

LOS ANTIMICROBIANOS EN LA PRÁCTICA MEDICA

Clasificación de las bacterias patógenas para el ser humano:

AEROBIOS

1. COCOS GRAM POSITIVOS:

CATALASA POSITIVOS:

- ? *Staphylococcus aureus*.
- ? *Staphylococcus epidermidis*.
- ? Otros *Staphylococcus coagulasa* negativos (*S. Saprophyticus*).

CATALASA NEGATIVOS:

- ? *Enterococcus faecalis*.
- ? *Enterococcus faecium*
- ? *Leuconostoc* sp.
- ? *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* del grupo B)
- ? *Streptococcus bovis*.
- ? *Streptococcus pneumoniae*.
- ? *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* del grupo A).
- ? *Streptococcus* del grupo viridans (*anginosus*, *mutans*).

2. COCOS GRAM NEGATIVOS:

- ? *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.
- ? *Neisseria gonorrhoeae*.
- ? *Neisseria meningitidis*.

3. BACILOS GRAM POSITIVOS:

- ? *Bacillus anthracis*.
- ? *Corynebacterium diphtheriae*.
- ? *Corynebacterium*
- ? *Erysipelothrix rhusiopathiae*.
- ? *Gardnerella vaginalis*.
- ? Microorganismos ácido-resistentes
 - Mycobacterium avium*.
 - Mycobacterium kansasii*.
 - Mycobacterium leprae*
 - Mycobacterium tuberculosis*.
- ? *Nocardia* sp.

4. BACILOS GRAM NEGATIVOS:

Enterobacterias:

- ? *Citrobacter* sp.

- ? *Enterobacter aerogenes*
- ? *Escherichia coli*.
- ? *Klebsiella* sp.
- ? *Morganella morganii*.
- ? *Proteus* sp.
- ? *Providencia rettgeri*.
- ? *Salmonella* sp.
- ? *Salmonella typhi*.
- ? *Serratia marcescens*.
- ? *Shigella* sp.
- ? *Yersinia enterocolitica*.
- ? *Yersinia pestis*.

Enterobacterias no fermentadoras:

- ? *Aeromonas hydrophila*.
- ? *Chromobacterium violaceum*
- ? *Plesiomonas shigelloides*.
- ? *Pasteurella multocida*.
- ? *Vibrio cholerae*.
- ? *Vibrio vulnificus*.

No fermentadoras, no enterobacterias:

- ? *Acinetobacter calcoaceticus*.
- ? *Acinetobacter xylosoxidans*
- ? *Eikenella corrodens*
- ? *Flavobacterium meningosepticum*.
- ? *Pseudomonas aeruginosa*
- ? *Pseudomonas* sp.

5. COCOBACILOS GRAM NEGATIVOS:

- ? *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.
- ? *Bartonella bacilliformis*.
- ? *Brucella* sp.
- ? *Bordetella* sp.
- ? *Campylobacter* sp.
- ? *Haemophilus* sp.
- ? *Haemophilus influenzae*.
- ? *Helicobacter pylori*.
- ? *Legionella* sp.
- ? *Rochalimaea* sp.
- ? Clamidas
 - Chlamydia trachomatis*.
 - Chlamydia pneumoniae*.

- Chlamydia psittaci.
- ? Riquetsias
 - Rickettsia prowazekii.
 - Rickettsia rickettsii.
- ? Mycoplasma pneumoniae.
- ? Borrelia burgdorferi.
- ? Leptospira sp.
- ? Treponema pallidum

ANAEROBIOS

1. BACILOS GRAM NEGATIVOS:

- ? Bacteroides fragilis.
- ? Bacteroides.
- ? Fusobacterium sp.
- ? Prevotella sp.

2. COCOS GRAM NEGATIVOS:

- ? Veillonella sp.

3. BACILOS GRAM POSITIVOS NO FORMADORES DE ESPORAS:

- ? Actinomyces sp.
- ? Bifidobacterium sp.
- ? Eubacterium sp.
- ? Propionibacterium sp.

4. BACILOS GRAM POSITIVOS FORMADORES DE ESPORAS:

- ? Clostridium botulinum.
- ? Clostridium perfringens.
- ? Clostridium tetani.
- ? Clostridium sp.

5. COCOS GRAM POSITIVOS:

- ? Peptostreptococcus sp.
- ? Gemella morbillorum.
- ? Peptococcus niger.

GENERALIDADES

Antibióticos, definición: sustancias producidas por varias especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetes), que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y eventualmente pueden destruirlos. El uso común ha extendido el término de antibiótico a agentes antibacterianos sintéticos como sulfonamidas y quinolonas.

CATEGORÍAS DE ANTIMICROBIANOS:

I. Bactericidas:

1. β -lactámicos
 - Penicilinas
 - Cefalosporinas
 - Carbapénicos
 - Monobactámicos
2. Aminoglucósidos
3. Glicopéptidos:
 - Vancomicina
 - Teicoplanina
4. Quinolonas
5. Fosfocina

II. Bacteriostáticos:

1. Sulfamidas
2. Clindamicina
3. Macrólidos
4. Tetraciclinas
5. Cloramfenicol: Para la Neisserias meningitidis y H. influenzae es bactericida.

CLASIFICACIÓN SEGÚN EL MECANISMO DE ACCIÓN:

I. Inhibición de la síntesis de la pared:

- Penicilinas
- Monobactámicos
- Carbapénicos
- Cefalosporinas
- Vancomicina
- Bacitracina
- Fosfocina
- Cicloserina
- Imidazoles

II. Daño de la permeabilidad de la membrana celular:

. Detergentes:

Polimixina

Colistina

. Unión a los esteroides de la pared celular:

Nistatina

Anfotericin B

III. Agentes que afectan la función de las subunidades ribosomales 30S o 50S e inhiben reversiblemente la síntesis de proteínas (bacteriostáticos):

Cloramfenicol

Tetraciclina

Lincomicina

Clindamicina

Eritromicina

IV. Agentes que se unen a la subunidad ribosomal 50S y alteran irreversiblemente la síntesis de proteínas (bactericidas):

Aminoglucósidos

V. Agentes que afectan la síntesis de ácidos nucleicos:

. Inhibición de la RNA polimerasa dependiente de DNA:

Rifampicina

. Inhibición de la girasa de DNA:

Quinolonas

VI. Antimetabolitos:

Sulfonamidas

VII. Análogos del ácido nucleico:

Zidovudone

Ganciclovir

Viradavine

Acyclovir

TIPOS DE RESISTENCIA BACTERIANA:

1. Natural: Locus natural permanente en el DNA bacteriano.
Ejemplo: el 100% de resistencia de la Pseudomonas a las penicilinas naturales.
2. Primaria: Locus del DNA que aparece al azar (Mutación)
3. Secundaria: Mutaciones espontáneas y selección natural
4. Transferible: Intercambio de plásmidos de resistencia

(transformación, transducción, conjugación). Grupos K.E.S. (Klebsiella, E. coli, Serratia).

SELECCIÓN DE UN AGENTE ANTIMICROBIANO:

I. Factores farmacocinéticos

El éxito de la farmacoterapia depende de alcanzar actividad bactericida en el sitio de la infección sin toxicidad significativa en el huésped. Para alcanzar este objetivo terapéutico factores farmacocinéticos y dependientes del huésped deben ser cuidadosamente evaluados.

El acceso del antibiótico al sitio de la infección depende de múltiples factores. Por ejemplo; si la infección es en el SNC, la droga debe atravesar la barrera hematoencefálica y muchos antimicrobianos polares a pH fisiológico no logran atravesarla. Los antimicrobianos que se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas poseen pobre penetración en el LCR, y bajo nivel terapéutico porque sólo la fracción libre es capaz de interactuar con las bacterias.

Existen diferentes criterios al evaluar el efecto terapéutico alcanzado por una actividad antibacteriana constante, frente a la actividad alcanzada por altas concentraciones pico seguidos de periodos subinhibitorios de actividad. La decisión está en dependencia de si la droga evaluada produce inhibición del crecimiento celular tiempo-dependiente o concentración-dependiente. La actividad de los Beta-lactámicos es fundamentalmente tiempo dependiente, mientras que la de los aminoglucósidos es concentración dependiente. Datos experimentales sugieren que los aminoglucósidos son igualmente eficaces y menos tóxicos cuando se administran a altas dosis una sola vez al día que cuando se administran con una frecuencia mayor. Está demostrado que la administración continúa de aminoglucósidos causa toxicidad innecesaria.

Debe mantenerse especial cuidado cuando se usan aminoglucósidos, vancomicina o Fluocitosina ya que estas drogas se eliminan exclusivamente por el riñón y su toxicidad es proporcional a su concentración plasmática.

En pacientes con insuficiencia hepática se debe reducir la dosis de drogas que son metabolizadas y excretadas por el hígado (eritromicina, cloramfenicol, metronidazol, clindamicina). La vida media de la rifampicina y la isoniacida se prolongan excesivamente en pacientes con insuficiencia hepática.

II. Factores dependientes del huésped:

Factores locales

La actividad de los aminoglucósidos y la vancomicina se encuentra muy reducida en focos sépticos que contienen pus, ya que los fagocitos, detritos celulares, fibrina y proteínas contenidas en el pus se unen a estos medicamentos inactivándolos. Las condiciones de anerobiosis encontradas en la cavidad de los abscesos contribuyen a la inactivación de los aminoglucósidos. La hemoglobina contenida en hematomas infectados puede unirse a penicilinas y tetraciclinas reduciendo su actividad. El pH existente en la cavidad de los abscesos e infecciones confinadas (espacio pleural, líquido cefalorraquídeo, orina) es generalmente bajo y disminuye significativamente la actividad de aminoglucósidos, eritromicina y clindamicina. Sin embargo otras drogas como clortetraciclinas, nitrofurantoína y metenammina son más activas en medio ácido. La penetración de los agentes antimicrobianos en la cavidad de los abscesos es muy reducida debido a su escasa irrigación sanguínea. Por tanto el tratamiento exitoso de los abscesos siempre requiere de su drenaje.

La probabilidad de éxito con la terapéutica antimicrobiana esta muy reducida cuando existen cuerpos extraños en el sitio de la infección. Estos factores resultan de vital importancia cuando existen prótesis vasculares, ortopédicas y marcapasos. Las prótesis son percibidas por los fagocitos como cuerpos extraños, y en su intento por fagocitarlos y destruirlos ocurre degranulación y depleción de las sustancias bactericidas intracelulares. Los microorganismos pueden además atascarse en la superficie del cuerpo extraño mediante la elaboración de un sustrato glicosilado lo cual aumenta sustancialmente su resistencia.

Los agentes infecciosos que residen dentro de las células fagocíticas (parásitos intracelulares), poseen mayor resistencia frente a la acción de los antimicrobianos. Esto constituye un problema en infecciones por Salmonella, Brucella, Toxoplasma, Listeria y M tuberculosis. La rifampicina y las fluoroquinolonas penetran bien en el interior de las células y son muy efectivas para erradicar los microbios intraleucocitarios.

COMBINACIÓN DE ANTIBIÓTICO (INDICACIONES):

1. Sepsis grave cuando se desconoce el agente causal. Tan pronto se obtengan los resultados de los estudios microbiológicos deben seleccionarse drogas con la mayor actividad selectiva y los menores efectos adversos.
2. Infecciones polimicrobianas. Algunas infecciones son causadas por dos o más microorganismos, como las infecciones intrabdominales.

hepáticas, abscesos cerebrales y algunas infecciones genitourinarias. Una combinación racional comprende el uso de un aminoglucósido activo frente a Enterobacteriaceae más metronidazol o clindamicina, activos contra microorganismos anaerobios incluyendo *B. fragilis*. Estas combinaciones pueden ser sustituidas con éxito por algunos de los más modernos betalactámicos unidos a inhibidores de las betalactamasas, (cefotetan, ceftizoxime, ticarcilina- ácido clavulánico, imipenem-cilastatina).

