mercado, que significó un importante adelanto por su mayor potencia y espectro antibacteriano.

Farmacocinética. Absorción, se absorbe rápidamente en el tubo digestivo. **Biodisponibilidad 45%**. Distribución. Pico Sérico 1.6 mg//L. Volumen de Distribución 0.6 L/Kg. **Fijación proteica** 5% y 15%, esta baja unión a las proteínas contribuye a la fácil difusión de la droga en los tejidos. **Metabolismo** hepático. **Excreción** renal. **Vida media** 5 horas.^{(35) (36)}

Presentación

Norfloxacina (Orsanac) tabletas 400 mg

Dosis adultos: 10 a 15 mg /k/día, cada 12 horas por vía oral.

Dosis usual: 400 mg cada 12horas.

Ciprofloxacina

Es el prototipo de este grupo, con marcada actividad para flora Aerobia Gram negativa. Es útil para tratar la Neumonía nosocomial, debido a su actividad superior contra la *P. aeruginosa*.^{(118) (119)}

Farmacocinética. Absorción, se absorbe en el intestino delgado. La administración con alimentos y antiácidos retrasa la absorción del fármaco. Biodisponibilidad 75%. Distribución, alcanza concentraciones plasmáticas máximas a los 60 a 90 minutos, Fijación proteica 30%, este bajo porcentaje de unión a las proteínas y porque el fármaco se encuentra en el plasma en forma no ionizada, permite que difunda libremente al espacio extravascular. Volumen de Distribución 2 a 3 L/Kg. Pico Sérico 2.5 mg/L (500mg. vía oral). Metabolismo hepático 30%. Excreción renal 60%, el 1% por vía biliar. Vida media 4 horas.^{(35) (36)}

Presentación

Ciprofloxacina (Ciproflox) Tabletas 500 y 750 mg, ampollas 100 y 200mg.

Dosis adultos: 15 a 20 mg/kg/día, cada 12 horas, vía oral y 3 a 6 mg/kg/día, cada 12 horas, vía venosa.

Dosis usual: 500mg cada 12 horas, vía oral y 100 a 200mg cada 12 horas, vía venosa.

Ofloxacina

Es un antibiótico sintético de la familia de las fluoroquinolonas.

Farmacocinética. Absorción, se absorbe por vía digestiva, rápido y casi completo cuando se administra en ayunas. **Biodisponibilidad** 98 %. **Distribución.** Volumen de distribución 120 litros. Fijación proteica 25%. **Metabolismo** hepático 3 a 5%. **Excreción** Renal 80 a 90 %. **Vida media** 6 horas. ^{(35) (36)}

Presentación

Ofloxacina (Floxstat) Tabletas 200 y 400 mg.

Dosis adultos: 8mg/kg de peso/día, vía oral.

Dosis usual: 400 mg, cada día, vía oral.

Quinolonas de Tercera Generación (Quinolonas Respiratorias)

Las Quinolonas de esta generación, son drogas de amplio espectro con actividad moderada frente a flora aerobia Gram negativa y gran actividad para aerobios Gram positivos (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y del grupo *Viridians*). ^{(30) (35) (118) (119)}

La actividad frente a las especies de *Enterococcus* es moderada.

Frente a *Staphylococcus aureus* es excelente, especialmente frente a los Meticilino sensibles. ^{(118) (119)}

Conserva buena actividad contra los gérmenes Gram negativos, excepto la *Pseudomonas aeruginosa*.

Pertenece a este grupo: Gatifloxacino, Esparfloxacino, (retirada en 1999), Trovafloxacina (retirada en 1999) Levofloxacino, Gemifloxacino, Stafloxacino, Garernoxacino, Tosufloxacina, Temafloxacina, Grepafloxacina. ^{(118) (119) (120)}

Posee acción frente a los otros patógenos respiratorios como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. También es útil para patógenos causales de Neumonías atípicas (*Chlamydia*, *Legionella* y *Mycoplasma*). ^{(118) (119) (120)}

Tiene actividad para *Micobacterium tuberculosis*, *M. fortuitum*, *M. kansasii* y pobre actividad sobre *M. avium* intracelular. ^{(118) (119) (120)}

Levofloxacin

Este antibiótico marca el comienzo de una nueva generación de Quinolonas. Es el isómero de la mezcla racémica de la Ofloxacin, tiene aproximadamente el doble de la potencia contra muchos agentes patógenos susceptibles y es activa, además, contra cocos Gram positivos.

Farmacocinética. Absorción, se absorbe bien por vía oral. **Biodisponibilidad** 95%. Distribución. Volumen de distribución 1.4. **Fijación Proteica** 40%. Pico Sérico 5mg/ L. **Metabolismo** No. **Excreción** renal 80%. La administración concomitante de Probenecid ocasiona una reducción del 35% del aclaramiento renal de la Levofloxacin lo que sugiere que la secreción tiene lugar en los túbulos proximales. **Vida media** 7 horas. ^{(118) (119) (120)}

Después de la administración oftálmica sólo una pequeña cantidad de Levofloxacin pasa a la circulación sistémica.

Presentación

Levofloxacin (Recamicina) tabletas de 500 y 750 mg. Vial de 100 ml, con 500 mg. Solución oftálmica.

Dosis adultos: 7 mg/kg de peso/día, vía oral.

Dosis usual: 500 a 750 mg, cada día, vía oral.

La inyección intravenosa rápida del Levofloxacin puede producir hipotensión. Esta reacción adversa se previene administrando el fármaco por infusión intravenosa a largo de 60 minutos.

Quinolonas de Cuarta Generación (Quinolonas respiratorias)

Las drogas de esta generación y en especial la Moxifloxacin, comparada con otras fluoroquinolonas, tiene actividad para microorganismos Gram *positivos* (*Streptococo pneumoniae resistente a la Penicilina, Stafilococcus áureas meticilino resistente*). Para el *Enterococo* Vancomicina resistente, es variable. ^{(118) (119) (120)}

Conserva buena actividad contra los gérmenes Gram negativos, excepto la *Pseudomona aeruginosa*.

Pertenecen a este grupo: Trovafloxacin, Clinafloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin, Gemifloxacin, Zabofloxacin.

Datos preliminares en animales y en humanos muestran que la Moxifloxacin alcanza amplia penetración en los tejidos pulmonares y sugieren que el antibiótico debe ser activo frente a patógenos localizados en la mucosa y el intersticio. Ej. *Streptococo pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, así como contra microorganismos intracelulares (*Chlamydia, Legionella* y *Micoplasma*). ^{(35) (119) (120)}

La Moxifloxacin tiene actividad notable frente a anaerobios, aunque se ha encontrado resistencia de *Bacteroides fragilis*.

La Trovafloxacin ha sido aprobada para el tratamiento de flora anaerobia.

Moxifloxacin

Es una nueva 8 - metoxiquinolona comparada con otras fluoroquinolonas, tiene actividad aumentada contra microorganismos Gram positivos, conserva moderada actividad contra los Gram negativos, con excepción de *Pseudomona aeruginosa*. Además, es útil para patógenos comunes atípicos del tracto respiratorio. ⁽¹²⁰⁾

Farmacocinética. Absorción, su absorción es rápida. **Biodisponibilidad** 90%. **Distribución**, se distribuye rápido a los espacios extravasculares, tras una dosis de 400 mg. Volumen de distribución 3L /Kg. **Fijación proteica** 50%. Pico Sérico 3 mg/L (600mg VO). De 1 a 4 horas. **Metabolismo** hepático 45%. Excreción renal y bilio/fecal. Vida media 13 horas. ⁽³⁵⁾⁽¹²⁰⁾

Presentación

Moxifloxacin (Avelox) comprimidos 400 mg, ampollas 400 mg.

Dosis adultos: 5 a 7 mg/kg de peso/día.

Dosis usual: 400 mg, cada día, vía oral y venosa.

Resistencia bacteriana

Mutación de la enzima. Ocurre por mutaciones cromosómicas que alteran las topoisomerasas del ADN bacteriano.

Alteración de la permeabilidad. Hay disminución de la permeabilidad bacteriana porque se alteran las porinas.

Bomba de eflujo. Mediante el cual se excreta de manera activa el fármaco hacia el exterior bacteriano, lo que limita la acumulación intracelular del antimicrobiano.

Reacciones Adversas

La incidencia general de efectos adversos es baja y en su mayoría leve. ¹¹⁴

Pueden originar molestias gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia o dolor abdominal. ^{(120) (121)}

Las alteraciones hematológicas más frecuentes son leucopenia, eosinofilia o trombocitopenia.

En pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-Deshidrogenasa (G-6-PD) pueden producir hemólisis y anemia. ^{(120) (121)}

En ocasiones incrementan las cifras de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Las reacciones alérgicas a quinolonas son infrecuentes y, en su mayoría, las manifestaciones son leves y retroceden al suspender el medicamento. ⁽¹¹⁵⁾

A nivel Renal: Aumento de la creatinina sérica, nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda, cristaluria sobre todo en orina alcalina, hematuria. ^{120,121}

Alteraciones neurológicas: Cefalea, vértigo, temblor, alucinaciones, ansiedad, reacciones maniaco depresivo o psicótico, parestesias, insomnio y convulsiones si se asocia a teofilina y/o aines. Se han descrito aumentos en la presión intracraneal y psicosis tóxica en los pacientes tratados con otras fluoroquinolonas. ^{(120) (121)}

Alteraciones visuales, más frecuentes con el ácido Nalidixico, que en ocasiones puede producir visión borrosa, diplopía, fotofobia y anomalías en la percepción del color o de la acomodación. ^{(120) (121)}

Artralgias, tendinitis. Se han reportado casos raros de rotura espontánea de tendones, del hombro, de la mano, el más involucrado el tendón de Aquiles, especialmente cuando se usan conjuntamente con corticoides. ⁽¹²⁰⁾

Se han descrito casos de hipersensibilidad fatal ocasional y/o reacciones anafilácticas en pacientes que recibieron tratamiento con fluoroquinolonas, incluyendo la Gemifloxacin. Estas reacciones se caracterizan por colapso cardiovascular, hipotensión/choque, convulsiones, pérdida del conocimiento, hormigueo, angioedema (incluyendo edema/inflamación de la lengua, laríngeo, de garganta o facial), obstrucción de las vías aéreas (broncoespasmo, insuficiencia respiratoria aguda), disnea, urticaria, prurito y otras reacciones cutáneas graves, y pueden producirse después de la primera dosis. ^{(120) (121)}

En animales de laboratorio se ha puesto de manifiesto su acumulación en el cartílago articular, por lo tanto, se ha apreciado afectación en los cartílagos de crecimiento y por esta situación no se recomienda su administración en niños y embarazadas hasta contar con serias investigaciones de seguridad farmacológica. ^{(120) (121)}

Se han descrito casos de depresión medular y de hipertensión intracraneal en niños pequeños.

En algunos pacientes, las fluoroquinolonas pueden prolongar el intervalo QT cardiaco, torsades de pointes Se debe evitar la Gemifloxacin en pacientes con antecedentes de prolongación en el intervalo QTc, en pacientes con trastornos electrolíticos (hipopotasemia o hipomagnesemia) y en los pacientes que toman agentes antiarrítmicos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol). Deben usarse con precaución cuando se asocia a fármacos que prolongan el intervalo QTc como la Eritromicina, los antipsicóticos y los antidepresivos tricíclicos y en pacientes con afecciones

proarrítmicas, como una bradicardia clínicamente significativa o isquemia aguda de miocardio.⁽¹²⁰⁾

Fotosensibilidad, se recomienda que los pacientes eviten la exposición a la luz solar potente o a los rayos UV artificiales (Ej. lámpara solar o en solarium), y se sugiere el uso de protectores solares.⁽¹²¹⁾

En pacientes tratados con quinolonas se han descrito casos raros de polineuropatía axonal sensitiva o sensitivomotora que afectaba axones pequeños o grandes provocando parestesia, hipoestesis, disestesias y debilidad.