3. Sinergismo cuando se sospecha o conoce el germen de alta resistencia. In vitro la monoterapia con penicilina resulta bacteriostática frente a *E. faecalis*, mientras que una combinación de penicilina más gentamicina resulta bactericida. Existen frecuentes recaídas en el tratamiento de la endocarditis por pneumococcus cuando se emplea penicilina solamente, la terapéutica resulta generalmente exitosa cuando se adiciona gentamicina:
 - ? Se recomiendan combinaciones de antibióticos sinérgicos para la terapéutica frente a *Pseudomonas aeruginosa*, resultando muy eficaz la asociación de una penicilina antipseudomónica más un aminoglucósido.
 - ? La combinación fija de trimethoprim más sulfametoxazol es muy efectiva en el tratamiento de las infecciones urinarias recurrentes, neumonía por *Pneumocystis carinii*, fiebre tifoidea, shigelosis y ciertas infecciones por *Haemophilus influenzae* ampicillín resistente.
 - ? En la meningitis por *Cryptococcus* la combinación de flucytosina más anfotericin B por 6 semanas resulta tan efectiva como altas dosis de anfotericina por 10 semanas con menor toxicidad renal.
4. Prevención de la emergencia de microorganismos resistentes. Este enfoque está plenamente justificado en el tratamiento de la tuberculosis.
5. Para reducir dosis y toxicidad. Ej: Imipenem (Thienamicina y Cilastatina).
6. Pacientes inmunodeprimidos.

INTERACCIÓN DE ANTIBIÓTICOS

Efecto aditivo

Cuando se utilizan dos medicamentos generalmente de la misma familia y esta asociación posee una actividad semejante a la suma de ambos antibióticos por separados.

Ejemplo: Penicilina G más Penicilina antipseudomónica.

Efecto sinérgico

El espectro antimicrobiano de la combinación es muy superior al uso de cada uno de los antibióticos cuando se usan por separado.

- ? Antibióticos que actúan a diferentes niveles, Ejemplo: Penicilinas más Aminoglucósidos.
- ? Combinación de betalactámicos con inhibidores de las betalactamasas (sulbactam, ácido clavulánico, tazobactam)
- ? Inhibición secuencial de una misma vía metabólica, Ejemplo (Trimethoprim-Sulfametoxazol).
- ? La rifampicina es una excepción a esta regla general, aunque es un antibiótico bactericida, la rifampicina también inhibe la síntesis proteica y produce efectos antagónicos o aditivos cuando se combina con otros antibióticos bactericidas.

Efecto antagónico

Combinación de bacteriostáticos con bactericidas.

Ejemplo: Tetraciclinas, eritromicinas, y cloramfenicol frecuentemente antagonizan la acción de beta lactámicos, vancomicina y aminoglucósidos.

Tolerancia:

- ? Es un fenómeno que se observa en bacterias de crecimiento lento.
- ? No hay cambios en la concentración mínima inhibitoria.
- ? Se recomienda (cuando se presenta) alargar el tiempo del tratamiento y no aumentar la dosis de los antimicrobianos indicados.

Ejemplo: Tratamiento de la TB y Endocarditis bacteriana.

Efecto postantibiótico:

Tiempo que tardan en proliferar los gérmenes en el organismo después de exponerlo al antibiótico. Durante este período los microorganismos son más sensibles a la acción de los leucocitos.

Concentración inhibitoria mínima:

Es la concentración mínima que debe alcanzar el antibiótico en sangre para inhibir el crecimiento bacteriano (0.05 mcg/ml).

Concentración bactericida mínima: Es la concentración mínima que debe alcanzar el antibiótico en sangre para matar la bacteria.(1.2 Mcg/ml).

Desventajas de las combinaciones de agentes antimicrobianos.

1. Aumento de la toxicidad medicamentosa.
2. Aumento considerable de los costos.
3. Posibilidad de establecer una selección innecesaria y de efectividad no demostrada.
4. Posibilidad de seleccionar una asociación antagónica.

LOS ANTIBIÓTICOS COMO PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES.

Los estudios clínicos han demostrado que existen situaciones clínicas en las cuales la quimioprofilaxis resulta altamente efectiva y otras en que resulta ineficaz y potencialmente deletérea. De forma general un antibiótico no tóxico y efectivo es utilizado de forma simple, para prevenirla infección por microorganismos específicos o erradicar la infección inmediatamente después que se ha establecido, este enfoque resulta frecuentemente satisfactorio. Por otro lado cuando el objetivo de la quimioprofilaxis es prevenir la colonización o la infección por algunos o todos los microorganismos presentes en el ambiente, la profilaxis resulta inefectiva. Además, la flora normal de los pacientes juega un role protagónico en la defensa y prevención de colonización o infección por organismos patógenos. La quimioprofilaxis puede destruir estas defensas y resultar muy perjudicial (Sanders y Sanders, 1990).

Son ejemplos satisfactorios de esta práctica el uso de penicilina G, para prevenir la infección por *Streptococcus* del grupo A, o el uso intermitente de trimetoprim-sulfametoxazol las infecciones urinarias recurrentes causadas por *E. Coli*.

Está justificado el uso de la quimioprofilaxis para prevenir la endocarditis en pacientes con lesiones estructurales del corazón, sometidos a procedimientos invasivos. Los *Streptococcus* de la boca, los *enterococcus* de los tractos gastrointestinal o genitourinario, y los *staphylococcus* de la piel son propensos a producir endocarditis y la quimioprofilaxis dirigida directamente contra estos organismos está plenamente justificada. La quimioprofilaxis siempre debe utilizarse inmediatamente antes del proceder quirúrgico, ya que está plenamente demostrado que el uso prolongado de los antibióticos puede conducir a la colonización por gérmenes resistentes. Estudios bien controlados han puesto en evidencia, que la profilaxis con agentes antimicrobianos resulta efectiva en pacientes sometidos a cirugía de estómago, páncreas e intestinos.

Factores que determinan el éxito de la quimioprofilaxis:

1. El mayor nivel de quimioterapia debe alcanzarse en el momento del cierre de la herida quirúrgica.

2. El antibiótico debe de ser activo contra el organismo contaminante más probable, y no contra todas las cepas patógenas capaces de producir infección. Este aspecto justifica el amplio uso de las cefalosporinas de primera generación.
3. Hay evidencias de que el uso continuo de antibióticos usados como profilaxis después del proceder quirúrgico no ofrece utilidades adicionales y resulta potencialmente muy peligroso. Está demostrado que el uso de quimioprofilaxis 24 horas después de realizado el proceder quirúrgico propicia la aparición de una flora más resistente y superinfecciones. Constituyen desventajas adicionales el riesgo de toxicidad y el aumento de los costos.

SULFONAMIDAS

INTRODUCCIÓN:

Las Sulfonamidas han sido utilizadas primariamente, para las infecciones del tracto urinario. En combinación con trimethoprim, también se utilizan para el tratamiento de otitis, bronquitis, sinusitis y neumonías por *Pneumocystis carinii*. La emergencia de gérmenes resistentes ha limitado su utilización en otros procesos infecciosos.

Methenamina, sigue siendo un antiséptico urinario de gran valor, en el tratamiento supresivo de las infecciones crónicas del tracto urinario.

SULFONAMIDAS

Las Sulfonamidas fueron los primeros agentes quimioterapéuticos efectivos empleados de forma sistémica para la prevención y cura de las infecciones bacterianas en los seres humanos. Su descubrimiento y rápida divulgación, produjeron una caída en la morbimortalidad atribuida a enfermedades infecciosas. Con el descubrimiento de la Penicilina y los nuevos agentes antimicrobianos han disminuido considerablemente sus aplicaciones y actualmente ocupan un pequeño lugar dentro del arsenal terapéutico contra las infecciones.

El descubrimiento en la década del 70, del Sulfamethoxazole y sus efectos sinérgicos cuando se asocia a Trimethoprim, ha incrementado el uso de las Sulfonamidas en el tratamiento de infecciones microbianas específicas.

Características químicas: El término sulfonamida ha sido utilizado como nombre genérico para designar los derivados del para-aminobenzenesulfonamida (sulfanilamida); la mayoría de ellas son relativamente insolubles en agua, siendo muy soluble su sal sódica. El grupo SO_2NH_2 no es esencial para su actividad antimicrobiana, que depende del grupo sulfur, unido directamente a un anillo de benceno.

Actividad terapéutica

Inicialmente, las Sulfonamidas eran muy activas contra una amplia gamma de bacterias Gram-positivos y gramnegativas. Aunque la aparición de cepas resistentes se ha vuelto cada vez más común y su utilidad ha disminuido considerablemente.

En términos generales las sulfonamidas ejercen solo un efecto bacteriostático y los mecanismos de defensa humoral y celular son esenciales para la erradicación final de la infección.

Espectro antibacteriano

In vitro, entre los microorganismos usualmente susceptibles se encuentran, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Calimmatobacterium granulomatis* y *Chlamydia trachomatis*. La Concentración Inhibitoria Mínima (MIC) varía en un rango de desde 0.1 mcg/ml para *C. trachomatis* hasta 4 a 64 mcg/ml, para *Escherichia coli*. las concentraciones plasmáticas pico, alcanzadas in vivo fluctúan aproximadamente entre 100 a 200 mcg/ml.

Durante muchos años las Sulfonamidas fueron empleadas con éxito en las infecciones por meningococcus, en la actualidad, los serogrupos B y C, son resistentes en los Estados Unidos. Una situación similar prevalece con relación a *Shigella*, y *E. coli*, donde las Sulfonamidas fueron empleadas de forma exitosa durante mucho tiempo.

Mecanismo de Acción

Las Sulfonamidas son análogos estructurales y antagonistas competitivos del ácido para-aminobenzoico (PABA) y por tanto impiden su utilización en la síntesis de ácido fólico. De forma más específica, las Sulfonamidas son inhibidores competitivos de la dihidropteroato sintetasa, enzimas bacterianas responsables de la incorporación del PABA en el ácido dihidroterico, precursor inmediato del ácido fólico.

Los organismos más susceptibles son aquellos que sintetizan en mayor escala su propio ácido fólico. No son susceptibles las bacterias capaces de utilizar folatos preformados. La bacteriostasis inducida por sulfonamidas es contrarrestada competitivamente por PABA.

Sinergismo de las Sulfonamidas.

Uno de los agentes que ejercen mayor efecto sinérgico cuando se utilizan simultáneamente con las Sulfonamidas, es el trimethoprim. Este agente es un potente inhibidor competitivo y selectivo de la dihidrofolato reductasa microbiana. Enzima que reduce el dihidrofolato a tetrahidrofolato. La administración simultánea de Sulfonamida y trimethoprim produce un doble bloqueo secuencial en la vía metabólica utilizada por los microorganismos en la síntesis de tetrahidrofolato a partir de sus precursores moleculares.

Resistencia bacteriana adquirida.

Se origina por dos mecanismos fundamentales: mutación espontánea y selección natural, o por transferencia de plasmido de resistencia. Este tipo de resistencia cuando se desarrolla generalmente es persistente e irreversible, particularmente cuando se produce en vivo. La resistencia adquirida por las Sulfonamidas no produce resistencia cruzada con otros agentes antibacterianos. En vivo, la resistencia adquirida, tiene escaso o nulo efecto, sobre la virulencia o las características antigénicas de los microorganismos.

La resistencia a la Sulfonamida es consecuencia de una alteración en la constitución enzimática de la bacteria, esta alteración puede estar caracterizada por:

1. Alteración en la enzima que utiliza PABA, dihidropteroato sintetasa.
2. Incremento en la capacidad de destruir o inactivar la droga.
3. Una vía metabólica alternativa para la síntesis de metabolitos esenciales.
4. Un incremento en la producción de metabolitos esenciales o antagonistas de la droga.

Esta última posibilidad, ha recibido la mayor atención. Por ejemplo, algunos *Staphylococcus* sulfamidaresistentes, pueden sintetizar varias veces más PABA, que otros *Staphylococcus* sulfamidasesensibles. Sin embargo, una producción incrementada de PABA, no es un hallazgo constante, entre las bacterias sulfamidaresistentes y las mutaciones resistentes pueden poseer enzimas para la síntesis de folatos, no inhibibles por las Sulfonamidas.

Características farmacocinéticas

Estas drogas son rápidamente absorbidas en el tracto gastrointestinal, con excepción de las especialmente designadas para su efecto local en el intestino. Aproximadamente entre el 70 al 100%, de la dosis oral es absorbida, apareciendo en la orina 30 minutos después.

Los niveles plasmáticos picos se alcanzan entre las 2 y las 6 horas, en dependencia del tipo de droga. El intestino delgado es el sitio de mayor nivel de absorción, aunque parte de la droga también es absorbida desde el estómago. La absorción desde otros sitios como vagina, tracto respiratorio, abrasiones de la piel, es variable y poco relevante, aunque quizás pueda explicar algunos fenómenos de toxicidad y sensibilización atribuidos a la droga. Todas las Sulfonamidas se unen en grado variable a las proteínas plasmáticas, particularmente la albúmina.

Las Sulfonamidas se distribuyen ampliamente a través de todo el organismo. La fracción difusible de sulfadiazina se distribuye uniformemente, a través del agua corporal total, mientras que el sulfisoxazole es mayormente confinado al espacio extracelular.

Las Sulfonamidas penetran ampliamente en el espacio pleural, sinovial y ocular. Después de su administración sistémica a dosis adecuadas, sulfadiazina y sulfisoxazole alcanzan concentraciones en LCR, que resultan efectiva. Las concentraciones varían entre el 10 y el 80% de las plasmáticas. Aunque debido a la emergencia de microorganismos sulfamida-resistente, son utilizadas raramente en el tratamiento de las meningoencefalitis bacteriana.

Las Sulfonamidas, atraviesan la placenta y alcanzan la circulación fetal. Las concentraciones obtenidas en los líquidos fetales, son lo suficientemente altas para producir tanto, efectos terapéuticos, como tóxicos. Las Sulfonamidas son acetiladas por el hígado, el mayor metabolito resultante, es el N4-acetil Sulfonamida, el cual carece de actividad antimicrobiana, pero resulta potencialmente tóxico.

Las Sulfonamidas se eliminan en parte sin metabolizar, y en parte como productos metabólicos. Ambas formas se excretan por la orina, por lo que la vida media de las Sulfonamidas en el organismo resulta dependiente de la función renal. Las Sulfonamidas más antiguas pueden precipitar en forma de cristales en orinas ácidas, donde resultan insolubles. Estos cristales pueden causar obstrucción urinaria. Tan solo una pequeña proporción es eliminada por la bilis, heces, leche y otras secreciones.

Clasificación

Sobre la base de la velocidad de absorción y excreción, las Sulfonamidas pueden ser clasificadas en cuatro grupos:

1. Agentes de rápida absorción y excreción, como sulfisoxazole y sulfadiazina.
2. Agentes de muy escasa absorción cuando se administran por vía oral, resultando activos sólo en la luz intestinal, como sulfasalazine.
3. Sulfonamidas empleadas principalmente para uso tópico, como sulfacetamida, mafenida y sulfadiazina de plata.
4. Sulfonamidas de acción prolongada, de rápida absorción, pero muy lenta excreción, como sulfadoxine.

Clasificación de las Sulfonamidas.

Clasificación	Sulfonamida	Vida media en horas.
Rápida absorción y Excreción.	Sulfisoxazole	5-6
	Sulfamethoxazole	11
	Sulfadiazine	10
Pobre absorción, Activas en la luz intestinal.	Sulfasalazine	-
Uso tópico.	Sulfacetamida	-
	Sulfadiazine de plata	-
Acción prolongada.	Sulfadoxine	100-230

Sulfonamidas de rápida absorción y eliminación.

Sulfisoxazole:

Los primeros estudios demostraron que el Sulfisoxazole era rápidamente absorbido y eliminado por los riñones, su concentración urinaria, excede a la plasmática y resulta bactericida. Su concentración en LCR, es aproximadamente la tercera parte de la plasmática.

La dosis recomendada en niño, es de 150 mg/kg, la mitad de forma inicial y el resto repartido cada 4 a 6 horas, (sin exceder de 6 gramos en 24 horas).

La dosis oral en los adultos, es de 2 a 4 gramos inicialmente, seguido de 4 a 8 gramos diarios, repartidos cada 4 a 6 horas.

Se comercializa en combinación con Phenazopyridine, con el nombre de Azo Gastrisin, (Sulfisoxazole 500 mg, Phenazopyridine 50 mg), como antiséptico y analgésico del tracto urinario. También se expende, en combinación con etilsuccinato de Eritromicina, como Pediazole o Eryzole para uso en niños con otitis media.

Menos del 1% de los pacientes que reciben Sulfisoxazole sufren reacciones tóxicas serias. Debido a su gran solubilidad en orina, produce menos cristaluria y hematuria en comparación con Sulfadiazine y Sulfisoxazole. A pesar de ello, los pacientes deben ser alertados e indicarles tomar mucho líquido, mientras permanezcan bajo tratamiento. Al igual que otras Sulfonamidas, puede producir reacciones de hipersensibilidad, potencialmente fatales.

Sulfamethoxazole: (Gantanol);

Es un congénere cercano, del Sulfisoxazole, aunque su rango de absorción entérica y excreción renal es menor. Se administra de forma oral, para las

infecciones del tracto urinario y urogenital. La dosis inicial en niños es de 50 a 60 mg/kg, seguido de 25 a 30 mg/kg, cada 12 horas. La dosis inicial en adultos es de 2 gramos, seguido de 1 gramo cada 12 horas.

Las indicaciones clínicas del Sulfamethoxazole, son las mismas del Sulfisoxazole. De igual forma se comercializa en combinación con Phenazopyridine y trimethoprim.

Sulfadiazine:

Administrado de forma oral, se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas pico entre 3 a 6 horas. Aproximadamente el 25% de la droga se une a las proteínas plasmáticas. Se alcanzan concentraciones terapéuticas en LCR, en las primeras cuatro horas posteriores a su administración oral. La administración de alcalinos acelera considerablemente el aclaramiento plasmático de Sulfadiazine.

Se recomienda una ingestión de líquido capaz de garantizar una diuresis superior a 1200 ml/24 horas con el fin de disminuir el riesgo de cristaluria.

Sulfamethizole:

Se elimina de forma acelerada, por tanto sus concentraciones plasmáticas son muy bajas después de su administración en dosis convencionales. Se utiliza únicamente, en el tratamiento de infecciones del tracto urinario.

Sulfonamidas de escasa absorción:

Sulfasalazine:

Se absorbe muy pobremente por el tracto gastrointestinal. Se utiliza en el tratamiento de la colitis ulcerativa, la enteritis regional y otras colitis granulomatosas. La Sulfasalazine es desdoblada por las bacterias gastrointestinales en Sulfapyridine, (el cual es absorbido y posteriormente excretado por los riñones) y 5-aminosalicilato, que alcanza elevadas concentraciones en las heces fecales, y resulta un efectivo agente antiinflamatorio. La Sulfapyridine absorbida, es responsable de las reacciones tóxicas del medicamento, las cuales incluyen, anemia hemolítica en pacientes con déficit en glucosa 6 fosfato-deshidrogenasa y agranulocitosis. Se presentan náuseas, fiebre, artralgias, y rash, en el 20% de los pacientes tratados con esta droga. La dosis habitual inicial es de 4 gramos, seguidos de 500 mg cada 6 horas. No hay evidencias de que este medicamento altere la flora microbiana intestinal en los pacientes tratados.

Sulfonamidas de uso tópico.

Sulfacetamida:

Su solubilidad acuosa (1:140), es 90 veces superior a la Sulfadiazine. Soluciones de su sal sódica, son ampliamente empleadas en el manejo de las infecciones oftálmicas, su uso tópico con otros propósitos está poco difundido, ya que carece de eficacia y presenta riesgo elevado de producir sensibilización. La droga penetra en los líquidos y tejidos oculares en grandes concentraciones.

Sulfadiazine de plata:

Esta droga resulta muy activa e inhibe in vitro el crecimiento de casi todos los hongos y bacterias, incluyendo aquellos resistentes a otras Sulfas. Se utiliza tópicamente para disminuir la colonización bacteriana y la incidencia de infección en grandes quemaduras. No debe utilizarse en el tratamiento de infecciones profundas ya establecidas. La plata es liberada lentamente de la preparación alcanzando concentraciones que resultan selectivamente tóxicas para los microorganismos. Las reacciones adversas son infrecuentes y consisten en prurito local, y sensación de quemadura. Muchas autoridades consideran este fármaco la mejor opción en la prevención de infecciones en el quemado.

Mafenida:

Es muy efectiva para prevenir la colonización de las quemaduras por una amplia variedad de bacterias Gram positivos y Gram negativas. Al igual que la Sulfadiazine de plata, no debe utilizarse en el tratamiento de infecciones profundas ya establecidas. En ocasiones pueden presentarse superinfecciones por Candida. La crema suele aplicarse una o dos veces al día. La limpieza y debridamiento de la quemadura debe practicarse antes de cada aplicación. El tratamiento se mantiene hasta que sea posible realizar los injertos. La droga se absorbe significativamente a partir de los puntos de aplicación, la droga y sus metabolitos son inhibidores potentes de la anhidrasa carbónica y producen una significativa alcalinización de la orina. Puede producirse por tanto acidosis metabólica importante con su uso.

Sulfonamidas de acción prolongada.

Sulfadoxine:

Es una Sulfonamida con una vida media entre 7 y 9 días. Se utiliza en combinación con Pirimetamina, en el tratamiento y profilaxis de la malaria causada por *Plasmodium falciparum* resistentes a la Mefloquina. Puede producir reacciones fatales incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson por lo cual sólo se justifica su uso en el tratamiento y prevención de la malaria altamente resistente.

Efectos adversos con el uso de Sulfonamidas.

Los efectos adversos a las Sulfonamidas son numerosos y variados, y alcanzan un 5% como promedio.

Alteraciones urinarias: Aunque el riesgo de cristaluria fue relativamente alto con las más antiguas y menos solubles Sulfonamidas, su incidencia es muy baja con los compuestos más solubles como Sulfisoxazole. Su incidencia aumenta en los pacientes deshidratados, por lo cual se indica un aporte de líquidos abundantes durante su uso, también puede indicarse alcalinizar ligeramente la orina, con lo cual aumenta significativamente la solubilidad de las Sulfas.

Alteraciones de la hematopoyesis: Se han descrito anemia hemolítica aguda, en ocasiones relacionadas con sensibilización y en otras con deficiencia en glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Se presenta agranulocitosis en el 0.1% de los pacientes que han recibido Sulfadiazine, generalmente reversible en el curso de meses o semanas. También puede presentarse anemia aplásica, la supresión medular completa es excepcional.

Reacciones de hipersensibilidad: pueden presentarse todo tipo de rash (morbiliforme, escarlatiniforme, urticariano, erisipeloide, penfigoide y petequial). Eritema nudoso, dermatitis exfoliativa, y fotosensibilidad. Pueden presentarse simultáneamente fiebre, malestar y prurito. La frecuencia de manifestaciones alérgicas, oscila en un 2%, pero es mucho mayor en pacientes con SIDA. Puede presentarse fiebre medicamentosa en el 3% de los pacientes.

Otras reacciones tóxicas: ocurre necrosis hepática focal en el 0.1% de los pacientes. Anorexia, náuseas y vómitos en el 2% (probablemente de origen focal).

Las Sulfonamidas no deben administrarse a mujeres embarazadas, estas drogas atraviesan la placenta y se secretan con la leche materna.

Interacciones medicamentosas: Las Sulfonamidas inhiben el metabolismo de sulfonilureas y hidantoinas, potenciando sus efectos.

Indicaciones terapéuticas.

El uso de Sulfonamidas se ha visto muy limitado con el surgimiento de nuevas drogas más activas, y potencialmente menos tóxicas. El surgimiento de resistencia bacteriana es otra limitante para su uso. La combinación de trimethoprim-sulfamethoxazol sigue manteniendo sus indicaciones terapéuticas.

Principales indicaciones:

1. Infecciones del tracto urinario.
2. Nocardiosis. Las Sulfonamidas se administra en dosis de 6 a 8 gramos, durante meses.
3. Toxoplasmosis. La combinación de Sulfonamida y Pirimetamina, sigue siendo el tratamiento de elección.
4. Profilaxis de la fiebre reumática. Constituyen una importante alternativa terapéutica en pacientes alérgicos a la penicilina.

TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOL.

La introducción de trimethoprim en combinación con Sulfamethoxazole, constituyó un importante paso al desarrollo de mayor efectividad clínica de los 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.

Espectro antibacteriano.

El espectro antibacteriano del trimethoprim es similar al del Sulfamethoxazole, aunque este compuesto resulta de 20 a 100 veces más potente. La mayoría de los microorganismos Gram positivos y Gram negativos son sensibles al trimethoprim, aunque puede desarrollarse resistencia rápida, cuando la droga es utilizada como monoterapia. Generalmente resultan resistente, *Pseudomona aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* y *Enterococcus*. Existen considerables variaciones geográficas en la sensibilidad de las *Enterobacteriaceae* debido a la transmisión de resistencia mediada por plásmidos y transposonas.

Chlamydia diphtheriae y *N. meningitidis* resultan muy susceptibles a Trimethoprim-sulfamethoxazol. La mayor parte de los *Streptococcus*

pneumoniae resultan susceptibles, aunque está emergiendo gran resistencia. Del 50 al 90% de las cepas de Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes y viridans, E. coli, Proteus mirabilis, P. morganii, P. rettgeri, Enterobacter, Salmonella, Shigella, P. pseudomallei, Serratia y especies de Alcaligenes resultan inhibidas. También especies de Klebsiella, Brucella abortus, Pasteurella haemolytica, Yersinia pseudotuberculosis, Y. enterocolitica, y N. asteroides y Staphylococcus aureus Meticillin resistente resultan moderadamente sensibles. El efecto sinérgico de esta preparación se mantiene aún frente a cepas resistentes a Trimethoprim o Sulfamethoxazole aisladamente. Aunque el grado máximo de sinergismo ocurre cuando en microorganismo resulta sensible a ambos componentes.