Otros problemas descritos son colitis pseudomembranosa, rabdmiolisis, síndrome de Stevens-Johnson, hipoglucemia.

La administración conjunta con antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) puede ocasionar toxicidad ocular (perforaciones corneales, neuropatía óptica y hemorragias de retina).⁽¹²²⁾

Aunque no se conoce su frecuencia con precisión, se ha notificado que el tratamiento con Moxifloxacino se puede asociar con la aparición de hepatitis fulminante.⁽¹²⁰⁾

Interacciones

No se recomienda administrarlos con antiarrítmicos.

Las Sales o antiácidos que contengan iones de Mg, Al, Zn, Fe, Ca y Hierro, y probablemente, los antagonistas H₂, Sucralfato, disminuyen la biodisponibilidad del 12.5%, que se puede evitar administrando las Quinolonas 2 horas antes o 4 horas después de las comidas.^{(120) (121)}

El Probenecid, disminuye la aclaramiento renal de las quinolonas.

Otras Quinolonas

Gemifloxacina

Es una fluoroquinolona de cuarta generación, por vía oral. Se utiliza sobre todo en las neumonías y en las exacerbaciones agudas de una bronquitis crónica, causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, o *Moraxella catarrhalis*.

Mecanismo de acción, inhibe la topoisomerasa II o girasa y la topoisomerasa IV.^{(123) (124)}

Actividad antimicrobiana

Su espectro de acción es amplio e incluye tanto patógenos Gram negativos: *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*

^{123,124}

Gram positivos: *S. pneumoniae* (incluye al multirresistente).^{123,124}

Atípicos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.^{123,124}

Farmacocinética, es lineal en un rango de dosis de 40 a 640 mg. Después de dosis orales múltiples de hasta 640 mg/día, durante 7 días se observó una acumulación mínima (acumulación media < 20%). Después de dosis orales repetidas de 320 mg/día, el estado de equilibrio se alcanza al tercer día de tratamiento. Se absorbe por vía digestiva, los alimentos no perturban la Absorción. **Biodisponibilidad** 71%. **Fijación proteica** 60 a 70%. **Distribución**, se distribuye bien en todo el organismo y penetra en los líquidos tejido pulmonar. **Excreción**: heces y orina. **Metabolismo** escaso en el hígado.^{(123) (124) (125)}

Presentación

Gemifloxacina (Factive) comprimidos 320 mg.

Dosis: 320 mg cada día por vía oral.

Sin embargo, las altas incidencias de reacciones cutáneas en las mujeres jóvenes hacen preferibles otras quinolonas para estas indicaciones.^{(123) (124) (125)}

Zabofloxacina

Es un antibiótico que pertenece a la familia de la Quinolonas en investigación para infecciones resistentes a múltiples fármacos debidas a bacterias Gram positivas. Abarca Gram negativos, incluye *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.⁽¹²⁴⁾

Se ha demostrado que es más activa que el Ciprofloxacino frente a *N. gonorrhoeae*. Menos activo frente a *P. aeruginosa* y *enterobacterias*.⁽¹²⁴⁾

Actualmente se ha visto un futuro prometedor en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad (patógenos Gram positivos) y también en la exacerbación bacteriana aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).⁽¹²⁴⁾

Nemofloxacina

La FDA aprobó este medicamento para su uso en neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y para infecciones bacterianas agudas de la piel y sus estructuras en adultos. Además, puede ser usada para el tratamiento por vía oral de pie diabético.⁽¹²⁴⁾

Su espectro de actividad es amplio y abarca patógenos, Gram positivos (*incluye actividad frente al MRSA*), Gram negativos, sin embargo, es menos activo frente a *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa* y atípicos.⁽¹²⁴⁾

Delafloxacina

Es una fluoroquinolona de cuarta generación aprobada en el 2017 para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y sus estructuras en adultos, con actividad expandida contra bacterias Gram positivas y patógenos atípicos.

Mecanismo de acción, inhibe la actividad del ADN bacteriano topoisomerasa IV y el ADN girasa (topoisomerasa II).

Actividad frente a bacterias Gram negativas (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*) y bacterias Gram positivas (*Staphylococcus aureus* (MRSA and MSSA), *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* group, *Streptococcus pyogenes* y *Enterococcus faecalis*). ⁽¹²⁴⁾

Farmacocinética. Absorción. Biodisponibilidad 58,8%. El volumen de distribución 30-48 litros. **Metabolismo** hepático principalmente a través de la glucuronidación mediada por UDP glucuronosiltransferasa 1-1, UDP-glucuronosiltransferasa. **Excreción** renal. Vida media 3,7 horas.

Se recomienda evitar el uso en pacientes con antecedentes de miastenia graves debido a que este puede exacerbar la debilidad muscular. ⁽¹²⁴⁾

Se encuentra disponible para administración vía oral e intravenosa

Finaxifloxacino

Es una quinolona fluorada, se diferencia de las otras quinolonas debido a que tiene una actividad de casi 6 veces más en pH ácido, por lo que la hace un fármaco ideal en infecciones que se encuentren en un medio ácido. ¹²⁴

Es muy activa frente a la mayoría de cocos Gram positivos y Gram negativos además de *Helicobacter pylori*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *A. baumannii* y enterobacterias. ⁽¹²⁴⁾

Presentación oftálmica, oral e intravenosa.

Prulifloxacino (NM394)

Es una fluoroquinolona profármaco. Tiene actividad frente a patógenos Gram positivos (es tan activo como Moxifloxacino) incluye actividad frente al MRSA y patógenos Gram negativos (más activo que Levofloxacino y Ciprofloxacino). ⁽¹²⁴⁾

Además, es activa frente a enteropatógenos: *Plesiomonas* spp, *Vibrio* spp., *Shigella* spp., *Aeromonas* spp., *Yersinia* spp., *E. coli*, *Salmonella* spp.; *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Legionella* spp e incluso más activo que la Ciprofloxacino, incluye bacterias atípicas. ⁽¹²⁴⁾

Se puede administrar vía intravenosa o vía oral.

Sitafloxacina

Es una fluoroquinolona de amplio espectro que ha sido aprobada en Japón, para el tratamiento de diversos tipos de infecciones bacterianas. ⁽¹²⁴⁾ ⁽¹²⁶⁾

Mecanismo de acción, inhibe a la enzima ácido desoxirribonucleico (ADN) giras y a la topoisomerasa IV, ambas involucradas en la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano. La actividad inhibitoria que presenta este antibiótico contra dichas enzimas parece ser superior a la de otras fluoroquinolonas. ⁽¹²⁶⁾

Farmacocinética, se **absorbe** por vía oral, con la administración repetida de dosis dos veces por día (v/d) se alcanzó una Cmáx en el estado de equilibrio de 0.57 y 1.17 µg/ml. Fijación proteica 46 al 55%. **Metabolismo** inhibe levemente a dos enzimas del sistema enzimático citocromo (CYP) P450: la CYP1A1 y la CYP1A2. **Excreción** renal. Se debe tener presente que la exposición a este antibiótico aumenta a mayor deterioro de la función renal, por lo que se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. ⁽¹²⁶⁾

Actividad antimicrobiana

En ensayos in vitro, la Sitafloxacina ha demostrado tener actividad contra un amplio número de bacterias Gram positivas y Gram negativas, y contra anaerobios y patógenos atípicos. ⁽¹²⁶⁾

Presenta actividad contra varios *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS), *Staphylococcus* meticilino sensible coagulasa negativo (SMSCN), *Staphylococcus* meticilino resistente coagulasa negativo (SMRCN), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*. ⁽¹²⁴⁾ ⁽¹²⁶⁾

De acuerdo con estos resultados, la actividad de esta fluoroquinolona parece ser mayor que la de la Levofloxacina, la Ciprofloxacina o la Tosufloxacina contra SAMS, SMSCN, SMRCN, *E. coli* y *Proteus mirabilis*. ⁽¹²⁴⁾ ⁽¹²⁶⁾

Asimismo, las tasas de sensibilidad del *S. pneumoniae* y del *Streptococcus pyogenes* fueron del 100% para sitafloxacina.

Comparado con otras bacterias Gram positivas es menos activa contra *S. aureus* meticilino resistente y *Enterococcus faecium*.

No obstante, demostró tener actividad contra patógenos anaerobios Gram positivos y Gram negativos (*Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* spp. y *Prevotella* spp.) y contra patógenos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia trachomatis*). ⁽¹²⁴⁾ ⁽¹²⁶⁾

Comparado con otras fluoroquinolonas, tiene un bajo potencial para seleccionar cepas resistentes de *S. pneumoniae*. De hecho, in vitro, este antibiótico ha demostrado tener actividad contra algunas cepas mutantes de esta bacteria.⁽¹²⁴⁾⁽¹²⁶⁾

Presentacion

Tabletas de 50 y 100 mg.

Dosis, en adultos, vía oral es de 50 mg a 100mg dos veces por día.

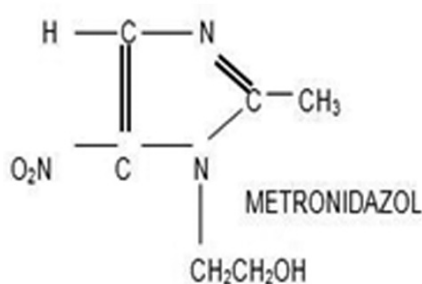
El uso de este antibiótico está contraindicado en pacientes pediátricos.

En personas con insuficiencia renal, se recomienda una dosis de 50 mg dos veces por día en el caso de los pacientes con una depuración de creatinina (CC) > 50 ml/min.⁽¹²⁴⁾⁽¹²⁶⁾

Para el caso de los pacientes con un CC > 30 y < 50 ml/min, se recomienda una dosis de 50 mg una vez por día y, en aquellos que presentan un CC > 20 y < 30 ml/min, 50 mg, administrados a intervalos de 48 horas o más

Nitroimidazoles

Son un grupo de compuestos: Metronidazol, Tinidazol, Ornidazol, Secnidazol, Nimorazol y Benznidazol (antichagásico).



Estructura Química

Los nitroimidazoles son compuestos heterocíclicos sintéticos relacionados con los nitrofuranos y se obtienen a partir de la nitrificación del anillo imidazólico.

Mecanismo de acción

La forma reducida de los Nitroimidazoles provoca modificaciones en la estructura helicoidal de ADN, con rotura de sus hebras y pérdida de función. No es frecuente la aparición de resistencias.^{(118) (127)}

Farmacocinética. Absorción, se absorbe adecuadamente por vía oral. La Concentración máxima en plasma se alcanza 1 a 2 horas después de su administración, en presencia de alimentos se prolonga el tiempo para alcanzar la concentración máxima. Por vía vaginal se absorbe poco. Vía rectal, se absorbe el 50 % de la vía oral. **Fijación proteica** 10 %. Atraviesa bien la barrera hematoencefálica con meninges inflamadas o sanas.

Metabolismo hepático. **Excreción** renal y heces, una pequeña proporción se elimina a través de la leche materna. **Vida media** 8 horas, que se prolonga en insuficiencia hepática.

(118) (127)

Espectro Antimicrobiano

Flora Anaerobios. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*; *Bacteroides thetaiotaomicron*; *Bacteroides ureolyticus*; *Bacteroides vulgatus*; *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Clostridium difficile* y *Clostridium perfringens*, *Eubacterium*, *Peptococcus* y *Peptostreptococcus*, *Eubacterium* sp.; *Fusobacterium* sp., *Prevotella bivia*; *Prevotella disiens*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella oralis*; *Veillonella* sp, *Peptococcus* sp, *Porphyromonas ccharolytica*; *Porphyromonas gingivalis*, *Mobiluncus*.(118) (127)

Entre los protozoos sensibles se incluyen la *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba polecki*, *Dientamoeba*, *Giardia lamblia* y *Trichomonas vaginalis*. (118) (127)

No es efectivo frente a los gérmenes aerobios comunes, aunque si lo es frente al *Haemophylus vaginalis*, *Balantidium coli*, *Blastocystis hominis*, *Campylobacter fetus*, *Gardnerella vaginalis*, *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma hominis*. (118) (127)

Se la utilizado, también, con éxito en la enfermedad de Crohn.

Tiene escasa actividad frente a los cocos gram positivos microaerófilos, por lo que no es muy eficaz en los abscesos pulmonares. (118) (127)

Es útil en el tratamiento de meningitis, abscesos cerebrales, endocarditis y septicemias causadas por anaerobios sensibles.

Es un fármaco de elección en el tratamiento de las Colitis por *Clostridium difficile*, *Dracunculus medinensis* (enfermedad el gusano de Guinea) 118-127

Son resistentes las bacterias aeróbicas y anaeróbicas facultativas y la mayor parte de *Actinomyces*, *Arachnia* y *Propionibacterium*, *Mobilincus*, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* spp. (118) (127)

Interacciones

Puede producir reacciones tipo Disulfiram cuando se ingieren bebidas alcohólicas.

La Cimetidina inhibe el metabolismo de Metronidazol por lo que puede acumularse.

Los Barbitúricos y Difenilhidantoina reducen su vida media de eliminación por inducción enzimática.

Inhibe el metabolismo de los anticoagulantes orales, por lo que puede potenciar su efecto.

Interfiere con las determinaciones de Transaminasas hepáticas.

Mecanismo de Resistencia

El principal mecanismo de resistencia es por alteración de las enzimas implicadas en la activación intracelular del fármaco, necesarias para la producción de sus metabolitos activos. ^{(118) (127)}

Reacciones Adversas

Sistema nervioso, se han reportado, convulsiones, polineuritis, cefalea, ataxia, confusión, mareos, vértigo, astenia, e insomnio, incoordinación motora. ^{(118) (127)}

Gastrointestinales, náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, sabor metálico, glositis y pancreatitis. ^{(118) (127)}

Hematológicas, leucopenia y trombocitopenia de carácter reversible. Orina de color rojo o marrón.

Oncogénicas, se ha demostrado ser carcinogénico en animales y no en el hombre.

Presentación

Metronidazol (Flagyl) comprimidos 250 mg y 500mg. Suspensión de 125mg/5ml y 250 mg/5ml. Inyectable frasco 500 mg/100 ml.

Dosis adultos: 30 a 50 mg/kg/día, cada 6 u 8 horas por vía oral o intravenosa.

Nitrofuranos

Los Nitrofuranos tienen cierta similitud estructural con los nitroimidazoles y se les ha atribuido un mecanismo de acción similar. ^{(34) (35)}

Nitrofurantoina

Es un Nitrofurano sintético usado para el tratamiento y prevención de las infecciones del tracto urinario, por por gérmenes Gram negativos y por algunos Gram positivos.

Actividad antimicrobiana, es activa contra muchas cepas de *E. coli*, y *Enterococcus*. Aunque la mayor parte de los *Proteus* y *Pseudomonas* y algunas cepas de *Enterobacter* y *Klebsiella*, son resistentes. Para gram positivos incluye el *Estafilococo*, *Streptococo* y *Corinebacteria*. ⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

Su actividad aumenta en orina ácida.

Farmacocinética, se absorbe de forma rápida y total tras su ingestión oral, la presencia de alimento en el tracto gastrointestinal aumenta la biodisponibilidad en un 40% y prolonga la duración de concentraciones terapéuticas urinarias. **Metabolismo** hepático. Fijación proteica 90-95%. Volumen de distribución de 0.7 litros por kilogramo de peso en los compartimentos extracelulares e intracelulares. **Excreción**, el 40% se elimina sin cambios

por los riñones, la orina puede tornarse ligeramente carnosa. Cruza la barrera placentaria y hematoencefálica, se detecta en la leche materna. Como es altamente soluble en orina, le confiere un color café. Vida media menos de una hora. ⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

Mecanismo de Acción, los procesos bioquímicos vitales de la síntesis de proteínas bacterianas, el metabolismo aeróbico, la síntesis de DNA y RNA y la síntesis de la pared bacteriana son inhibidos. ³⁴⁾⁽³⁵⁾

Efectos indeseables comunes, náusea, vómito y diarrea. Ocasionalmente reacciones de hipersensibilidad, fiebre, escalofríos, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica (asociada a déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa), daño hepatocelular e ictericia de tipo obstructivo.

Es infrecuente, pero potencialmente mortal la aparición de hepatitis activa durante el tratamiento, ocurre a las pocas horas o días de iniciado el tratamiento, con escalofríos, fiebre, disnea, tos, dolor torácico, infiltrados pulmonares y eosinofilia. ⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

La presentación fibrosis pulmonar intersticial difusa, puede aparecer durante el tratamiento prolongado y resulta de la generación de radicales libres de oxígeno. La toxicidad pulmonar de la Nitrofurantoina se presenta con mayor frecuencia en individuos ancianos. ⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

La anemia megaloblástica resulta de presentación muy rara.

Varios desordenes neurológicos, se presentan ocasionalmente y de forma transitoria: cefalea, vértigos, dolores musculares y nistagmo.

Signos de polineuropatías sensitivo-motora y desmielinización se han reportado con su uso prolongado o en pacientes con algún grado de insuficiencia renal.

Presentación

Nitrofurantoina (Uvamin) capsulas de 100 mg.

Dosis adultos 5 a 7 mg/Kg/día, cada 6 u 8 horas.

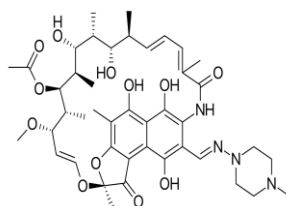
Dosis usual 50 a 100 mg, cuatro veces al día.

Una dosis simple de 50 a 100 mg al acostarse resulta suficiente para prevenir las infecciones urinarias recurrentes y las prostatitis recidivantes. No administrar en mujeres embarazadas, insuficiencia renal y menores de 1 mes de edad.

Rifampicina

Es un componente semisintético derivado de rifamicina (previamente conocido como *Amycolatopsis mediterranei* y *Streptomyces mediterranei*).

Las Rifamicinas son antibióticos macrocíclicos caracterizados por un grupo naftohidroquinona cromóforo, separado por un largo puente alifático, con un grupo acetilo en C25. ⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾



Estructura química

Mecanismo de Acción

La Rifampicina se une a la subunidad β de la polimerasa de ARN que depende de ADN (rpoB), para formar un complejo estable de fármaco-enzima. La unión del fármaco suprime la formación de cadenas en la síntesis de ARN. ⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

Farmacocinética. Se absorbe por vía oral, sin embargo, los alimentos disminuyen 33 % la concentración máxima, por lo es mejor consumir con el estómago vacío. Biodisponibilidad 90 a 95%. Metabolismo hepático por esterasas B y colinesterasas microsómicas que separan el grupo acetilo, también es metabolizada por hidrólisis. Distribución, penetra muy bien en muchos tejidos, pero en el SNC alcanzan sólo cerca del 5 % de las plasmáticas, Excreción, biliar, heces (60%) y orina (33 %). Vida media 6 a 7 horas. ⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

Actividad antibacteriana

Activo para inhibir el crecimiento de muchas bacterias Gram positivas: Staphylococcus aureus y Staphylococcus coagulasa-negativos y otras Gram negativas: Escherichia coli, Pseudomonas, Proteus indolpositivos e indolnegativos y Klebsiella. ⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

También muestra gran actividad contra Neisseria meningitidis y Haemophilus influenzae. Contra ciertas cepas de meningitis y púrpura. Anaerobios: Clostridium difficile. ⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

La actividad bactericida de la Rifampicina se optimiza siguiendo un modelo PK-PD Cmax/MIC dependiente, por lo que a una mayor dosis se obtiene un mejor efecto bactericida. 34,35

Presentación

Rifampicina cap de 300 mg

Dosis adultos: 10 a 20 mg/k/día, cada 8 horas, vía oral.

Dosis usual: 300 mg, cada 8 horas o 600 mg, cada 12 horas.

Bloqueo de la síntesis de factores Metabólico

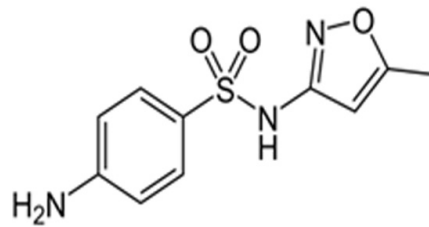
Agentes que actúan en la síntesis de factores metabólicos

Trimetoprim - Sulfametoxazol

(Cotrimoxazol)

Sulfonamidas

Fueron los primeros agentes quimioterapéuticos efectivos empleados en forma sistémica para la prevención y tratamiento de las infecciones bacterianas en los seres humanos. ⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾



Estructura Química

De acuerdo a la velocidad de absorción y excreción, hay cuatro grupos:

Sulfonamidas de rápida absorción y excreción: Sulfisoxazole, Sulfadiazina, Sulfamethoxazole.

Sulfonamidas de escasa absorción administrada por vía oral y activos sólo en la luz intestinal: Sulfasalazine.

Sulfonamidas de uso tópico: Sulfacetamida, Mafenida y Sulfadiazina de plata.

Sulfonamidas de acción prolongada, de rápida absorción y lenta excreción: Sulfadoxine.

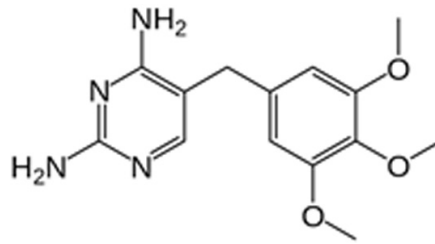
Sulfametoxazol. Pertenece al grupo de las Sulfonamidas de t_{1/2} intermedia, la Sulfanilamida o p-Amino Benceno-Sulfonamida (PABS).

Diaminopirimidinas

Entre sus análogos se encuentran la Brodimoprima, Metioprima, Tetroxopri, **Trimetoprima.**

Trimetoprima

Posee un espectro de acción antimicrobiana similar al de las Sulfonamidas y ha demostrado un sinergismo medicamentoso in vitro con estos agentes.



Trimetoprim

En la actualidad, también se usa sola en el tratamiento de infecciones del tracto urinario o respiratorio.

Cotrimoxazol

La introducción de Trimethoprim combinado con Sulfamethoxazole, constituyó un importante paso al desarrollo de mayor efectividad clínica de estos agentes antimicrobianos. Las dos drogas actúan de forma secuencial, en dos pasos de la misma vía metabólica de las bacterias, constituyendo un ejemplo clásico del sinergismo antibacteriano. ⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾

Tienen una mezcla fija de Sulfametoxazol con Trimetoprima en proporción 5 a 1 respectivamente, con lo cual se alcanza en sangre una relación 20:1 que in vitro es la más eficaz.