Mecanismo de acción:

La actividad antimicrobiana de la combinación de Trimethoprim-sulfamethoxazol resulta de su acción sobre dos pasos secuenciales de la síntesis enzimática del ácido tetrahidrofólico. La Sulfonamida inhibe la incorporación del PABA en la molécula de ácido fólico y el trimethoprim previene la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Las células de los mamíferos utilizan folatos preformados obtenidos de la dieta y son incapaces de sintetizarlos. Además el Trimethoprim es un potente inhibidor selectivo de la hidrofolato reductasa.

Resistencia bacteriana:

La aparición de resistencia es mucho 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 seguir siendo sensibles al otro. La resistencia al Trimethoprim, puede aparecer por mutaciones. La resistencia de las micobacterias frecuentemente se asocia de plásmidos que codifican formas de dihidroreductasa alterando la resistencia del Staphylococcus aureus al trimethoprim parece determinada más por los genes de los cromosomas, que por plásmidos de resistencia.

Absorción, distribución y excreción:

Después de su administración oral, Trimethoprim se absorbe más rápidamente que Sulfamethoxazole y la vida media de la combinación oscila entre 10 y 11 horas. Trimethoprim se distribuye y 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. 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.

Efectos indeseables:

No existen evidencias de que el Trimethoprim-sulfamethoxazole induzca deficiencia de ácido fólico en humanos cuando se administra a dosis farmacológicas adecuadas. En pacientes mal nutridos puede precipitarse anemia megaloblástica, leucopenia y trombocitopenia.

Cerca del 75% de las reacciones indeseables se presentan en la piel y resultan esencialmente iguales que las presentadas con el uso de las Sulfonamidas. Dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrosis tóxicas resultan infrecuentes y ocurren fundamentalmente en ancianos.

Las principales manifestaciones intestinales incluyen náuseas y vómitos, las diarreas son raras, también pueden presentarse glositis y estomatitis. También puede presentarse ictericia moderada.

Las manifestaciones sobre el SNC, incluyen cefalea, depresión y alucinaciones.

Se han descrito alteraciones hematológicas como anemia (aplásica, hemolítica y macrocítica). Alteraciones de la coagulación. granulocitopenia, púrpura de Schonlein-Henoch, y sulfometaglobinemia.

Si existe insuficiencia renal, pueden agravarse con su uso.

Usos terapéuticos:

Infecciones del tracto urinario: El tratamiento con la combinación de Trimethoprim-Sulfametoxazol resulta muy efectivo, aún en pacientes resistentes al tratamiento con sulfas aisladas. Esta combinación resulta también eficaz en las infecciones urinarias crónicas y recurrentes. Pequeñas dosis una sola vez al día, o dosis completa dos veces por semana reducen el número de infecciones urinarias recurrentes en las mujeres, este efecto puede estar relacionado con la concentración del medicamento a dosis terapéutica en las secreciones vaginales. Esta combinación se concentra en

las secreciones prostáticas, y resulta muy útil en el tratamiento de las prostatitis bacterianas.

Infecciones bacterianas del tracto respiratorio: Resulta muy efectivo en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, y en las infecciones respiratorias cuando el microorganismo involucrado resulta *H. influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*. No resulta efectivo en el tratamiento de la faringitis por *Streptococcus*.

Infecciones gastrointestinales: resulta una alternativa terapéutica a las Quinolonas en el tratamiento de la Shigelosis. Se considera una droga de segunda línea (se prefieren Ceftriaxone y Fluoroquinolonas), en el tratamiento de la fiebre tifoidea.

Resulta efectivo en los portadores asintomáticos de *S. typhi*, el esquema terapéutico más difundido comprende la administración de 800 mg de Sulfamethoxazole más 160 mg de trimethoprim, dos veces al día durante tres meses. Resulta muy útil en el tratamiento de las disenterias agudas por *E. coli*.

Infección por *Pneumocystis carinii*: dosis terapéuticas elevadas (trimethoprim 20 mg/kg/día, Sulfamethoxazole 100 mg/kg/día repartidos en tres o cuatro dosis), resultan muy efectivas en el tratamiento de esta severa infección en pacientes con SIDA. Esta combinación resulta más efectiva que la Pentamidina. En pacientes muy hipoxémicos se asocian esteroides al inicio del tratamiento. Profilaxis con 800 mg de Sulfamethoxazole más 160 mg de trimethoprim, diario o tres veces a la semana ha resultado efectivo en la prevención de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con SIDA. Las reacciones adversas más comunes con este régimen incluyen fiebre, leucopenia y hepatitis.

Profilaxis en pacientes neutropénicos: se ha demostrado protección significativa de la sepsis por bacterias Gram negativas cuando se administra 800 mg de Sulfamethoxazole más 160 mg de trimethoprim dos veces al día en pacientes neutropénicos severos. Aunque la emergencia de hongos y la aparición de resistencia limitan seriamente su uso.

Otras indicaciones: esta combinación constituye una alternativa terapéutica en el tratamiento de las infecciones por *Nocardia* y *Brucella* (aunque esta última entidad, se trata de forma más satisfactoria con una combinación de Docycycline más Estreptomicina o Gentamicina).

Agentes analgésicos y anestésicos en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario:

Introducción: los antisépticos urinarios inhiben el crecimiento de muchas bacterias, ellos no son utilizados en el tratamiento de infecciones sistémicas, por que no alcanzan concentraciones efectivas en plasma. Son concentrados de forma activa por los túbulis renales y esto justifica su uso. También alcanzan concentraciones efectivas en pelvis renal y vejiga.

Methenamina: es una hexamethileneamina, que se descompone en agua para formar formaldehído, el cual constituye el principio activo de este medicamento y amoniaco. La actividad del formaldehído se hace más manifiesta al acidificar la orina.

Actividad antimicrobiana: Casi todas las bacterias son sensibles al formaldehído libre a concentración de 20 mcg/ml. Los microorganismos capaces de desdoblar la urea, como muchas especies de Proteus, tienden a aumentar el pH urinario, y por tanto inhiben la concentración de formaldehído. Las bacterias son incapaces de desarrollar resistencia al formaldehído.

Farmacocinética y toxicidad:

La Methenamina se absorbe de forma oral, pero del 10 al 30% se descompone por los ácidos gástricos a menos que la droga se proteja con una cubierta entérica. Debido a que producen amonio, su uso está contraindicado en la insuficiencia hepática. Cuando el pH urinario es de 6, y el volumen superior a 1500ml en 24 horas, una dosis diaria de 2 gramos, alcanza concentraciones de 18 a 60 mcg/ml de formaldehído, que resulta muy superior a la Concentración Inhibitoria Mínima (MIC), de la mayoría de los patógenos urinarios. El pH urinario bajo, resulta bacteriostático, y por tanto la acidificación de la orina proporciona doble beneficio, con tal fin se ha utilizado el ácido mandélico y el ácido hipúrico.

Se produce marcada intolerancia gástrica con dosis superiores a 500 mg cuatro veces al día, aún con tabletas con cobertura entérica. Cuando se administran dosis entre 4 a 6 gramos días, por más de 3 a 4 semanas, se presenta generalmente, nicturia, hematuria, albuminuria, y rash cutáneo. Por tal razón debe reducirse la dosis de este medicamento tan pronto la orina se haga estéril. El mandelato de Methenamina, esta contraindicado en la insuficiencia renal, debido a la actividad acidificante del ácido mandélico.

Indicaciones terapéuticas: la Methenamina no es una droga de elección en el tratamiento de las infecciones urinarias agudas; pero resulta muy útil en el tratamiento supresivo crónico. Esta droga es más activa frente a infecciones causadas por E. coli, otras bacterias gramnegativas, así como Staphylococcus aureus y epidermidis. Generalmente resultan resistentes, Enterobacter aerogenes y Proteus vulgaris. La mayoría de las bacterias capaces de desdoblar la urea como las del género Proteus, resultan muy poco sensibles al impedir la acidificación de la orina de forma efectiva.

Nitrofurantoina:

Es un nitrofurano sintético usado para el tratamiento y prevención de las infecciones del tracto urinario.

Actividad antimicrobiana: las enzimas capaces de reducir la Nitrofurantoina, resultan cruciales para que este medicamento resulte activo. Sus metabolitos resultan altamente reactivos y resultan determinantes en su acción sobre el DNA. Las bacterias reducen la Nitrofurantoina con mayor velocidad que las células de los mamíferos, esta diferencia resulta determinante en la actividad antimicrobiana selectiva del compuesto. La Nitrofurantoina resulta 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. La Nitrofurantoina resulta bacteriostática para la mayoría de los microorganismos a concentraciones superiores a 32 mcg/ml. Su actividad aumenta en orinas ácidas.

Farmacocinética y actividad: la Nitrofurantoina se absorbe de forma rápida y total tras su ingestión oral. No alcanza concentraciones plasmáticas activas debido a su rápida eliminación. Su vida media es inferior a una hora, cerca del 40% se elimina sin cambios por los riñones. El rango de eliminación resulta proporcional al aclaramiento de creatinina, por tal razón puede alcanzar niveles plasmáticos tóxicos cuando se administra a pacientes con insuficiencia renal. Con su uso, la orina puede tornarse ligeramente carnosa.

Constituyen efectos indeseables comunes, la aparición de náuseas, vómitos y diarreas. Ocasionalmente se presentan reacciones de hipersensibilidad, fiebre, escalofríos, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica (asociada a déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa), daño hepatocelular e ictericia de tipo obstructivo. Resulta infrecuente, pero potencialmente mortal la aparición de hepatitis activa durante el tratamiento. Puede ocurrir a los pocos horas o días de iniciado el

tratamiento, con escalofríos, fiebre, dispnea, tos, dolor torácico, infiltrados pulmonares y eosinofilia. Estas manifestaciones regresan al suspender el tratamiento. Resulta de presentación más insidiosa la presencia de fibrosis pulmonar intersticial difusa, que 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 mucho mayor frecuencia en individuos ancianos. 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.

La dosis de Nitrofurantoina oral en el adulto oscila entre 50 a 100 mg cuatro veces al día. (5-7 mg/Kg/día, repartido en cuatro dosis. Sin exceder de 400 mg/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.

PENICILINAS

GENERALIDADES

Historia:

En 1928, Alexander Fleming mientras estudiaba cultivos de *Staphylococcus* en el laboratorio de St. Mary's Hospital en Londres, observó que mohos contaminantes de los cultivos producían lisis bacteriana. Caldos en los que había crecido este moho resultaban extraordinariamente resistentes a la contaminación por otros microorganismos. Como el moho pertenecía al género *Penicillium*, Fleming nominó esta sustancia como Penicilina.

Una década después la penicilina fue desarrollada como un agente sistémico por Florey, Chain y Abraham. En 1941 ya se disponía de suficiente principio terapéutico para iniciar el primer estudio en humanos, un paciente con una severa infección por *Staphylococcus* y *Enterococcus*, refractario a otros tratamientos. En esos momentos el principio activo crudo no alcanzaba concentraciones superiores al 10%, y se necesitaban más de 100 litros de caldo en los que el penicilium había crecido para garantizar apenas 24 horas de tratamiento.

Desesperados esfuerzos se realizaban simultáneamente por el grupo de investigadores de Oxford, quienes reportaron su primer paciente tratado con éxito en un policía que sufría una severa infección mixta por *Staphylococcus* y *Streptococcus*, para completar el tratamiento fue necesario recuperar el principio activo de la orina de otros pacientes simultáneamente tratados. El humor inglés recoge el hecho, al referirse a la penicilina como "un principio activo que crecía en las bacinillas y se purificaba a su paso por el Oxford Police Force".

Un amplio programa fue desarrollado en los Estados Unidos durante el año 1942, lográndose sintetizar 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, siendo la primera entidad en adoptarla de inmediato.

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.

Las Penicilinas poseen un anillo Beta-lactámico más tiozolidina (anillo de

ácido 6 aminopenicilínámico)

Mecanismo de acción: Actúan sobre varias enzimas que intervienen en la síntesis de la pared celular.