Mecanismo de Acción

Por potenciación recíproca de dos quimioterápicos, Sulfametoxazol y Trimetoprima que bloquean dos enzimas, la Tetrahidropterico sintetasa y la Dihidrofolato reductasa respectivamente precursores del ácido paraminobenzoico PABA, catalizan reacciones sucesivas en la biosíntesis del ácido fólico en los microorganismos patógenos. ⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾

En la práctica mantienen el espectro propio cada uno de los componentes, con la diferencia de que frente a algunos microorganismos pueden comportarse como bactericidas. ⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾

La sinergia es máxima cuando un germen es susceptible a ambos productos. También se observa cuando es resistente a sulfametoxazol, pero es esencial la sensibilidad a la trimetoprima. ⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾

Farmacocinética. Trimethoprim, se absorbe más rápido que Sulfamethoxazole y la vida media de la combinación oscila entre 10 y 11 horas. Amplia biodisponibilidad. El Trimethoprim se distribuye y se concentra rápidamente en los tejidos y su volumen de distribución es 9 veces superior al Sulfamethoxazole. La droga penetra sin dificultad en el

LCR, y se concentra en el esputo y bilis. Fijación proteica 65 a 70%. Cerca del 60% del Trimethoprim administrado y del 25 al 50% del Sulfamethoxazole se excretan por la orina en las primeras 24 horas. Su Excreción se reduce considerablemente en los pacientes con uremia. ⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾

Espectro Antimicrobiano

Flora Aerobia Gram Positiva:

Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus pyogenes. Streptococcus pneumoniae, S. viridans y otros estreptococcus. ⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾

Es eficaz contra la septicemia y la meningitis por *Listeria monocytogenes*.

Flora Aerobia Gram Negativa

Escherichae coli, Proteus mirabilis, Shigella sp, Salmonella sp, Citrobacter, Pseudomonas cepacia, P. seudomallei, H. influenzae, Vibrio cholerae, Yersinia enterocolitica y Neisseria gonorrhoeae y meningitidis, Serratia. ⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾

Muestran sensibilidad para especies de Klebsiella, Brucella abortus, Pasteurella haemolytica, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica y Nocardia asteroides, Chlamydia trachomatis, Enterobacter, Providencia, Gardnerella, Bacillus, Legionella pneumophila. ⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾

Es el tratamiento de elección para la neumonía por Pneumocystis jirovecii (carinii), Stenotrophomonas maltophilia, Tropheryma whippelii e infecciones por nocardia. ⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾

Se lo usa en la profilaxis de la neumonía por Pneumocystis jirovecii en los pacientes con infección por VIH, con transplante de órganos sólidos, transplante de medula ósea, o que reciban tratamiento a base de fludarabina. ⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾

Es el fármaco de elección frente a infecciones causadas por cepas susceptibles de *Nocardia* y *Stenotrophomonas maltophilia*. ⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾

Generalmente son resistente a Pseudomona aeruginosa, Bacteroides fragilis y Enterococcus.

Resistencia Bacteriana

La aparición de resistencia es menor para la combinación, que para cada producto de forma aislada. Esto resulta lógico debido a que los microorganismos que han adquirido resistencia para uno de los compuestos, pueden ser sensibles al otro. ⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾

La resistencia al Trimethoprim, puede aparecer por mutaciones que lleva a una superproducción de PABA por parte de la bacteria.

Reacciones Adversas

El 75% de los efectos adversos se manifiesta en piel: La dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica toxica (síndrome de Lyell) son infrecuentes y afectan más bien a personas de edad avanzada. ⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾

Trastornos digestivos: náusea, vómito, diarrea, anorexia, glositis, estomatitis.

Trastornos hepáticos: alteraciones leves a necrosis hepatocítica. Puede producir aumento de transaminasas y bilirrubina; con poca frecuencia, ictericia colestásica.

Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica (pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.), Anemia megaloblástica (por su acción Antifolica), aplasia medular, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, metahemoglobinemia, purpura de Henoch-SchOnlein y sulfahemoglobinemia, trastornos de la coagulación. ⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾

Se han observado otras alteraciones dermatológicas, como prurito, eritema multiforme, fototoxicidad y erupciones de tipo maculopapular morbiliforme y pruriginoso que aparecen generalmente entre el séptimo décimo cuarto día de tratamiento. ⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾

No deben usarse en el último mes de embarazo, por el riesgo de ocasionar Kernicterus

En enfermos con SIDA infectados con *P. carinii*, el Cotrimoxazol ocasiona con mayor frecuencia erupción cutánea, pancitopenia, fiebre, aumento de las transaminasas y creatinina. ⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾

Puede haber perturbación permanente de la función renal en personas con nefropatía y en individuos con riñón normal se observa disminución reversible en la depuración de creatinina. ⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽¹¹⁸⁾

No existen evidencias de que el Trimethprim-Sulfamethoxazole induzca deficiencia de ácido fólico en humanos cuando se administra a dosis farmacológicas adecuadas, sin embargo, en pacientes desnutridos puede precipitarse anemia megaloblástica, leucopenia y trombocitopenia. ³⁰⁻³⁵⁻¹¹⁸

Interacciones

En ancianos tratados con diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de trombocitopenia con purpura.

Puede desplazar a los anticoagulantes orales y al metotrexato de su unión a proteínas.

El Cotrimoxazol inhibe el metabolismo de la fenitoina, aumenta el de la ciclosporina A y puede potenciar su nefrotoxicidad.

Se ha observado sinergia con Polimixina, Rifampicina y Metronidazol.

Presentación

Cotrimoxazol

Bactrim forte tabletas Sulfametoxazol 800 mg, Trimetoprim 160 mg. Suspension Sulfametoxazol 200 mg Trimetoprim 40 mg. Suspension forte Sulfametoxazol 400 mg y Trimetoprim 80 mg.

Dosis: Sulfametoxazol 15 mg/k/día y Trimetoprim 3mg/k/día, cada 12 horas, vía oral.

Por vía venosa la dosis es de 5mg/ k/día, de Trimetoprim y 15 mg/k/día se sulfametoxazol, cada 12 horas.

Capítulo XIII

Resistencia Bacteriana

El descubrimiento y el perfeccionamiento de los antibióticos han supuesto en los últimos tiempos una auténtica revolución médica en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, la extrema versatilidad y adaptabilidad de los microorganismos ha impedido que la victoria humana sobre las bacterias patógenas haya sido total, pues muchas bacterias han ido desarrollando mecanismos de defensa que las protegen frente a la acción de los antimicrobianos. ⁽¹²⁸⁾

En la Asamblea de la Organización Mundial de la Salud (OMS) llevada a cabo en 2015, se ha consensuado la necesidad de un plan de acción global para combatir la resistencia a antimicrobianos, que involucre a países en todas las regiones y que apunte a concientizar y educar sobre la resistencia antimicrobiana, optimizar el uso de los antimicrobianos, reducir la incidencia de la infección hospitalaria y la diseminación de los microorganismos resistentes y asegurar una sostenible inversión para la lucha contra la resistencia antimicrobiana. ⁽¹²⁸⁾

Durante los últimos años el mundo se ha enfrentado a 3 grandes desafíos:

- El incremento de pacientes inmunocomprometidos en los cuales la terapia antibiótica pierde efectividad
- Aparición de nuevos patógenos, reaparición con mayor virulencia de otros conocidos
- Aumento de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos

Si bien la antibioterapia ha doblegado las grandes epidemias bacterianas del pasado, las enfermedades infecciosas siguen con nosotros.

La incidencia de las infecciones por gérmenes resistentes a los antimicrobianos, se ha incrementado alarmantemente en los últimos tiempos y plantea un desafío terapéutico para el futuro.

El diagnóstico infectológico se ha perfeccionado significativamente en los últimos años, lo que permite identificar con más precisión los agentes causales de las infecciones, las técnicas de análisis del ADN acceden a la rápida caracterización de los microorganismos. ⁽¹²⁸⁾
⁽¹²⁹⁾

La biología molecular es capaz de establecer vínculos entre casos relacionados, posibilitando un mejor seguimiento y vigilancia epidemiológica. ⁽¹²⁹⁾

La ingeniería genética ayuda a comprender los mecanismos de resistencia y qué se puede hacer para combatirla. ⁽¹²⁹⁾

Se entiende por **Resistencia Bacteriana** a la capacidad natural o adquirida de las bacterias de permanecer refractarias al efecto de los antimicrobianos. ⁽¹²⁸⁾

Clínicamente resulta en la imposibilidad de realizar el control de la infección y la erradicación del agente patógeno causal. ⁽¹²⁸⁾

En el **laboratorio** se expresa como un incremento significativo en la concentración mínima inhibitoria (CIM) para impedir el crecimiento del microorganismo en el antibiograma. ⁽¹²⁸⁾

Varios son los factores que han contribuido a la aparición de la resistencia bacteriana:

- El uso formal o indiscriminado de antibióticos, ejercen una presión de selección que favorece la supervivencia de cepas que portan y expresan genes determinantes de resistencia. El antibiótico no crea resistencia, pero selecciona las bacterias resistentes eliminando las sensibles. ⁽¹³⁰⁾
- Es preocupante el uso de los antimicrobianos en la agricultura, donde llegan a ser regados indiscriminadamente sobre los campos frutales. También son usados desmedidamente en la avicultura, existiendo lugares donde se le adicionan 60 kg de antimicrobianos a cada acre de criadero de salmón. Por otra parte, incontables cantidades de antimicrobianos son utilizados en la industria de detergentes caseros, forros de colchones, almohadas y otros. ⁽¹³¹⁾
- El uso inadecuado en terapéutica médica es una cuestión de análisis y discusión muy actual; múltiples estudios plantean que hasta un 75 % de los antibióticos utilizados en la comunidad son cuestionables, debido a que son utilizados fundamentalmente en enfermedades respiratorias de origen viral. ⁽¹³¹⁾
- La utilización generalizada de antimicrobianos en pacientes inmuno comprometidos y en las unidades de cuidados intensivos. ⁽¹³¹⁾
- El uso de dosis o duración inadecuada de la terapia antimicrobiana. ⁽¹³¹⁾
- El desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los diferentes gérmenes teniendo en cuenta la flora local de cada institución o comunidad.

Uno de los aspectos más controvertidos con respecto de las resistencias bacterianas es su significación clínica, ya que la relación entre resistencia bacteriana in vitro y la respuesta clínica no siempre está bien definida, porque el fallo terapéutico en ocasiones puede deberse a otros factores.

Existen principios farmacocinéticos y farmacodinámicos que pueden explicar la mala respuesta al tratamiento antibiótico. Ej. ⁽¹³¹⁾

- Los Aminoglucósidos no son eficaces en el tratamiento de abscesos y heridas supurativas al ser inhibidos por el pH ácido del medio.⁽¹³²⁾
- Las Aminopenicilinas no ofrecen buenos resultados en el tratamiento de enfermos con Pielonefritis aguda, debido a que no alcanzan altas concentraciones en el parénquima renal.^{(131) (132)}
- Los Glucopeptidos no ofrecen buenos resultados en el tratamiento de infecciones Óseas, Pulmonares o del Sistema Nervioso Central (SNC) por *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina (SARM) debido a que no tiene buena difusión en estas estructuras anatómicas.^{(131) (132)}
- La Penicilina G no alcanza concentraciones adecuadas en el sistema nervioso central para el tratamiento de infecciones por *Neisseria meningitidis* con sensibilidad disminuida a la misma y las Cefalosporinas orales no alcanzan buenos niveles en la próstata ni en el hueso.^{(131) (132)}
- Por otra parte, existen discordancias entre la actividad in vitro e in vivo. Así, aunque bacterias como *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus faecalis* puedan ser sensibles in vitro al Ciprofloxacino, no se correlaciona siempre con una adecuada respuesta clínica, sobre todo en caso de infecciones graves, ya que se trata de un antibiótico con escasa actividad bactericida frente a dichos microorganismos.^{(131) (132)}
- En infecciones por *Escherichia coli*, *Klebsiella Pneumoniae* o *Enterobacter cloacae* productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), sensibles al Ciprofloxacino, la actividad in vitro tampoco se correlaciona correctamente con una eficacia clínica adecuada, lo cual está relacionado con el desarrollo a los pocos días del tratamiento de resistencias inducibles.^{(131) (132)}

De acuerdo con Elliot TS, la rapidez con que surgen los microorganismos multirresistentes no es igual a la velocidad con que surgen nuevos antibióticos, por tanto, se piensa que pronto no haya nuevos de estos agentes para tratar a pacientes con sepsis graves.⁽¹³⁰⁾

Bases Genéticas de la Resistencia

Una de las aplicaciones prácticas más interesantes de los avances realizados en las últimas décadas en el campo de la Genética Bacteriana ha sido comprender los mecanismos genético-moleculares de la resistencia a los antibióticos, lo que está permitiendo un “ataque” más racional a este problema clínico.

Una cepa bacteriana es resistente a un antibiótico por dos tipos principales de mecanismos:

Resistencia Natural o Intrínseca. No genética

- Metabólicamente inactivos
- Carecen de estructura blanco o sitio de unión del antibiótico

Resistencia Adquirida. Genética

Cromosómica

- Mutación

Extra cromosómica (plasmídios)

- Factor R transmitido por: Transformación, Transducción, Conjugación y

Transposición.

Resistencia Natural o Intrínseca

Habitualmente se requiere para la mayoría de las acciones de los medicamentos antibacterianos, la replicación activa de las bacterias, consecuentemente, los microorganismos que están inactivos en su metabolismo (no se hallan en fase de multiplicación) pueden ser fenotípicamente resistentes al medicamento. No obstante, sus descendientes son totalmente sensibles, Ej. *Micobacterias* a menudo sobreviven en los tejidos durante muchos años después de la infección, sin embargo están frenadas por las defensas del huésped y no se multiplican. ⁽¹³¹⁾

Dichos microorganismos “persistentes” son resistentes al tratamiento y no pueden ser erradicados mediante medicamentos. Sin embargo, si empiezan a multiplicarse (Ej. después de la supresión de la inmunidad celular en el paciente), son totalmente sensibles a los mismos medicamentos. ⁽¹³³⁾

El conocimiento de las resistencias naturales o salvaje permite prever la inactividad de la molécula frente a bacterias identificadas que no tienen su estructura blanco o sitio de unión del antibiótico. Ej. El *Mycoplasma* al carecer de Pared Celular no presenta estructura diana para los betalactámicos. ⁽¹³¹⁾

Resistencia Adquirida

Es la realmente importante desde un punto de vista clínico, es genética y es debida a la modificación de la carga genética de la bacteria:

- Cromosómica, aparece por cambios puntuales en el DNA (mutación),

- Extra cromosómica, por la adquisición de ADN (plásmidos, transposones, integrones),

Resistencia Cromosómica

Se origina por mutación espontánea, llevando a un cambio genético estable. Unos puntos de mutación génicas pueden ocurrir en pares de bases de nucleótidos, proceso referido como cambio micro evolutivo. ^{(133) (134)}

La frecuencia de mutación se calcula $1/1.000.000$ a $1/10.000.000$ de divisiones celulares.

La resistencia cromosómica se trasmite en forma vertical de generación en generación, los genes transmite la resistencia a su progenie. ⁽¹³³⁾

Resistencia Extra Cromosómica

Se denomina también resistencia transferida o resistencia mediada por plásmidos o transposones, ocurre por incorporación o transferencia del material genético que pueden pasar de una bacteria a otra, por medio de fragmentos de cromosoma llamados plásmidos, proceso referido como cambio macro evolutivo. ^{(133) (134)}

La transferencia de genes se realiza en forma horizontal a través de Plásmidos u otro material genético movable como Integrones y Transposones; esto último no solo permite la transmisión a otras generaciones, sino también a otras especies bacterianas. De esta forma una bacteria puede adquirir la resistencia a los antibióticos sin necesidad de haber estado en contacto con estos. ^{(133) (134)}

Los Plásmidos son fragmentos de DNA bacteriano con longitud variable, algunos con capacidad para replicarse independiente de la maquinaria genética que dispone la célula, lo que les da el apelativo de conjugativos y no conjugativos según esta capacidad. ^{(133) (134)}

Los Transposones, son secuencias o segmentos de DNA (doble cadena) que pueden ser trasladados entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, o de un plásmido a un bacteriófago gracias a un sistema de recombinación propio; esto sumado a la capacidad de los plásmidos de trasladarse de una célula a otra, durante la conjugación, permite la adquisición de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas lo que facilita la expansión epidémica de la resistencia. ^{(133) (134)}

Algunos Plásmidos y Trasposones poseen elementos génicos denominados Integrones que les permite capturar varios genes exógenos determinando la aparición de una resistencia a varios antibióticos (resistencia múltiple). Los plásmidos y transposones son elementos genéticos móviles donde se transportan los genes de resistencia. ^{(133) (134)}

La principal amenaza al éxito de la Antibióticoterapia está representada por la transmisión genética de plásmidos de resistencia a antibióticos (plásmidos R) capaces de diseminarse por:

Transformación. Se produce entre bacterias homólogas, al producirse la lisis de una bacteria resistente, una porción de ADN penetra la pared celular de una bacteria susceptible y ambos ADN se combinan. (ADN desnudo del plásmido puede ser captado por una bacteria sensible receptora)

Transducción. Se realiza por medio de bacteriófagos, que transportan ADN de una bacteria a la otra.

Conjugación. Consiste en la transferencia de genes entre bacterias sexualmente diferentes; requiere del contacto de célula a célula a través de pelos sexuales para la transmisión del factor R (gen extracromosómico de la resistencia). Hay un puente citoplasmático de conjugación entre bacterias de distintas especies. La resistencia así obtenida se extiende con rapidez, pues cada bacteria infectada se transforma en donante de genes de resistencia. (Es un fenómeno de intercambio dependiente de contactos célula-célula) ^{(133) (134)}

Transposición. Consiste en el intercambio entre plásmidos o de un plásmido hacia un cromosoma o hacia un bacteriófago sin necesidad de homología entre el donante y el receptor. Los elementos así actuantes son los denominados transposones, que seleccionan su propio sitio de inserción.

Mecanismos Bioquímicos Implicados en la Resistencia a Antibióticos

La modificación de la carga genética de la bacteria despliega elementos bioquímicos en la bacteria que impiden al antibiótico ejercer su mecanismo de acción.

Destrucción del Antimicrobiano por Inactivación Enzimática

Las bacterias producen enzimas que inactivan al antibiótico; las más importantes son las betalactamasas, codificadas por genes cromosómicos o extracromosómicos.

Las β -lactamasas constituyen la estrategia de mayor éxito en la defensa bacteriana frente a los antibióticos β -lactámicos. Probablemente estas enzimas se han desarrollado como variantes de las propias enzimas biosintéticas de la pared celular, las Transpeptidasas, Transglicosidasas y Carboxipeptidasas, que son las Proteínas Fijadoras de Penicilina (PBPs), objetivos del ataque de los β -lactámicos. ^{(135) (136)}

Las β -lactamasas hidrolizan el anillo β -lactámico del antibiótico provocando su desestabilización química y su posterior destrucción.

Las β -lactamasas suelen actuar a altas concentraciones, bien por su acumulación en el espacio periplásmico de las bacterias Gram negativas o por acumulación sobre la superficie celular de las bacterias Gram positivas.

Existe un elevado efecto inóculo en las bacterias productoras de β -lactamasas, es decir, la concentración de enzima destructora de β -lactámicos es mayor cuando hay gran número de bacterias.

La gran variedad de β -lactamasas ha hecho necesario la formulación de diferentes esquemas de clasificación que permiten comparar y estudiar estas enzimas. La mayoría de estos esquemas se basa en la actividad hidrolítica (perfil de sustrato), en la inhibición o en los caracteres fisicoquímicos e inmunológicos de estas enzimas. ^{(135) (136)}

Las enzimas que hidrolizan las Penicilinas se denominan Penicilinasas, así como las que hidrolizan las Cefalosporinas se llaman Cefalosporinasas y las enzimas que tienen la capacidad de hidrolizar ambos tipos de β -lactámicos se clasifican en β -lactamasas de amplio espectro o de espectro ampliado (BLEAs) en relación al tipo de sustrato sobre el que actúan. ^{(135) (136)}

Las enzimas que hidrolizan las Penicilinas, Cefalosporinas y Amoxicilina se clasifican en β -lactamasas de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEEs) ^{135,136}

La producción de Betalactamasas puede ser constitutiva (se producen siempre) o inducible (sólo en presencia de un betalactámico). En este sentido no todos los betalactámicos tienen el mismo poder de inducción, que van desde poco a altamente inductores. ^{(135) (136)}

En los microorganismos Gram negativos, las Betalactamasas plasmídicas son constitutivas y su grado de producción está en relación con el número de copias del plásmido, mientras que en los *Staphylococcus* suelen ser inducibles.

Las betalactamasas cromosómicas, que son producidas fundamentalmente por bacterias Gram negativas, pueden ser constitutivas o inducibles.

La primera β l fue identificada en *Escherichia coli* aún antes de que la penicilina estuviera comercializada; sin embargo, desde una perspectiva netamente clínica, la resistencia a la penicilina emergió inicialmente en *Staphylococcus aureus*, debido a la producción de una β l (Penicilinasas) codificada en un plásmido, la cual se diseminó rápidamente dentro del género, y en una etapa posterior se transfirió a microorganismos como *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*. ^{(135) (136)}

Disminución de la permeabilidad del microorganismo a la droga

Las bacterias producen mutaciones en las porinas de la pared que impiden la entrada de ciertos antibióticos (betalactámicos) o alteran los sistemas de transporte (Aminoglucósidos).^{(135) (136)}

Se realiza mediante la disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana, con la pérdida o modificación de los canales de entrada (porinas), de tal forma que la membrana se torna impermeable a los antibióticos.

En la historia del desarrollo de los antibióticos, se reconoció de manera precoz que la Penicilina es eficaz frente a las bacterias Gram positivas pero no frente a las Gram negativas. Esta diferencia en la sensibilidad al antimicrobiano se debe en gran parte a la membrana externa, una bicapa lipídica que actúa como barrera frente a la penetración de muchos antibióticos en la célula, esta membrana externa no está presente en las bacterias Gram positivas.^{(135) (136)}

La velocidad de difusión de los antibióticos a través de su membrana externa no sólo está en función del número y las propiedades de los canales de porinas, sino también de las características fisicoquímicas del antibiótico.

En general, cuanto mayor es la molécula del antibiótico, más negativas son las cargas, y cuanto mayor es el grado de hidrofobicidad, menos probable es que penetren a través de la membrana externa.

Las moléculas pequeñas hidrófilas con una carga zwitteriónica, como el Imipenem, Cefepima, son muy permeables. Las moléculas de mayor tamaño, de carga elevada, como la Carbenicilina, son menos permeables.

En otros casos, la resistencia se debe a alteraciones en la cápsula bacteriana.

Alteración de los receptores por cambio del blanco estructural

La falta de unión del antibiótico a su receptor “blanco”, anula la capacidad de producir una respuesta.