Propiedades farmacológicas comunes:

Las penicilinas son ampliamente distribuidas a través del organismo, alcanzando concentraciones terapéuticas en tejidos y secreciones como líquido pleural, articular, pericárdico y bilis. Su concentración es pobre en tejido cerebral, secreciones prostáticas y líquidos intraoculares las penicilinas no penetran en el interior de los fagocitos; se concentran pobremente en el LCR, su concentración es menor al 1%, con meninges normales, y puede incrementarse hasta el 5%, con meninges inflamadas. Las penicilinas son eliminadas rápidamente, por filtración glomerular y secreción tubular, con una vida media en el organismo entre 30 y 60 minutos. Sus concentraciones urinarias son elevadas.

La presencia de proteínas y otros constituyentes del pus, el pH bajo y la concentración de oxígeno baja no afectan la actividad de los betalactámicos para matar las bacterias, aunque las bacterias que sobreviven en el interior de las células inmunológicas del huésped son resistentes a la acción de los betalactámicos.

Clasificación.

PENICILINAS NATURALES: (PRIMERA GENERACIÓN)

Son baratas, inocuas y efectivas.

- Penicilina G
- Penicilina V (fenoximetilpenicilina).

Muy activa contra cocos Gram positivos y anaerobios, es decir frente a gérmenes extrahospitalarios que ocasionan infecciones en partes blandas (piel y TCS), y vías respiratorias superiores (orofaringe), muy activas frente a:

Streptococcus (concentración menor a 0.01 mcg/ml son efectivas):

- .Streptococcus pyogenos (grupo A).
- .Streptococcus hemolíticos.
- .Streptococcus viridans.
- .Streptococcus pneumoniae se ha vuelto relativamente resistente por lo que la terapéutica actual sólo es efectiva por vía IV y a altas dosis.

.Streptococcus del grupo D (Enterococcus faecalis y faecium) son muy resistentes.

La mayor parte de los Staphylococcus son resistentes (tanto los coagulasas positivos como los coagulasas negativos) y epidermidis.

Las penicilinas y el Ampicillin son muy activos frente a la Listeria monocytogenes.

Todos los anaerobios son muy sensibles excepto B. fragilis que es el anaerobio más frecuente en las pelvi-peritonitis.

Muy útiles frente a los anaerobios, incluyendo los Clostridium de la flora bucal y frente a las neumonías y los abscesos aspirativos.

Todos las bacterias gramnegativas son resistentes excepto Neisseria meningitidis (N. gonorrhoeae se considera resistente).

Son los fármacos de elección para la sepsis por Streptococcus, y Anaerobios con excepción del B. fragilis y en estas situaciones son insuperables a cualquier otro antimicrobiano.

Actinomyces israelii, Streptobacillus moniliformis, Pasteurella multocida y Listeria monocytogenes son muy sensibles al igual que Treponema palidum y Borrelia burgdorferi, organismo responsable de la enfermedad de Lyme.

Los dos organismos responsables de la enfermedad por mordedura de rata (Rat-bite Fiver), Spirillum minor en el Oriente, y Streptobacillus moniliformis en América y Europa, son muy sensibles a la acción de la penicilina G.

Ninguna penicilina es activa frente a amebas, hongos, plasmodium, rickettsias o virus.

Administración.

Después de la administración parenteral se alcanzan concentraciones pico en plasma entre 15 y 30 minutos. Este valor declina rápidamente debido a que la vida media de la penicilina G, es de 30 minutos.

Muchos intentos han sido hechos para prolongar la vida media de la Penicilina G, en el plasma. El probenecid, bloquea la secreción tubular renal de penicilina, e inhibe su secreción desde el SNC al torrente circulatorio por un mecanismo de transporte activo, elevando por tanto su concentración en el líquido cefalorraquídeo.

Excreción: aproximadamente del 60 al 90% de la Penicilina G acuosa es eliminada por la orina durante la primera hora de su administración. Aproximadamente el 10% de la droga se elimina por filtración glomerular y el 90% por secreción tubular. En niños el rango de eliminación es menor que en el adulto. La anuria incrementa la vida media de la penicilina de su valor normal de 30 minutos a 10 horas. En presencia de insuficiencia renal del 7 al 10% de la droga es inactivada cada hora por el hígado.

II- PENICILINAS ANTIESTAFILOCÓCCICAS. (2DA GENERACIÓN)

- Meticillin.
- Oxacillin.
- Cloxacillín.
- Dicloxacillin.
- Fluocloxacillin.

- ? Menos activas que las penicilinas naturales frente a los organismos sensibles a éstas (incluyendo Staphylococcus no productores de penicilinasas), no tienen actividad alguna contra las Neisserias y anaerobios.
- ? Son nefrotóxicas.

III- AMINOPENICILINAS. (3RA GENERACIÓN)

- Ampicillin.
- Amoxicillin.
- Hetacillin.
- Pivarepicillin.
- Bacampicillin.
- Talampicillin.
- Epicillin.
- Ciclacillin.

- ? Son inactivas frente a Staphylococcus productores de penicilinasas. No tienen mayor actividad que las Penicilinas naturales frente a los gérmenes sensibles a las mismas (Streptococcus, Neisserias y anaerobios).
- ? Son específicas:
 - H. influenzae. (ya se ha reportado un 20% de resistencia).
 - Enterobacterias. (E. coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella, etc.)
 - Meningococcus y L. monocytogenes son muy sensibles, al igual que H. influenzae y S. viridans.
- ? La mayoría de las Pseudomonas, Klebsiella, Serratia, Acinetobacter y Proteus indol-positivos, son actualmente muy resistentes, aunque el uso

simultáneo de inhibidores de las betalactamasas, expande considerablemente la actividad de estas penicilinas.

- ? El ampicillin, aparece en la bilis y penetra en la circulación enterohepática, se excreta en cantidades apreciables por las heces.
- ? El espectro antibacteriano del ampicillin, es esencialmente idéntico al amoxicillin, con la excepción importante de que amoxicillin, resulta menos activo contra la Shigella.
- ? Los alimentos no interfieren con la absorción de amoxicillin, quizás por su mayor absorción con relación a sus congéneres, produce menos diarreas, el resto de los efectos adversos es similar.
- ? Bacampicillin, se absorbe bien después de administración oral, y es hidrolizada a ampicillin durante su absorción a través del tracto gastrointestinal, alcanza concentraciones en sangre 50 veces superiores a sus congéneres, y puede ser administrado dos veces al día.

Las Aminopenicilinas están indicadas:

- ? Infecciones respiratorias superiores: Ampicillin y amoxicillin, contra *S. pyogenes* y muchas cepas de *Streptococcus pneumoniae* y *H. influenzae* que son los mayores patógenos de las vías respiratorias superiores. Constituyen una terapéutica efectiva en sinusitis, otitis media, exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y epiglotitis. La faringitis bacteriana debe tratarse con penicilina G, ya que son generalmente causadas por *Streptococcus pyogenes*.
- ? Infecciones del tracto urinario: Las infecciones no complicadas generalmente son causadas por *Enterobacteriaceae* y *E. Coli*, ampicillin resulta muy activo contra estos agentes. El *Enterococcus* del tracto urinario resulta sensible.
- ? Meningitis: la meningitis bacteriana aguda en niños es causada por *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o *N meningitidis*, en la actualidad hasta el 30% de *Haemophilus* y *Streptococcus pneumoniae*, son resistentes, por lo cual no se recomienda las Aminopenicilinas como agentes terapéuticos simples. En esta situación, la asociación a una cefalosporina de tercera generación, sería una elección racional.
- ? Infecciones por salmonellas; en las formas graves, las fluoroquinolonas y ceftriaxona son consideradas las drogas de elección. Aunque todavía ampicillin resulta efectivo a altas dosis, tanto en los enfermos como en los portadores.
- ? De forma general se usan en las diarreas infecciosas y en las urosépsis no obstructivas. La mayoría de los bacilos Gram negativos son resistentes.

IV- PENICILINAS ANTIPSEUDOMÓNICAS

- Carboxipenicilinas. (4ta generación)
 - Carbenicillin. (Piopen)
 - Ticarcillin. (Ticarpen)
- Ureido y Piperacinepenicilinas.(5ta generación)
 - Azlocillin.
 - Mezlocillin.
 - Piperacillin.

- ? Todas son menos activas que las penicilinas naturales frente a las bacterias Gram positivos incluyendo los Staphylococcus.
- ? Muy eficaces para las Enterobacterias (E. coli, Enterobacter arizona, Citrobacter, Proteus) y otros bacilos Gram-negativos que no son Enterobacterias (Pseudomona, Acinetobacter, Pasteurella, etc.)
- ? Su actividad frente a Klebsiella es singular.
- ? Estas penicilinas constituyen importantes agentes contra infecciones graves causadas por gérmenes Gram-negativos, sobre todo en sepsis adquiridas en el hospital o en pacientes inmunodeprimidos.

V- ANDINOPENICILINAS. (6TA GENERACIÓN)

- ? Experimentado en Europa, no existe en EE.UU.
- ? No tienen actividad frente a Gram positivos, muy útil frente a Gram negativos, indicado frente a los grupos K.E.S. (Klebsiella, Enterobacter, Serratia).

Farmacocinética.

- ? Se disponen de derivados de adsorción prolongada, por lo tanto se puede lograr un tiempo prolongado de acción con concentraciones séricas bajas.
- ? En presencia de insuficiencia renal se acumulan poco debido a su metabolismo hepático y su eliminación biliar, por lo que se debe tener en cuenta el ajuste de la dosis sólo cuando exista insuficiencia hepatorenal severa.
- ? Su nivel de distribución corporal es amplio, excepto ojo y SNC, en este último sólo atraviesan la barrera hematoencefálica del 1-3% del antibiótico con meninges sanas y el 10% con meninges inflamadas, aunque el porcentaje de penetración hematoencefálica es pobre, resultan muy efectivas frente a gérmenes susceptibles.
- ? Las concentraciones biliares exceden a las séricas en algunos grupos, todas cruzan la placenta y se excretan con la leche materna.

Reacciones adversas y comentarios

I- Penicilinas naturales: Las más comunes son las reacciones de hipersensibilidad, se presenta anafilaxia en el 0.05% de los pacientes (5-10% fatales), convulsiones a dosis de 20 millones de unidades diarias o en insuficiencia renal. Inhiben el PABA, lo cual obliga a tener cuidado en insuficiencia hepatorenal.

II- Penicilinas antiestafilocóccicas (Penicilinas resistentes a las penicilinasas):

Meticillin (bb \$10.81) dosis 2g c/4h EV

? Nefritis intersticial 17%.

? Cistitis hemorrágicas agudas.

Nafcillin (bb \$6.47)

? Produce necrosis tisular cuando se extravasa.

? Neutropenia 10%.

Oxacillin (bb \$11.58).

? Disfunción hepática con dosis mayores de 12g/d, con aumento de TGO en pacientes HIV.

Dicloxacillin (bb \$1.76)

? Cistitis hemorrágicas.

? Dolor abdominal y sangramiento digestivo alto.

Flucloxacillin: dosis 0.25-0.50g po q.i.d 1-2g IV c/4h.

? En Australia se reporta colestasis hepáticas en mujeres mayores de 65 años con más de 2 semanas de tratamiento, 16 muertes en 1980, se recomienda su uso sólo en infecciones severas.

? No disponible en EE.UU.

III- Aminopenicilinas:

Ampicillin (bb \$5.33)(tab \$0.19) 100-300 mg/kg/día

? Rash maculopapular en el 90 % de los pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica y en 15-20% de los tratados simultáneamente con alopurinol.

? El Amoxicillin más Ácido Clavulánico (Augmentin) produce diarreas que mejoran con la administración de alimentos.

? Hepatitis colestásica e ictericia en 1 x 100 000.

Ampicillin + Sulbactam (Unasyn) (bb \$12.38)

IV- Penicilinas antipseudomónicas.

Ticarcilina. (Ticarcillin disodium) (bb \$9.30) dosis 3g EV 3-6/h ó 250 mg/kg/día

? Interfiere en la función plaquetaria, y aumenta el tiempo de sangramiento.

? Cada gramo aporta 4.7-5 mEq/l de Na.

Mezlocillin (bb \$12.25) dosis 3g EV c/4h.

? Produce íctero, aumento de la bilirrubina, aporta 1.9 mEq/L de Na por gramo.

Piperacillin (bb \$16.03) dosis 3-4g EV c/4-6h.

? Aporta 1.85 mEq de Na por gramo.

Ticarcillin + Ácido clavulánico (Timentin) (bb \$12.85)

? Aporta de 4.5-5 mEq de Na por gramo.

Piperacillin + tazobactam (bb \$14.37)

? El tazobactam tiene actividad inhibitoria mayor que el sulbactam y Ácido Clavulánico, no se recomienda como monoterapia en la infección por Pseudomonas muy resistentes, acción que se supera con el uso simultáneo de aminoglucósidos, pero debe tenerse en cuenta el aumento de la toxicidad.

Manejo de los pacientes con alergia potencial a la penicilina

Las pruebas cutáneas pueden ser de gran ayuda para determinar el posible riesgo de alergia a la penicilina. En algunos países se dispone de mezclas de determinantes antigénicos menores, benzilpeniciloil polilisina (PRE-PEN), este preparado no es inmunogénico, y no ocasiona reacciones inmunológicas severas. La posibilidad de reacciones alérgicas en pacientes con prueba cutánea negativa utilizando este compuesto es menor del 3%.

En ausencia de este producto puede intentarse pruebas cutáneas con dosis muy baja de penicilina. Se comienza con prueba de escarificación de 5 unidades por ml, seguido de 10 000 unidades por ml, si resulta negativa, se realiza prueba intradérmica con 0.02 ml de una solución de 100 unidades por ml. Si esta prueba resulta negativa; la penicilina puede administrarse con precaución.

Inhibidores de las betalactamasas.

Ciertas moléculas pueden unirse a las betalactamasas inactivándolas, de esta forma previenen la destrucción de los antibióticos beta-lactámicos, que son el sustrato sobre el que actúan estas enzimas.

El ácido clavulánico es producido por *Streptomyces clavuligerus*, posee pobre actividad antimicrobiana, pero se une irreversiblemente, a las betalactamasas producidas por bacterias Gram positivas y Gram negativas. Puede administrarse por vía oral o parenteral.

Otros inhibidores disponibles de las betalactamasas, son sulbactam y tazobactam.

Ninguna de estas sustancias aumenta la actividad de sus combinaciones contra *Pseudomonas*.

Tazobactam no tiene actividad frente a las betalactamasas cromosomales inducibles de las *Enterobacteriaceae*.

PROPIEDADES DE LAS PENICILINAS MÁS UTILIZADAS.

Nombre	Absorción oral	Resistencia a las penicilinasas	Espectro
Penicilina G	Pobre	No	Streptococcus N. meningitidis Anaerobios Espiroquetas
Penicilina V	Buena	Si	Idem.
Meticillin	Pobre	Si	Staphylococcus aureus
Oxacillin	Buena	Si	Idem.
Nafcillin	Variable	Si	Idem.
Ampicillin	Buena	No	Listeria monocytogenes Proteus mirabilis Escherichia coli
Amoxicillin	Excelente	No	Idem.
Carbenicillin	No	No	Igual más Pseudomonas Enterobacter Klebsiella Proteus indol positivo

Ticarcillin	No	No	Idem.
Mezlocillin	No	No	Pseudomona Enterobacter Klebsiella
Piperacillin	Pobre	no	Idem.

CEFALOSPORINAS

Son betalactámicos al igual que las penicilinas, bactericidas que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular.

Constituyen 4 generaciones.

1RA GENERACIÓN (P CEPH 1)

Todas son activas contra los Streptococcus (con excepción de los Streptococcus del grupo D), tienen actividad frente a anaerobios (excepto Bacteroides fragilis), todas tienen actividad frente a Staphylococcus Meticillin sensible, inhiben Escherichia coli y Proteus pero no Haemophilus influenzae.

Usos:

Son antibióticos de primera línea como monoterapia en infecciones de piel y tejidos blandos, excepto escaras y pie diabético que necesitan mayor cobertura frente a anaerobios y Pseudomonas. En estas dos últimas situaciones se recomienda Penicilina antipseudomónica, Cefalosporinas de 3ra generación o Aztreonam más Aminoglucósidos.

Principales cefalosporinas de Primera Generación.

Cephalothin	Keplin	2g	IV c/4h	\$6.84
Cefazolin	Amcef – Ketzol	1-2g	IV c/8h	\$3.00
Cephapirin	Cephapirin			
Cefadyl		1-2g 6h	IV c/4-	\$4.15
Cepharadine	Anspor – Velosef			
Cefadroxil	Duricef			
Cefazaflur				
Cefalotina	Ceporan	1-2g 6h	IV c/4-	

Perfil terapéutico:

- ? Muy activa contra cocos Gram positivos.
- ? Los Enterococcus son resistentes.
- ? Limitada actividad contra bacilos Gram negativos: E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis.
- ? Actividad despreciable frente al resto de las bacterias Gram negativas.

2DA GENERACIÓN (P CEPH 2)

Sin sacrificar su actividad frente a gérmenes Gram positivos son más activas frente a H. influenzae y N. gonorrhoeae.

Usos:

- ? Muy útil para infecciones mixtas por aerobios y anaerobios adquiridos en la comunidad.
Ejemplos: Infecciones intrabdominales como diverticulitis y úlceras perforadas (siempre asociado a Metronidazol, existen opciones más ventajosas).
- ? Heridas penetrantes de abdomen.
- ? Inflamaciones pélvicas y endometritis. (como monoterapia)
- ? Neumonías aspirativas y abscesos periodontales (como monoterapia).
- ? Infecciones crónicas de tejidos blandos en asociación con un aminoglucósido.

Sub-grupo del Cefuroxime sodium:

Sub-grupo Cefuroxime sodium	Kefurox - Zinacef - Zefzil)	1-1.5g	IV c/8h	
Cefamandole	Mandol	1-2g 6h	IV c/4-	\$10.62
Cefonicid	Monocid			
Cefaclor	Ceclor			
Cefuroxime axetil	Ceftin	0.75-1.5g c/8h	IV	\$ 9.46
Cetprozil	Cefzil			
Loracorbil	Lorabid			

Perfil Terapéutico:

- ? Actividad semejante a la 1ra generación contra cocos Gram positivos.
- ? Más activos contra E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis.
- ? También activos contra H. influenzae, algunos Enterobacter, Serratia, anaerobios, y Neisserias.
- ? No activo frente a pseudomonas.

Sub-grupo de Cefhamycin:

Sub-grupo Cefhamycin			
Cefoxitin	Mefoxin	1-2g c/4-6h	
Cefotetan	Cefotan	1-2g c/12h	\$11.16
Cefmetazole	Zefaxone		

Perfil terapéutico:

- ? Menos activa que la 1ra generación contra aerobios Gram positivos y anaerobios.
- ? Mayor actividad contra Bacteroides sp.

3RA GENERACIÓN (P CEPH 3)

Indicadas frente a bacilos Gram negativos muy resistentes, intrahospitalarios.

Usos:

- ? Neumonías nosocomiales.
- ? Infecciones postoperatorias.
- ? Uropatías obstructivas y pacientes con sonda vesical.
- ? Monoterapia en dosis únicas para N gonorrhoeae.
- ? Muy eficaz en meningitis producidas por Meningococcus, Pneumococcus y H. influenzae (en el menor de 2 meses asociadas al ampicillin).
- ? Pie diabético.
- ? Escaras.

Cefotaxime	Claforan	1-2g c/8h	\$20.34
Moxalactam	Moxan	1-2g c/8-12h	
Ceftizoxime	Cefizox	1-2g c/8-12h	\$21.14
Ceftriaxone	Rocephin	1-2g c/24h	
Cefodizime			
Cefixime	Suprax		
Cefpodoxime	Proxetil-Vantin		

Perfil Terapéutico:

- ? Modesta actividad antipseudomónica.
- ? Menor actividad que la 1ra generación contra cocos Gram positivos.
- ? Más activas contra la E. coli, Klebsiella sp. , Proteus sp.
- ? Actividad inconsistente contra Serratia, Enterobacter y Acinetobacter.

? Sólo modesta actividad contra anaerobios.

(P CEPH 3-AP) CON ACTIVIDAD ANTIPSEUDOMÓNICA

Para algunos consideradas de 4ta Generación (P Ceph 4):

Más activas frente a cocos Gram-positivos que la 3ra generación.
Incrementan su actividad frente a la familia Enterobacteriaceae y Ps aeruginosa:

Cefoperazone	Cefobid	4 g c/6h	\$33.79
Ceftazidime	Fortaz- Tazidime	1-2 g c/8-12h	\$31.35
Cefsulodine			
Cefepime	Maxipime	1-2 g c/8-12h	
Cefpirome		1-2 g c/12h	

? Cefepime: Activo contra Pseudomona aeruginosa y cepas resistentes de Serratia, Enterobacter y C. freundii, resistentes a Ceftazidime, Cefotaxime y Aztreonam.

? Cefpirome: Similar a Cefepime. Más activa contra enterobacterias, Pseudomonas aeruginosa y Gram positivos. Menos activo que Cefoxitin contra los anaerobios y más activo que Cefotetan.

Perfil Terapéutico:

? Actividad contra cocos Gram positivos mayor que P Ceph 3.

? Mayor actividad que P Ceph 3 contra enterobacterias y Pseudomona aeruginosa.

Ninguna Cefalosporina resulta activa frente a:

? Estafilococos Meticillin resistente

? Enterococcus (Streptococcus del Grupo D) Sólo sensible a las Penicilinas antipseudomónicas, efecto sinérgico con los aminoglucósidos. Estos gérmenes son frecuentes en la Endocarditis y Meningoencefalitis bacterianas.

Resumen:

Podemos considerar que la primera generación de cefalosporinas, posee excelente actividad contra bacterias Gram-positivos y escasa actividad contra algunos microorganismos Gram-negativos. La mayoría de los cocos

Gram positivos (con excepción del *Enterococcus*, y los *Staphylococcus* Meticillin resistente), son muy susceptibles. Resultan muy sensibles las bacterias anaerobias de la cavidad oral a excepción de *B. fragilis*. Mantienen buena actividad contra *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, y *Proteus mirabilis*.

La segunda generación de cefalosporinas incrementa su actividad frente a organismos Gram-negativos, pero no llegan a alcanzar el nivel de actividad de la tercera generación, el Sub-grupo de Cefhamycin, es activo contra *B. fragilis*.

La tercera generación de cefalosporinas, es menos activa que la primera generación contra cocos Gram-positivos, pero son muy eficaces frente a las *Enterobacteriaceae*, incluyendo cepas productoras de betalactamasas. Algunos miembros de esta generación, como Ceftazidime y Cefoperazone poseen excelente actividad antipseudomónica (estos dos últimos antibióticos son considerados por algunos autores dentro de la cuarta generación).

La cuarta generación de cefalosporinas, representada por Cefepime, tiene un mayor espectro y mucho mayor actividad que la tercera generación contra bacilos aerobios Gram-negativos, son medicamentos insustituibles para la sepsis intrahospitalarias.

Ninguna cefalosporina debe considerarse activa contra: *Streptococcus pneumoniae* penicilino resistente, *Staphylococcus* Meticillin resistente, *Enterococcus*, *L. monocytogenes* *Legionella pneumophila*, *P. putida*, *Campylobacter jejuni*, *Acinetobacter* y *Candida albicans*.

Farmacocinética

- ? Todas las Cefalosporinas alcanzan concentraciones terapéutica en la mayoría de los tejidos corporales, La primera y segunda generación no penetran en el LCR y se eliminan por la orina. La tercera generación se elimina por la bilis, de ahí su vida media más prolongada, penetra bien el LCR (10-31.4%), cefuroxime, moxalactam, cefotaxime, ceftriaxone, cefepime y ceftizoxime, se consideran muy útiles en el tratamiento de las meningoencefalitis.
- ? Los agentes de la tercera generación, cuando se administra de forma parenteral, poseen buena penetración, en el humor acuoso, pero su penetración, en el humor vítreo es muy pobre.
- ? Se consideran categoría B en el embarazo y se excretan en baja concentración en la leche materna.

Toxicidad

- ? Las reacciones de hipersensibilidad, son el efecto más común reportado

con el uso de cefalosporinas. Los estudios inmunológicos han demostrado sensibilidad cruzada con al menos 20% de los pacientes alérgicos a la penicilina. Rash, urticaria, eosinofilia, y verdaderas reacciones anafilácticas se han presentado con su uso.

- ? Las cefalosporinas, principalmente las de primera generación, son nefrotóxicas, pero en mucho menor grado que aminoglucósidos o polimixina.
- ? Se presentan diarreas, con el uso de cefalosporinas cuya depuración hepática es importante, principalmente reportadas con el uso de cefoperazone.
- ? Se presenta pseudocolelitiasis sintomática en el 9% de los casos.
- ? Se han reportado manifestaciones hemorrágicas secundarias a hipoprotrombinemia, trombocitopenia y disfunción plaquetaria con el uso de moxalactam. Estas manifestaciones son más frecuentes en ancianos, mal nutridos y pacientes con insuficiencia renal.
- ? Reacciones tipo disulfiram se han reportado con la ingestión de alcohol y el uso simultáneo de Moxalactam, Cefoperazone, Cefomandol, Cefotetan.
- ? Se han presentado diarreas y convulsiones principalmente con Cephatotin y Cefazolin.