-Alteración de los sitios de ataques ribosomales. La falta de unión del antibiótico a su receptor “blanco” en el Ribosoma, anula su capacidad para inhibir la síntesis de proteínas y el crecimiento celular. Esta resistencia se produce como resultado de la acción de una metilasa, que desmetila los residuos de adenina en el ARN ribosomal de la subunidad S, que interfiere con la fijación de los Macrolidos, Aminoglucósidos, Lincomicina, Tetraciclinas, Fenicoles, Estreptograminas.^{(135) (136)}

- Alteración de las enzimas PBPs. (proteínas fijadoras de penicilina) necesarias para la formación de la pared celular (resistencia a Betalactámicos).
- Alteración a nivel del ADN. Topoisomerasa origina resistencia a las quinolonas.
- Reducción de la acumulación del medicamento por bombas de eflujo

Es un sistema de expulsión activa del antimicrobiano, actúa como una bomba expulsora que utilizan las bacterias para la excreción de productos residuales o tóxicos, con la que puede eliminar además agentes antibacterianos, lo que a su vez las bacterias reducen la concentración del antibiótico. Ej. Múltiples bacterias desarrollan resistencia a las Tetraciclinas.^{(135) (136)}

Desarrollo de nueva vía metabólica con síntesis de nuevos metabolitos

Las bacterias pueden adoptar otras vías metabólicas para obtener el sustrato necesario para sus requerimientos vitales. Ej. Pueden utilizar Tiamina o Metionina en lugar de Ácido Paraaminobenzoico (PABA) para la síntesis de ácido fólico y así hacerse resistentes a la Trimetroprim-Sulfametoxazol.

Una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos de diversas especies bacterianas, dando lugar a fenotipos de multiresistencia o incluso de panresistencia.

Es importante resaltar que los grados de resistencia pueden variar mucho de un hospital a otro hospital, de ciudad a ciudad y de una nación a otra.

Los principales problemas de resistencia que se ha detectado.

- *Stafilococcus aureus* sensibles a la Meticilina, más del 95% son resistentes a las Penicilinas, pero sensibles a Cloxacilina, Cefalosporinas, Carbapenémicos e Inhibidores de Betalactamasas, Gucopéptidos, Linezolid. La diseminación de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM) comenzó en la década de 1980 y constituye en la actualidad un problema de salud a nivel mundial.

^{(135) (136)}

Se reconoce la aparición de cepas de *S. aureus* con resistencia intermedia (SARIV) o completa (SARV) a la vancomicina, así como de enterococos resistentes a este antibiótico (ERV).^{(135) (136)}

Si bien la Vancomicina es activa contra la mayoría de las formas de SARM, se asocia con escasa penetración tisular, bajos niveles de acción bactericida y un creciente incremento de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para numerosas cepas.^{(135) (136)}

- *Stafilococcus epidermidis*. Alrededor del 75% son resistentes a todos los betalactámicos.
- *Streptococcus pneumoniae*. Alrededor del 40% de resistencia a la penicilina.

- *Enterococcus faecalis*. Resistencia a Ampicilina menor del 5%, estable.
- *Neisseria gonorrhoeae*. Resistencia a Penicilinas alrededor del 80%.
- *Neisseria meningitidis*. Resistencia de bajo nivel a Penicilinas del 30 a 40%, en ligero aumento.
- *-Haemophilus influenzae*. Resistencia a Amoxicilina alrededor del 30%, menos del 5% de estas cepas son resistentes a inhibidores de betalactamasas, pero sensibles a Cefalosporinas de tercera y cuarta generación, Carbapenémicos y Aztreonam.
- *Salmonella entérica*. Resistencia a amoxicilina del 20-40%; resistencia a Amoxicilina-Ácido Clavulánico del 1 a 5%.^{(135) (136)}
- *Escherichia coli*. Resistencia a Amoxicilina y Piperacilina alrededor del 40%, aproximadamente el 10% de estas cepas son resistentes a los Inhibidores de las Betalactamasas, pero casi siempre sensibles a Cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación, Carbapenémicos, Aztreonam.^{135,136}
- *Klebsiella pneumoniae*. La resistencia a Inhibidores de las Betalactamasas, Cefalosporinas de tercera y cuarta generación y Aztreonam varía del 10 y el 30% y siempre es mayor en las unidades de cuidados intensivos (UCI). La resistencia a Carbapenémicos es prácticamente nula.^{(135) (136)}
- *Enterobacter spp.* La resistencia a Piperacilina-Tazobactam, Cefalosporinas de tercera generación y Aztreonam varía del 15-50% y siempre es mayor en las UCI. La resistencia a Cefepima es de alrededor del 12% y prácticamente nula a Carbapenémicos.^{(135) (136)}
- *P. aeruginosa*. Resistencia a Piperacilina, Cefotaxidima, Cefepima, Aztreonam y Carbapenémicos varía del 15 al 35%.^{(135) (136)}
- *-Prevotella spp.* Resistencia a Inhibidores de las Betalactamasas y Carbapenémicos inferior al 5%.^{(135) (136)}
- *-Bacteroides spp.* Resistencia a Inhibidores de las Betalactamasas y Carbapenémicos inferior al 5%.^{(135) (136)}
- Las cepas de ***Acinetobacter baumannii*** poseen varios mecanismos de resistencia, como la inhibición del antibiótico por β -lactamasas, disminución de la permeabilidad de los antibióticos por pérdidas de porinas, presencia de bombas de expulsión y la alteración del sitio de acción del fármaco, lo que lo convierte en un verdadero ejemplar de las infecciones nosocomiales multirresistentes. Por otro lado, es recomendable la utilización de Colistina y Tigeciclina como primera línea.⁽¹³⁷⁾

Recomendaciones

El principal reto es crear un ambiente de alerta, conciencia y compromiso de expertos profesionales, autoridades, académicos y comunidad que trabajen conjuntamente en enfermedades infecciosas, microbiología y farmacología anti infecciosas, para hacer frente a tan serio problema que compromete la vida en el ecosistema.

- Lavarse las manos adecuadamente reduce la posibilidad de infección o de propagar infecciones.
- Higienizar a fondo o evitar manipular a la vez los alimentos crudos como frutas, verduras, huevos y carne poco cocida, con alimentos cocinados también puede reducir la posibilidad de una infección.
- Actividades de alto riesgo incluyen: sexo sin protección, uso de equipamiento en gimnasios o lugares públicos, ser un paciente en un hospital o en una residencia de ancianos, ser un recluso, ir a la peluquería, compartir productos personales (cosméticos, lociones, ropa de cama, pasta de dientes, auriculares, tijeras de uñas, champú).
- Incremento, en los planes de educación médica de pregrado y posgrado, del estudio de las enfermedades infecciosas, el uso de los agentes antimicrobianos y su prescripción basada en la evidencia.
- Establecimiento de programas de vigilancia para detectar la aparición de cepas resistentes, y mejoramiento de la calidad de los métodos de susceptibilidad para guiar la terapéutica empírica contra los patógenos que producen las enfermedades infecciosas más comunes.
- -Cumplimiento estricto de las medidas de prevención y control de la infección intrahospitalaria.

Bibliografía

1. **García** J et al Historia de la Antibioticoterapia. http://es.slideshare.net/Quimio_Farma/historia-de-la-antibioterapia.
2. González. J y Calvo. A. Historia. El despertar de la era antibiótica Rev. Esp Quimioterapia, septiembre 2005; 18(3):247-251 disponible <http://seq.es/seq/>.
3. Celinda Del Mar, et al. Antibióticos: Historia y resistencia bacteriana. [historia antib.pdf](#). gsk. 1015.
4. Guillermo Acuña L. Evolución de la terapia antimicrobiana: lo que era, lo que es y lo que será. Rev. Chil Infect. 2003; 20 (Supl 1)
5. Belloso W. H. Historia de los antibióticos Rev. Hosp. Ital. B. Aires Vol. 29 Nº 2, diciembre 2009
6. Ledermann D Walter. La historia de la penicilina y de su fabricación en Chile. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2006. Jun [citado 2021 Oct 08]; 23(2): 172-176.
7. Padilla Cuadra J. Historia de los Antimicrobianos. Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad de Iberoamérica. Vol. II • Julio 2019 • Número. II.
8. Quiñones Pérez Dianelys. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". Rev. Cubana Med Trop [Internet]. 2017 Dic [citado 2021 Oct 07]; 69(3): 1-17.
9. Sierra Benítez E. León Pérez M, Terapia antibacteriana: origen y evolución en el tiempo. Rev.Med. Elec.Vol42. N5.2019. Matanzas Cuba.
10. Padilla Cuadra J. Historia de los Antimicrobianos. Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad de Iberoamérica. Vol. II • Julio 2019 • Número. II.
11. Page last reviewed: Ebola Outbreak in West Africa Content source: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of High-Consequence Pathogens and Pathology (DHCPP), Viral Special Pathogens Branch (VSPB). 2014-2016
12. Kilgore, Paul E., et al. "Prospección del control de la Fiebre Hemorrágica Boliviana." *Emerging Infectious Diseases*: 1 (3).
13. Gallo RC. «A reflection on HIV/AIDS research after 25 years».2006 *Retrovirology* 3 (1): 72.
14. García Meléndez, Martha Elena; Skinner Taylor, Cassandra; Salas Alanís, Julio César; Ocampo Candiani, Jorge. «Enfermedad de Lyme: actualizaciones». *Gaceta médica de México*. (Monterrey, México) 2014 (150): 84-95.
15. ParrAlyssa; Whitney, Ellen A.; Berkelman, Ruth L. «Legionellosis on the Rise: A Review of Guidelines for Prevention in the United States» . *J Public Health Manag Pract* (en inglés) 21 (5): 2018.

16. Venezuelan hemorrhagic fever: Clinical and epidemiological studies of 165 cases". *Clinical infectious diseases*, 1998, (26:2), pp. 308-313 190
17. Toxic-Shock Syndrome (TSS)». *National Notifiable Diseases Surveillance System* (en inglés). Noviembre de 2011. 192
18. Marshall BJ, Warren JR (1984). «Unidentified curved bacilli in the stomach patients with gastritis and peptic ulceration». *Lancet* 1 (8390): 1311-1315. PMID 6145023.
19. Carneiro, Marcelo; et al. Leptospirosis asociada a la exposición ocupacional: Estudio clínico y epidemiológico. *Rev. Chil. Infectol.* 2004, vol.21, n.4. ISSN 0716-1018
20. Wang, Ze-Dong; Liu, Quan; Liu, Huan-Huan; Li, Shuang; Zhang, Li; Zhao, Yong-Kun; Zhu, Xing-Quan (9 de enero de 2018). "Prevalencia de *Cryptosporidium*, microsporidia e infección por isospora en personas infectadas por el VIH: una revisión sistemática global y metanálisis"
21. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Madrid, 2013. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/>
22. Leslie, S; Torp, Klaus D. (diciembre de 2017). «Yellow Fever» [Fiebre Amarilla]. *StatPearls [Internet]* (en inglés). Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing. Consultado el 18 de febrero de 2018.
23. RABIA - Recursos en Virología - UNAM». www.facmed.unam.mx. Anuncio Oficial desde la Organización Mundial de la Salud sobre la **COVID-19**.
24. Prevención y Tratamiento · Preguntas más Frecuentes · Asistencia al Viajero
25. Ramos J. Et al. *Infectología Clínica*. Editorial manual Moderno. Segunda edición 2012 ISBN 978-607-448-263-8. México
26. Rodríguez A, Delgado M, Martínez D. Procedimientos antimicrobianos: Parte I: la desinfección en instituciones de salud. *Rev cubana Hig Epidemiol* [revista en la Internet]. 2007; 45(2). Disponible en: <http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php>.
27. Sanjuan N. Dr. *Introduction a La Microbiología. Generalidades de Bacteriología*. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. Cátedra de Microbiología, Parasitología e Inmunología. 2019
28. Katzung Beltram, *Farmacología básica y clínica* 12 edición. Editorial McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V. 2013. Mexico.
29. Goodman – Gilman *Las Bases Farmacológicas de la terapéutica*. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V. Mexico. 2015.
30. Vera-Carrasco O. Normas y estrategias para el uso racional de antibióticos. *Cuad. - Hosp. Clín.* [Internet]. 2019 Jun [citado 2021 Oct 11]; 60(1): 55-63. Disponible