AMINOGLICOSIDOS

Todos los aminoglucósidos contienen en su estructura un grupo de aminoazúcares unidos a un anillo de aminociclitol, constituyen policationes y su gran polaridad es responsable de la mayor partes de sus propiedades farmacocinéticas, como su nula absorción oral, su inadecuada penetración en el LCR y su rápida excreción renal.

Mecanismo de acción

Los aminoglucósidos difunden a través de los poros proteicos de la cara exterior de la pared celular de las bacterias gramnegativas, penetrando en el espacio periplásmico. El transporte subsecuente de los aminoglucósidos a través de la membrana citoplasmática depende del transporte de electrones (transporte activo), esta fase ha sido denominada, transporte dependiente de energía de fase 1, Energy-dependent phase I, (EDP 1). Esta fase puede ser bloqueada o inhibida por cationes divalentes como Ca^{+2} , o Mg^{+2} , hiperosmolaridad, reducción de pH, y anaerobiosis. Después de ser transportados a través de la membrana citoplasmática, los aminoglucósidos se unen a los polisomas e interfieren con la síntesis proteica, causando una lectura aberrante y prematura del RNAm, al insertarse en la membrana celular, estas proteínas estructuralmente alteradas, aumentan su permeabilidad y provocan una mayor penetración de aminoglucósidos dentro de la bacteria, esto es denominado transporte de fase II, Energy-dependent phase 2, (EDP 2), la progresiva disrupción de la membrana celular explica la acción bactericida de los aminoglucósidos.

Resistencia

Las bacterias pueden ser resistentes a la actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos, por tres mecanismos básicos:

1. Escasa permeabilidad de la membrana celular y penetración insuficiente.
2. Escasa afinidad de la droga por los ribosomas bacterianos.
3. Inactivación de la droga por enzimas microbianas.

Cuando los antibióticos alcanzan el espacio periplasmático, pueden ser alterados por enzimas microbianas que fosforilan, adenilan o acetilan, grupos específicos hidroxilos o adenilos. La información genética de tales enzimas es adquirida por las bacterias de forma primaria por conjugación y transferencia de DNA como plásmidos y factores de resistencia. Estos

plásmidos están ampliamente distribuidos en la naturaleza, (especialmente en el medio hospitalario) y codifican un gran número de enzimas capaces de inactivar la acción de los aminoglucósidos. La amikacina es la menos vulnerable a la inactivación enzimática, por su especial protección molecular de sus cadenas laterales. Por tal razón es un antibiótico altamente eficaz en las sepsis intrahospitalarias.

La elaboración de enzimas inactivadoras de aminoglucósidos mediadas por plásmidos se ha convertido en una seria preocupación en las infecciones por *Enterococcus*. Un problema adicional es su capacidad de adquirir plásmidos de resistencia para la codificación de betalactamasas y resistencia a la vancomicina. Cepas de *Enterococcus faecium* resistentes a todos los antibióticos han sido reportadas en los Estados Unidos, en unidades de cuidados intensivos.

Farmacocinética

- ? Menos del 1% de los aminoglucósidos, se absorbe tras su administración oral o rectal.
- ? Se absorben bien tras su instilación en cavidades con superficies serosas y pueden producir gran toxicidad. Semejante situación ocurre cuando se aplica sobre quemaduras extensas por largo tiempo.
- ? Debido a su gran polaridad y escasa liposolubilidad, los aminoglucósidos presentan escasa penetración celular, en SNC y estructuras anatómicas del ojo. El volumen de distribución de la droga sólo alcanza el 20% del peso seco corporal y es aproximadamente igual al volumen de líquido extracelular. Su concentración en secreciones y tejidos es baja.
- ? Su penetración en secreciones bronquiales es baja.
- ? Con la inflamación aumenta la penetración de los aminoglucósidos en las cavidades pericárdica y peritoneal.
- ? Los aminoglucósidos alcanzan concentraciones subterapéuticas en LCR después de su administración parenteral.
- ? Los aminoglucósidos se eliminan casi exclusivamente por filtración glomerular, alcanzando concentraciones en orina de 50 a 200mcg/ml.
- ? En pacientes con anemia severa alcanzan concentraciones plasmáticas más altas.

Características farmacocinéticas atípicas:

- ? **Obesidad:** Los aminoglucósidos no penetran en el tejido adiposo, en pacientes obesos debe ajustarse la dosis según peso ideal.
- ? Los neonatos necesitan una dosis mayor por presentar aumento del

espacio intracelular. Generalmente se requiere un incremento del 35% en las dosis habituales.

- ? En pacientes muy edematosos, (ascitis, insuficiencia cardiaca congestiva, etc): debe incrementarse de la dosis inicial (overload). La primera dosis debe ser igual a la dosis total para 24 horas, después debe continuarse con las dosis habituales de administración.
- ? Quemados: incremento de la dosis para compensar pérdidas por la piel.
- ? Cuando existe fiebre persistente y elevada la dosis debe incrementarse, ya que la depuración del medicamento aumenta de forma significativa al aumentar el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular.
- ? No administrar por vía intramuscular en pacientes en shock, ya que los aminoglucósidos se absorben de forma errática a partir de tejidos hipoperfundidos.

Aminoglucósidos de importancia clínica:

- Estreptomina (1944)
- Neomicina (1949)
- Kanamicina (1957)
- Amikacina (1972)
- Gentamicina (1963)
- Tobramicina (1975)
- Sisomicina (1970)
- Netilmicina (1983)

Indicaciones específicas

ESTREPTOMICINA

- ? Es el menos activos de los aminoglucósidos contra gérmenes Gram-negativos.
- ? Resulta muy útil, en dosis de 1 gramo día, y en combinación con la Penicilina G, en el tratamiento de la endocarditis por Enterococcus.
- ? Muy útil en el tratamiento de la tularemia a dosis de 15 a 25 mg/Kg/día, durante 7 a 10 días.
- ? La estreptomina es el agente más efectivo en el tratamiento de todas las formas de peste.
- ? Forma parte de los esquemas terapéuticos de la tuberculosis multiresistente.

GENTAMICINA

Es el aminoglucósido de primera elección, por su bajo costo y su relativa

actividad frente a gérmenes Gram-negativos aerobios. Excelente actividad, en combinación con las aminopenicilinas frente a *Enterococcus* (*faecalis* y *faecium*). Activo frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

TOBRAMICINA

- ? Es el menos tóxicos de los aminoglucósidos.
- ? Sus indicaciones son similares a la gentamicina.
- ? A diferencia de otros aminoglucósidos es inactiva contra las micobacterias.
- ? Marcada actividad antipseudomónica, su actividad se potencializa con el uso simultáneo de una Penicilina antipseudomónica, Ceftazidime o Aztreonam.

AMIKACINA

- ? El espectro antimicrobiano de la Amikacina, es el más amplio de todos los aminoglucósidos.
- ? Presenta resistencia única frente a enzimas inactivadoras de aminoglucósidos.
- ? Es uno de los antibióticos de preferencia en el tratamiento de infecciones nosocomiales graves por bacilos Gram-negativos, en hospitales con resistencia significativa a la gentamicina y la Tobramicina.
- ? Es activa contra una amplia gama de bacilos Gram-negativos, que incluye *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, y *E. coli*.
- ? Es activa contra el 99%, de los *M. Tuberculosis*.
- ? La mayor resistencia a la Amikacina se encuentra en patógenos Gram-negativos poco comunes como *Acinetobacter*, *Providencia*, *Flavobacter* y otras *Pseudomonas* no aeruginosa.
- ? Es menos activa que la gentamicina contra los *Enterococcus*.

NETILMICINA

- ? Después de la Amikacina, es el aminoglucósido más estable frente a los organismos productores de enzimas inactivadoras de aminoglucósidos.
- ? Al igual que la Amikacina, resulta muy útil en el tratamiento de infecciones graves, producidas por *Enterobacteriaceae* y otros bacilos Gram-negativos, intrahospitalarios.

KANAMICINA

- ? Su uso a declinado ostensiblemente, debido a la alta resistencia y espectro limitado, cuando se compara con otros aminoglucósidos.

? Se administra por vía oral en el coma hepático, en dosis de 4 a 6 gramos/día.

Comentarios

- ? Usadas ampliamente en el tratamiento de las sepsis urinarias.
- ? También utilizadas en infecciones mixtas de abdomen y aparato reproductor en la mujer aunque la necesidad de un pH estable y un medio aerobio hacen más útil a las Quinolonas y Aztreonam en esta situación.
- ? Pueden asociarse con efectos sinérgicos con un amplio grupo de antibióticos bactericidas que actúan a nivel de la pared.
- ? Son activas contra el Staphylococcus meticillin sensible y L. Monocytogenes.
- ? Uso limitado en Ortopedia, donde se requieren tratamientos prolongados.
- ? No penetran en el LCR:
- ? Se inactivan con el pH ácido de las secreciones bronquiales.

Dosis:

Gentamicina	Dosis: 3-5 mg/Kg/día t.i.p
Tobramicina	Dosis: 3-5 mg/Kg/día t.i.p
Netilmicina	Dosis: 3-5 mg/Kg/día t.i.p
Sisomicina	
Dosis intraraquídea: 5-15mg/ día.	
Kanamicina	Dosis 15 mg/Kg/día b.i.d.
Amikacina	Dosis 15 mg/Kg/día b.i.d.
Dosis intraraquídea: 25-50 mg/día de Kanamicina, la Amikacina no está aprobado su uso intratecal.	

Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal.

Existen dos formas de ajustar la dosis en presencia de insuficiencia renal:

A. Aumentar el intervalo entre las dosis (no la cantidad). Como las condiciones del funcionamiento renal son extraordinariamente variables en los pacientes críticos, este método puede ser inadecuado. Su utilidad es mayor en la I.R.C.

$\text{Creatinina mg \%} \times 8 = \text{intervalo en horas de la dosis habituales.}$

Para convertir la creatinina de mmol/l a mg% se divide entre 88.4.

B. Disminuir la dosis total del medicamento y mantener intervalos habituales de administración.

Como primer paso se calcula el % de depuración utilizando la siguiente fórmula.

$$\% \text{ Depuración} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)}}{72 \times \text{creatinina (mg\%)}}$$

El resultado se multiplica por 0.85 si es una mujer u obeso.

Este resultado es igual al porcentaje de la dosis total habitual de aminoglucósidos a administrar en 24h.

Es bueno señalar que esta fórmula es válida, pero no exacta (en la insuficiencia renal) para todo tipo de medicamento con depuración predominantemente renal.

Los resultados son más exactos cuando se considera el peso ideal del paciente, en lugar de su peso real. El mismo se determina con la siguiente fórmula:

Peso ideal:

$$H = 50.0 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg} \times (\text{Número de pulgadas por encima de 5 pies})$$

$$M = 45.5 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg} \times (\text{Número de pulgadas por encima de 5 pies})$$

$$1 \text{ pie} = 12 \text{ pulgadas} = 30 \text{ cm}$$

$$1 \text{ pulgada} = 2.5 \text{ cm}$$

$$5 \text{ pies} = 150 \text{ cm}$$

Espectro

El espectro de acción se ha modificado ampliamente con la aparición de formas de resistencia transferibles

- ? Poseen gran actividad contra bacilos Gram-negativos aerobios.
- ? Los miembros menos activos del grupo, están representados por Kanamicina y Estreptomicina, las infecciones causadas por Serratia y Pseudomona aeruginosa son en la actualidad casi totalmente resistente a estos dos antibióticos.
- ? Todos los aminoglucósidos carecen de actividad contra gérmenes anaerobios.

- ? Presentan actividad limitada contra bacterias Gram-positivos. En la actualidad *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* resultan muy resistentes
- ? Tanto la gentamicina como la Tobramicina son activos in vitro contra el 90% de los *Staphylococcus aureus* y el 75% de *Staphylococcus epidermidis*. La eficacia de los aminoglucósidos en la sepsis grave por *Staphylococcus* no ha sido establecida y no deben utilizarse como monoterapia.
- ? La gentamicina en combinación con antibióticos betalactámicos o Vancomicina sigue siendo muy útil para el tratamiento de la sepsis grave por *Enterococcus*.

Toxicidad

Ototoxicidad. Todos los aminoglucósidos son capaces de producir tanto disfunción vestibular, como auditiva, generalmente irreversible. Se ha demostrado que los aminoglucósidos interfieren con el transporte activo de sistemas esenciales para el mantenimiento del balance iónico de la endolinfa, provocando daño en la actividad eléctrica y la conducción nerviosa. Este efecto es más manifiesto en pacientes que reciben tratamiento con furosemida y ácido etacrínico.