- en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762019000100009&lng=es
31. Vásquez Peralta Mario Humberto, Comboza Morales Reinaldo Enrique, Vargas León Israel Vinicio, Gallegos Valverde María Gabriela, Peña Murillo Erika Lisseth, Simancas Racines Alison Cristina. Diagnóstico microbiológico. Su importancia en las infecciones quirúrgicas. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2018 Dic [citado 2021 Oct 11] ; 20(3): e630. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962018000300009&lng=es. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1467777>.
 32. Jordi Vila et al Métodos de diagnóstico rápido en microbiología clínica: necesidades clínicas Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.2017 Vol. 35. Núm. 1.ELSEVIER
 33. P.Margareta Mühlhause et al Laboratorio de microbiología: conocimientos básicos para un clínico Revista Médica Clínica Las Condes. Volume 25, Issue 3 2014, Velasquez
 34. Manual de Washington de Terapeutica Medica, Universitu in St. Louis. School of Medicine. Edicion 35 Año 2016. Pavan Bhat MD. Alexandra Drether MD. Mark Gdowski MD. Rajjeev Ramgopal MD. Dominique Williams MD
 35. Morejón García Moisés, Cué Brugueras Manuel. Aspectos a tener en cuenta antes de aplicar una antibioticoterapia. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2005 Abr [citado 2021 Oct 11]; 21(1-2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252005000100019&lng=es
 36. M. Gallego Úbeda, L et al, Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo M. Gallego Úbeda, L. Farm Hosp. 2014; 38(4):364-378
 37. Vera Carrasco Oscar. USO DE FÁRMACOS EN EL EMBARAZO. Rev. Méd. La Paz [Internet]. 2015 [citado 2021 Oct 12] ; 21(2): 60-76. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582015000200010&lng=es.
 38. Sandoval Paredes José, Sandoval Paz Cindy. Uso de fármacos durante el embarazo. Horiz. Med. [Internet]. 2018 Abr [citado 2021 Oct 12] ; 18(2): 71-79. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2018000200011&lng=es. <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n2>

39. Dras. Raquel Pannone, Susana Cabrera Dr. Leonardo Sosa. **FÁRMACOS EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** 2015
<http://www.sitiomedico.org/artnac/2002/06/32.htm>
40. Ávila Darcia Sergio, Solís Flores William. Aspectos Farmacocinéticos a Tomar en Cuenta Durante la Prescripción de Fármacos en el Embarazo. Med. leg. Costa Rica [Internet]. 2016 Mar [cited 2021 Oct 08]; 33(1): 197-204. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152016000100197&lng=en.
41. Hernández Aguilar M. et al. Uso de antibióticos y lactancia materna. Centro de Salud Fuente de San Luis, Valencia. REV. Quimioter. 2009; 22(4):180-185.
42. Jose Maria Paricio Talayero^a, N. Marta Díaz-Gómez^b, Leonardo Landa Rivera^c, Marta Sánchez Palomares^d, Lourdes Escrivá Cholb Medicamentos y lactancia materna Anales de Pediatría Continuada Vol. 12. Núm. 5. 2014, ELESIER
43. Acosta Debora Viviana, Lugo Rodriguez Gladys, Domenech María Gloria, Vera de Molinas Zully, Maidana de Larrosa Gladys, Samaniego Silva Lourdes. Interrupción de la lactancia materna relacionada con el consumo de medicamentos. Ars Pharm [Internet]. 2020 Jun [citado 2021 Oct 13]; 61(2): 97-103. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942020000200003&lng=es. Epub 20-Jul-2020. <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.9391>.
- A. Gómez Papí^{1,3}, J. Paricio Talayero^{2,3} y R. Closa Monasterolo¹. Fármacos y lactancia materna Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología.2008
44. Antibióticos y lactancia maternal Olga Cortés Rico^a, José Luis Montón Álvarez^b. 2019 <http://www.guia-abe.es>
45. **Gaitán**-Padrón Farmacología en pediatría . Revista MEXICA DE ANESTESIOLOGIA 2008. Volumen 31 Suplem 1
46. ARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN PEDIATRÍA Valsecia-Malgor. FARMACOLOGÍA PEDIÁTRICA. 4PEDCINT (unne.edu.ar)2015
47. Teresita García Pastrana et al Aspectos generales sobre el uso de antimicrobianos en Pediatría Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2013; 32(1):21-28 La Habana, Cuba
48. FARMACOLOGIA MEDICA VOL IV - Malgor, L.A., Valsecia, M.E. 2016
49. Bourlon R et al. El anciano: un huésped peculiar en los procesos infecciosos. Med.Int. Mex 2009;25(4):321-5

50. Hernández-López G, et al. Sepsis en el paciente anciano críticamente enfermo. *Rev Hosp Jua Mex* 2018; 85(4): 222-227
51. Morena S. et al. Fármacos en Insuficiencia Renal y Hepática. *Boletín Farmacoterapéutico de la castilla de la mancha*. 2011; 12(1)
52. Azanza J et al. Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal o hepática *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(10):593-599
53. Meijide M. CHILD-PUGH Clasificación pronóstica de la hepatopatía. <http://www.meiga.info/Escalas/CHILD-PUGH.pdf>.
54. González R. Anticonceptivos Orales y Uso Concomitante de Antibióticos. ¿Existe una interacción? *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica* l XI (566)
55. Henry Hitner et al. *Introduction a la FARMACOLOGÍA*. Quinta Edicion. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V. 2005
56. Aland Bisso-Andrade. Fundamentos básicos de la terapia antimicrobiana. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2018; 31(1):10-23.
57. Carrillo Esper Raúl, Zavaleta Bustos Miriam, Álvarez Alcántara Haidee, Carrillo Córdova Dulce María, Carrillo Córdova Carlos Alberto. La importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la prescripción de antibióticos. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* [revista en la Internet]. 2013 Jun [citado 2020 Ago 04]; 56(3): 5-11. 209
58. Noda Albelo Amaury L., Vidal Tallet Arturo. Farmacocinética y farmacodinámica, implicación en un uso más racional de los antimicrobianos: implication in a more rationale use of antimicrobials. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2010 Dic [citado 2021 Oct 13]; 44(4): 533-546. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152010000400012&lng=es.
59. José Julián López, Adriana Marcela Garay. Estudio de utilización de antibióticos en el servicio de consulta externa de un hospital público en Bogotá, D.C. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, Vol. 45(1), 35-47, 2016
60. Maguiña-Vargas Ciro, Ugarte-Gil César Augusto, Montiel Marco. Uso adecuado y racional de los antibióticos. *Acta méd. peruana* [Internet]. 2006 Ene [citado 2020 Ago 15]; 23(1): 15-20
61. J. Gómez, et al. Los betalactámicos en la práctica clínica. *Rev Esp Quimioter* 2015;28(1): 1-9.Revisión
62. Cristina Suárez, Francesc Gudiol. Antibióticos betalactámicos **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**. Vol. 27. Núm. 2.

63. STI_handout_PenicillinGBenzathine_spanish Penicillin G Benzathine (Bicillin® L-A) for Treatment of Syphilis. Clinical Prevention Services Provincial STI/HIV Clinic
64. Paulo Andrés Hincapié Morales Reacciones adversas a betalactámicos: una revisión de tema Medicina U.P.B., vol. 40, núm. 1, pp. 55-64, 2021 Universidad Pontificia Bolivariana
65. Brian J. Werth Penicilinas 2020. Manual MSD. Version para profesionales. <https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/penicilinas>.
66. Reacciones alérgicas a betalactámicos en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento Arch Argent Pediatr 2019;117 Supl 1:S24-S36 / Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo.
67. Ballesté López Irka, González Ballesté Mayara, Campo González Ana, Amador Morán Rafael, Pérez Hernández Brenda, Díaz Valdés Yanira Noalis. Resistencia de Staphylococcus aureus frente a cefalosporinas en la sepsis neonatal y puerperal. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2019 Mar [citado 2021 Oct 13]; 45(1): 1-13. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2019000100001&lng=es. Epub 01-Mar-2019.
68. Silva F. Actividad comparativa in vitro de cefpodoxima en relación a otros antibióticos de uso frecuente, frente a patógenos respiratorios, urinarios y de infecciones de partes blandas. Rev Méd Chile 2005;
69. Elisa Torres-del-Pliego. Primer caso de administración de ceftazidima/avibactam en hospitalización a domicilio. Bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* BLEE multirresistente. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Vol. 35. Núm. 5. ELESIER
70. Silva O Francisco, Durán T Claudia, Ulloa F María Teresa, Prado J Valeria. Actividad comparativa in vitro de cefpodoxima en relación a otros antibióticos de uso frecuente, frente a patógenos respiratorios, urinarios y de infecciones de partes blandas. Rev. méd. Chile [revista en la Internet]. 2005; 133(8): 903-910. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php>.
71. Bragatti J. et al Encefalopatía Induzida por Cefepime achados clínicos electroencefalográficos 2005; 63(1):87-92
72. .Morejón García . Moisés. Ceftarolina y ceftobiprol, nuevas cefalosporinas. Rev Cubana Farm [Internet]. 2011 Sep [citado 2021 Oct 13]; 45(3): 318-320. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000300001&lng=es

73. RICARDO MORALES I. Ertapenem: Una nueva clase de Carbapenem. Rev Chil Infect 2003; 20 (4): 270—276
74. Arias Palacios J, et al. Comparación de la actividad antimicrobiana de meropenem genérico y meropenem innovador por la técnica de micro dilución en cepas resistentes. Revista Cubana de Farmacia. 2015;49(4):651-663
75. Campero R Joseph G, Figueredo D Cyndy L, Correa Doryanna, Torres C Luis C. Actividad comparativa in vitro de Doripenem y otros carbapenemicos frente a Pseudomonas aeruginosa aisladas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Vargas de Caracas. INHRR [Internet]. 2016 Dic [citado 2021 Oct 14] ; 47(1-2): 7-17. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772016000100002&lng=es.
76. Xiao-Yu QuTing-Ting HuWei Zhou. A meta-analysis of efficacy and safety of doripenem for treating bacterial infections. **Original Articles** • Braz J Infect Dis 19 (2) • Mar-Apr 2015
77. Karla Marcela Moreno Monge. CARBAPENÉMICOS: TIPOS Y MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANOS REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXX. 2013
78. J. Gómez, et al. Los betalactámicos en la práctica clínica . Rev Esp Quimioter 2015;28(1): 1-9
79. Robino Luciana, Notejane Martín, Casuriaga Ana, Galain Belén, García Camila, Más Mariana et al . Fosfomicina en el tratamiento de la infección urinaria baja en niños mayores de 6 años. Evolución clínico-microbiológica. Arch. Pediatr. Urug. [Internet]. 2020 Dic [citado 2021 Oct 14] ; 91(Suppl 2): 24-33. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492020000800024&lng=es. Epub 01-Dic-2020. <http://dx.doi.org/10.31134/ap.91.s2.3>.
80. Cabrera RLE, Díaz RL, Miralles SAI, et al. Efectividad in vitro de la amikacina y fosfomicina en cepas de Escherichia coli uropatógena multidrogosresistentes. Correo Científico Médico. 2019;23(4):.
81. Wolff Marcelo, Quintanilla Raúl, Carrasco Juan Pablo, Cifuentes Marcela. Análisis crítico de un antimicrobiano sub-óptimo, de frecuente sobre-utilización e inadecuada dosificación: Vancomicina. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2019 Dic [citado 2021 Oct 14] ; 36(6): 687-697. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182019000600687&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000600687>.

82. Morejón M. Glicopéptidos, origen y desarrollo actual. Rev. Cubana de Farmacia. 2015; 49(1):1-3 <http://scielo.sld.cu.peru>.
83. Páez Hugo, Vargas Lina Patricia, Sarmiento María Paula, Flórez Andrés. Reacciones adversas poco comunes a antibióticos: Agranulocitosis por vancomicina. Acta Med Colomb [Internet]. 2014 July [cited 2021 Oct 14] ; 39(3): 279-282. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482014000300012&lng=en.
84. Barrientos Jiménez Maryam, Esquivel Zúñiga María Rebeca, Álvarez Umaña Silvia Vanessa, Tencio Araya Jose, Soto Cerdas Jahaira. Antibioticoterapia y nuevas terapias no farmacológicas en infecciones por Clostridium diffici. Med. leg. Costa Rica [Internet]. 2017 Mar [cited 2021 Oct 10] ; 34(1): 265-271. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100265&lng=en.
85. S. E. Damodaran and S. Madhan Telavancin: A novel lipoglycopeptide antibiotic J Pharmacol Pharmacother. 2012; 2(2): 135–137.
86. Araos Rafael, García Patricia, Chanqueo Leonardo, Labarca Jaime. Daptomicina: características farmacológicas y aporte en el tratamiento de infecciones por cocáceas gram positivas. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2012 Abr [citado 2021 Oct 14] ; 29(2): 127-131. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000200001&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000200001>.
87. Candela Fajardo Ana, Urbietta Sanz Elena, Gallego Muñoz Cristóbal. Dalbavancina en el tratamiento de la infección de piel y tejidos blandos. Farm Hosp. [Internet]. 2017 Oct [citado 2021 Oct 15] ; 41(5): 642-643. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432017000500642&lng=es. <https://dx.doi.org/10.7399/fh.10800>.
88. Azanza J et al. Dalbavancina: parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. Vol. 35. Núm. S1.
89. Telavancina <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/telavancina>. Asociación Española de pediatría. 2015
90. [Brian J. Werth](#) Lipoglucopeptidos <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/lipogluco.2020>

91. Karrine D. Brade, Jeffrey M. Rybak, and Michael J. Rybak. Oritavancin: A New Lipoglycopeptide Antibiotic in the Treatment of Gram-Positive Infections. 2016; 5(1): 1-15
92. García-Robles Ana Alejandra, López Briz Eduardo, Fraga Fuentes María Dolores, Asensi Díez Rocío, Sierra Sánchez Jesús Francisco. Revisión crítica de la oritavancina en infecciones de la piel y tejidos blandos. Farm Hosp. [Internet]. 2018 Abr [citado 2021 Oct 16] ; 42(2): 73-81. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432018000200073&lng=es. <https://dx.doi.org/10.7399/fh.10807>
93. Aguayo A. et al. Infectología al día. Colistín en la era post-antibiótica Rev. Chilena Infectol 2016; 33 (2): 166-176.
94. Aliño S. et al. Aminoglucósidos: mirada actual desde su historia. Rev cubana Pediatr. 2007; 79(2): Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo>.
95. García J, Varona, F. Antimicrobianos. Consideraciones para su uso. La Habana: Ciencias Médicas; 2009.
96. Julianis Quintero Noa, et al. Ototoxicidad y factores predisponentes. Revista Cubana de Pediatría. 2018;90(1)
97. González V. Utilidad de los macrólidos en el manejo de las bronquiectasias: Intervención a favor.; Rev. chil. enferm. respir. 2008; 24(1): 40-42. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo>.
98. Vega B Luis E, Platzer M Lisbeth, Sánchez D Ignacio. Efecto inmunomodulador de los macrólidos en las enfermedades pulmonares. Rev. chil. pediatr. [revista en la Internet]. 2005; 76(6): 559-566. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php>
99. Rey R, Macrólidos, Quinolonas, Atención Farmacéutica en el uso de Antibióticos. 2011; Modulo3
100. Gonzalez M, et al. Manual de terapéutica 2018 2019. Fundamentos de Medicina CIB Fondo editorial Medellin Colombia 2018. decima octava edición ISBN; 978-958-883469-8
101. Antonio Rivera. Resistencia a macrólidos en Mycoplasma pneumoniae y salud pública. ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES. Volumen 14, No. 4, octubre-diciembre 2016.
102. Clindamicina. Rev Cubana Farm [Internet]. 2016 Mar [citado 2021 Oct 15] ; 50(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152016000100017&lng=es

103. Lamont T, et.al. M. Infección por Clostridiodes (anteriormente Clostridium) difficile en adultos: epidemiología, microbiología y fisiopatología - UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 24].
104. Morejón García Moisés, Salup Díaz Rosa, Cué Brugueras Manuel. Actualización en tetraciclinas. Rev Cubana Farm [Internet]. 2003 Dic [citado 2021 Oct 17] ; 37(3): 1-1. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152003000300008&lng=es.
105. JACOME CALLE, J., CAMACHO MARROQUÍN, M., MENDOZA MARÍN , C., & DELGADO SALAZAR, P. La minociclina en el acné vulgar RECIMUNDO VOL. 4 N° 1 (2020)
106. Y.N'Guyen. Tetraciclinas. Glicilciclinas EMC - Tratado de Medicina. Volume 17, Issue 1, March 2013. Elsevier
107. Mella S. y Muñoz M. Tigeciclina: Aspectos estructurales, farmacocinéticos y farmacodinámicos. rev chilena infectol 2009 26(1): 10-12
108. Mella M Sergio. Cloranfenicol e identidad. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2009 Dic [citado 2021 Oct 17] ; 26(6): 560-561. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182009000700013&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182009000700013>.
109. Yolanda Elizabeth Morales G.1 , Ma. Carmen Herrera2 , Jesús Muñoz R.3. Cloranfenicol, un antibiótico clásico como alternativa en el presente. Revisión Bibliográfica revista mexicana de ciencias farmacéuticas Volumen 38 • Número 1 • 2007
110. Yang M, Xu M. Linezolid inducida por angioedema y urticaria en un paciente con insuficiencia renal. Braz J Infect Dis [serie en Internet]. 2012; 16(6):606-607. Disponible en: <http://www.scielo.br/scielo>.
111. CASTILLO D. LORIANA, ESPINOZA A RICARDO, CASTRO I. JOSE MIGUEL, JORQUERA N. RICARDO, HAYDEN F. ALBERTO, NÚÑEZ V. NELSON et al . Evaluación in vitro de linezolid frente a Staphylococcus aureus meticilina resistentes aislados de infecciones osteo-articulares. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2001 [citado 2021 Oct 15] ; 18(3): 182-186. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182001000300004&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182001000300004>.

112. Brandariz-Núñez David, Hernández-Corredoira Virginia, Guarc-Prades Eva, García-Navarro Bárbara. Neuropatía óptica asociada a linezolid: revisión sistemática de casos. *Farm Hosp.* [Internet]. 2019 Abr [citado 2021 Oct 16] ; 43(2): 61-65. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432019000200061&lng=es. <https://dx.doi.org/10.7399/fh.11133>.
113. Escolar M, et al. Quinupristina/Dalfopristina. *Formacion Medic Continuada. Rev. Med. Univ.* 2001; 45 (4): Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra
114. Brian J. Werth Quinupristina y Dalfopristina <https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias/bacterianos/quinupristina-y-dalfopristina>
115. Whalen, Karen. *Farmacologia. Reviews. Sexta Edición.* 2016. Lippincott. Illustrated. Editorial Karen Whalen. ISBN 978-84-16353-22-4
116. Trucco O. Aspectos microbiológicos de las nuevas quinolonas: Levofloxacin, Sparfloxacin, Trovafloxacin y Grepafloxacin. *Rev. Chilena Infect.* 2000; 17 (1): 67-72.
117. Carrillo-Alduenda JL1, Flores-Murrieta FJ1,2, Rodríguez-Alcocer. Actualización en la prescripción de fluoroquinolonas. *Med Int Méx.* 2018 enero;34(1):89-105.
118. Contreras Z. et al. Reacción alérgica a ciprofloxacina: Descripción de un caso clínico. *Rev. chil. infectol.* 2008; 25(6): 472-474. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo>.
119. Diego Abelardo Álvarez-Hernández, Gilda Sofía Garza-Mayén y Rosalino Vázquez-López. Quinolonas. Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32(5): 499-504
120. Cué Brugueras Manuel, Morejón García Moisés, Salup Díaz Rosa. Actualidad de las quinolonas. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2005 Abr [citado 2021 Oct 17] ; 39(1): 1-1. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000100011&lng=es.
121. García-Sánchez J et al. Antibioterapia para el siglo XXI, antibacterianos para la segunda década. ¿Posibilidades o realidades en un futuro . *Rev Esp Quimioter* 2012; 25(2): 100-121

122. Blondeau JM, Tillotson GS. Gemifloxacino para el tratamiento de infecciones no complicadas de las vías urinarias (cistitis aguda). *Ginecol Obstet Mex.* 2009;77(12):573-582.
123. Keating G, Analizan las Características Farmacológicas de la Sitafloxacina, *Drugs* 71(6):731-744, 2011
124. Retamal-Riquelme Eva, Soto-San Martín Hernán, Vallejos-Castro José, Galdames-Poblete Daniel. Neurotoxicidad secundaria a metronidazol: un efecto adverso reversible. Caso clínico. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2014 Mar [citado 2020 Ago 12]; 142(3):386-390.
125. Serra Valdés Miguel Ángel. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2017 Jun [citado 2021 Oct 17]; 16(3):402-419. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000300011&lng=es.
126. Angarita Merchán Maritza, Torres Caicedo María Inés, Díaz Torres Andrea Katherine. Técnicas de Biología Molecular en el desarrollo de la investigación. Revisión de la literatura. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2017 Oct [citado 2021 Oct 17]; 16(5):796-807. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000500012&lng=es.
127. Fernández Riverón Fernando, López Hernández Jorge, Ponce Martínez Laida María, Machado Betarte Caridad. Resistencia bacteriana. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2003 Mar [citado 2021 Oct 18]; 32(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572003000100007&lng=es. <https://www.fao.org/zhc/detail-events/es/c/452719/> Resistencia a los antimicrobianos: lo que necesitas saber. 2017. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura.
128. Medina-Morales Diego Alejandro, Machado-Duque Manuel Enrique, Machado-Alba Jorge E. Resistencia a antibióticos, una crisis global. *Revista médica Risaralda* [Internet]. 2015 Jan [cited 2020 Aug 06]; 21(1):74-74.
129. Elso Manuel Cruz Cruz. Antibióticos vs. resistencia bacteriana. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*. Volumen 40, Número 2 (2015) > **Cruz Cruz**
130. Okwu, M., Olley, M., Akpoka, A., Izevbuwa, O. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and anti-MRSA activities of extracts of some

- medicinal plants: A brief review. *AIMS Microbiol* [Internet]. 2019;5(2):117-37. Available from:
131. Stefaniuk EM, Tyski S. Colistin resistance in Enterobacterales strains – A current view. *Polish Journal of Microbiology*. Polish Society of Microbiologists. [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 27]. Vol. 68, p. 417-27. Available from:
 132. Iáñez E. Resistencia Bacteriana a los Antibióticos, Hipertextos del Área de Biología. Curso de Microbiología General, Argentina; 1992 (paper)
 133. Barletta Farías Roberto, Pérez Ponce Leonardo, Castro Vega Gabriela, Pujol Pérez Misael, Barletta del Castillo Jorge, Dueñas Pérez Yeny. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: un reto para la terapéutica actual. *Medisur* [Internet]. 2018 Abr [citado 2021 Oct 18]; 16(2): 322-334. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000200015&lng=es.
 134. Morales Villavicencio CE, Oramas González R, Valcárcel Izquierdo N, Rodríguez Rensoli M. *La epistemología de las Ciencias de la Educación Médica. Epistemología de la Educación Médica*. Cuenca, Ecuador: Universidad Católica de Cuenca; 2015



Uleam
UNIVERSIDAD LAICA
ELOY ALFARO DE MANABÍ

2023

ISBN: 978-9042-827-82-0



9789942827920