Aunque todos los aminoglucósidos son capaces de afectar tanto la función vestibular, como la coclear, existen ciertas selectividades. Estreptomina, y gentamicina, afectan preferencialmente el aparato vestibular, mientras que Kanamicina, Amikacina y Neomicina presentan mayor selectividad sobre las funciones auditivas. La Tobramicina, afecta ambas funciones por igual.

Síntomas clínicos de toxicidad coclear. El primer síntoma generalmente consiste en tinnitus para tonos altos. De continuar en uso la droga se presenta hipoacusia pocos días después. Al comenzar la pérdida de la audición por los tonos altos, el individuo puede no percatarse de ella, ya que la conversación normal ocurre en tonos mucho más bajos que los inicialmente afectados. Esto obliga a la realización de audiometrías periódicas en pacientes bajo tratamiento con aminoglucósidos prolongado. Si la pérdida auditiva progresa, la conversación también se hace difícil.

Síntomas clínicos de toxicidad vestibular. La disfunción vestibular, generalmente es precedida de cefalea moderada 1 o 2 días antes. Después aparece el estado agudo en el cual náuseas, vómitos y pérdida del equilibrio se desarrollan y persisten por 1 a 2 semanas. El vértigo al incorporarse, y la dificultad para pararse o sentarse sin ayuda visual, son síntomas

prominentes. La prueba de Romberg positiva y el nistagmo son signos comunes. El estadio agudo finaliza súbitamente y es seguido de manifestaciones de laberintitis crónica en el cual, el paciente se mantiene asintomático mientras permanece encamado, pero se presenta ataxia al tratar de incorporarse o caminar. Estos síntomas se mantienen aproximadamente por dos meses, dando lugar a un estado compensatorio en el cual los síntomas se presentan solamente al cerrar los ojos.

Nefrotoxicidad. Se presenta en el 8 al 26% de los pacientes que reciben tratamiento con aminoglucósidos y es generalmente reversible. Se presenta por acumulación y retención del fármaco en las células tubulares proximales, las cuales pueden ser regeneradas. Esto explica reversibilidad del proceso.

Se ha demostrado de forma consistente que la administración de aminoglucósidos en un régimen de una sola dosis en 24 horas resulta igualmente efectiva y menos tóxica que un régimen de dosis múltiples.

Otras drogas como Anfotericin B, Vancomicina, Cephalothin, Cisplatin y Ciclosporinas potencian la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos. Los diuréticos del asa también han sido implicados en el aumento de la toxicidad renal producida por los aminoglucósidos. El daño renal generalmente es reversible, pero el resultado final es disminución marcada en la excreción de la droga, con aumento de su concentración plasmática y mayor ototoxicidad.

Factores de riesgo en la producción de nefrotoxicidad:

- Senectud.
- Empleo previo en menos de un año.
- Nefropatía preexistente no diagnosticada.
- Empleo con Cefalosporinas de 1ra generación.
- Empleo simultáneo con diuréticos del asa.
- Nefrotoxicidad idiopática, generalmente aparece en las primeras 48 horas.

Bloqueo neuromuscular. En orden decreciente la capacidad de producir bloqueo es mayor con la Neomicina, Kanamicina, Amikacina, Gentamicina y Tobramicina. Los pacientes con Miastenia gravis y sometidos a procedimientos anestésicos resultan particularmente sensibles.

Otros efectos indeseables. La administración de estreptomina puede producir disfunción del nervio óptico. En general los aminoglucósidos poseen escaso potencial alérgico. Su administración parenteral no ha sido asociada con colitis pseudomembranosa, debido a que ellos no actúan sobre la flora anaerobia normal.

Principales ventajas de los Aminoglucósidos

- ? Estables.
- ? Bactericidas.
- ? Sinergismo con betalactámicos.
- ? Experiencia en su uso.
- ? Bajo costo.

Principales desventajas

- ? Nefro-ototóxico.
- ? No tiene efecto frente a gérmenes anaerobios.
- ? Aumento creciente de resistencia. (excepto amikacina)
- ? Baja concentración en LCR y secreciones bronquiales.
- ? Monitoreo engorroso y costoso (medir concentración sérica cada 3er día, audiometría, función renal, etc)

QUINOLONAS

- ? Guardan relación estructural con el ácido nalidíxico, al añadir un átomo de flúor en C6, se hacen activas frente a estafilococos incluyendo el Meticillin resistente (el uso indiscriminado de las mismas ha provocado la perdida de esta selectividad).
- ? La actividad de la primera generación frente al Pneumococcus y Streptococcus pyogenos puede considerarse débil, por lo que no se justifica su uso frente a los mismos.
- ? La adición de una cadena de piperazina en C7, rescata la actividad del ácido nalidíxico frente a los gérmenes Gram-negativos, reforzando su actividad contra Pseudomonas y Enterobacterias resistentes a los Betalactámicos, Aminoglucósidos y Trimethoprim. (Ej: pacientes sometidos a instrumentaciones médicas, quemados y escaras sépticas).
- ? Con excepción de Trovafloxacin y Esparfloxacin, no poseen actividad contra especies anaerobias. Su asociación con Metronidazol y Clindamicina resulta sinérgica, ya que actúan sobre diferentes estructuras de las bacterias, con esta asociación se supera la carencia de efectos sobre micro-organismos anaerobios de la primera generación de quinolonas.

Farmacocinética

- ? Adecuada absorción gastrointestinal.
- ? Concentración pico 1-2 horas después de su ingestión oral.
- ? Se excretan por secreción tubular renal de forma activa.
- ? Actúan a nivel del núcleo inhibiendo la síntesis de DNA.
- ? Hay discreta resistencia cruzada entre las Quinolonas pero no con el resto de los antimicrobianos.
- ? Son bactericidas.
- ? Tienen penetración aceptable en LCR. Su nivel de actividad se desconoce.

Clasificación y dosificación

QUINOLONAS DE PRIMERA GENERACIÓN

Norfloxacin	400 mg	t.i.p	po
Pefloxacin	500 mg	t.i.p	po
Enoxacin	400 mg	b.i.p	po
Ofloxacin	600mg	t.i.p	po
	200-400 mg	b.i.p	IV
Ciprofloxacina	400 mg	b.i.p	po
	200 mg	b.i.p	IV
Rufloxacin (N.U.S)			
Lomefloxacina	400 mg	día	po

QUINOLONAS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Levofloxacina			
Esparfloxacina	200 mg	t.i.p	IV
Clinafloxacina			
Grepafloxacina	200-600 mg	día	po
Trovafloxacina	100-200 mg	día	Po – día,

Características especiales de la segunda generación de Quinolonas

- ? Poseen excelente actividad frente a cocos Gram-positivos, incluidas sepas de *Pneumococcus* resistentes a Penicilinas y Cefalosporinas.
- ? Tratamiento de elección en las neumonías de presentación muy grave en pacientes alérgicos a los beta lactámicos.
- ? Trovafloxacina y Esparfloxacina tienen la ventaja adicional de incluir en su espectro una excelente acción frente a bacterias anaerobias.
- ? Presentan excelente difusión hacia las estructuras broncopulmonares, y su actividad no disminuye en medios con pH bajo o hiperosmolaridad.
- ? Alta disponibilidad por vía oral y factibilidad para el tratamiento secuencial. Esto justifica que estos medicamentos estén desplazando a los aminoglucósidos en el tratamiento de la sepsis grave.
- ? Muy activas contra *Micobacterias* multiresistentes.

Usos clínicos

- ? Infecciones de vías urinarias (crónicas o complicadas).
- ? Enfermedades venéreas: Gonococcus, Chlamydia, Chancroide y Mycoplasma.
- ? Infecciones de las vías respiratorias superiores solo si es por H. influenzae (las aminopenicilinas resultan igualmente efectiva, y más económicas).
- ? Enfermedad de las vías respiratorias inferiores por gérmenes Gram-negativos intrahospitalarios.
- ? La mucoviscidosis es la única justificación de las Quinolonas en la edad pediátrica.
- ? Enfermedades diarreicas bacterianas. (Shigella, E. coli, Salmonella, Campylobacter).
- ? Osteomielitis crónicas.

En resumen, la primera generación de quinolonas presenta:

- ? Excelente actividad contra: Enterobacterias, Gonococos, H. influenzae y Staphylococcus Meticillin sensibles.
- ? Actividad intermedia contra: Acinetobacter y Pseudomona aeruginosa.
- ? Resistencia relativa: Pseudomona cepacia, Pseudomona maltophilia.
- ? No activa frente a Streptococcus anaerobios.

Las Quinolonas de segunda generación pueden ser consideradas como antibióticos de muy amplio espectro, y ser utilizadas como monoterapia en infecciones graves.

COMPARACION DE ESPECTROS ANTIMICROBIANOS:

	C I P R O F L O X A C I N A	O F L O X A C I N A	P E F L O X A C I N A	E S P A R F L O X A C I N A	L E V O F L O X A C I N A	T R O V A F L O X A C I N A	G R E P A F L O X A C I N A
GRAM-POSITIVOS:							
Strep. Grupos A, B, C, G	+	+	0	++	++	++	++
Strep. Pneumoniae	0	0		++	++	++	++
Strep. Viridans	+	+	0	+	++	++	++
Enterococcus faecalis	+	+	0	+	++	++	++
Enterococcus faecium	0	0	0	+	0	+	+
S. aureus (SASM)	++	++	++	++	++	++	++
S. aureus (SARM)	0	0	0	+	+	+	+
S. epidermidis	++	++	++	++	++	++	++
C. jeikeium	++	++				0	
L monocytogenes	++					++	++
GRAM-NEGATIVOS:							
N. gonorrhoeae	++	++	++	++	++	++	++
N. meningitidis	++	++	++	++	++	++	++
M. catarrhalis	++	++	++	++	++	++	++
H. influenzae	++	++	++	++	++	++	++
E. coli	++	++	++	++	++	++	++
Klebsiella sp	+++	++	++	++	++	++	++
Enterobacter sp	++	++	++	++	++	++	++
Serratia sp	++	++	++	++	++	++	++
Salmonella sp	++	++	++	++	++	++	++
Shigella sp	++	++	++	++	++	++	++
Proteus mirabilis	++	++	++	++	++	++	++

Proteus vulgaris	++	++	++	++	++	++	++
Providencia sp	++	++	++	++	++	++	++
Morganella sp	++	++	++	++	++	++	++
Citrobacter sp	++	++	++	++	++	++	++
Aeromonas sp	++	++		++	++	++	++
Acinetobacter sp	++	+		+	++	++	++
P. aeruginosa	++	+		0	++	++	
B. cepacia	0	0		0			
S. maltophilia	++	++		0	0	+	
Y. enterocolitica	++	++	++	++	++	++	++
Legionella sp	++	++	++	++	++	++	++
P. multocida	++	++	++	++		++	
ANAEROBIOS:							
Actinomyces	0	+					
Bacteroides fragilis	0	0	0	0	0	++	0
P. melanogénica	0	0		0		++	0
Clostridium difficile	0			0		++	0
Clostridium no difficile	+	+		++	++	++	+
Peptostreptococcus sp	+	+		++	++	++	+

++: Usualmente eficaces (más del 60%).

+ : Menos eficaces (entre 30-60%).

0 : No eficaces.

Efectos adversos

- ? Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarreas.
- ? El uso combinado con teofilinas aumenta su nivel tóxico provocando convulsiones.
- ? Erosiona el cartílago de crecimiento por lo que está contraindicado en niños y embarazadas.
- ? Inhiben el GABA en el SNC provocando somnolencia, mareos y depresión mental.
- ? Raros casos de anafilaxia fatal con la primera dosis.
- ? Se han reportado casos de insuficiencia hepática, tendinitis y ruptura del tendón de Aquiles.
- ? La Ciprofloxacina produce cristaluria en orinas alcalinas.
- ? Ofloxacina produce hiper o hipoglicemias en el 1% de los casos.

Comentarios:

- ? Son de elevado costo (más de \$30 preparados parenterales).
- ? No se justifican como droga de elección de 1ra línea en infecciones urinarias no complicadas.
- ? Inhiben el GABA.
- ? Categoría C del embarazo.
- ? Concentración en LCR 30-60% con relación al plasma.
- ? Pobre relación bilis/suero < 2%.

Interacciones

- ? Los cationes multivalentes metálicos, incluyendo Sucralfato, disminuyen la adsorción las Quinolonas en un 50 al 90%.
- ? La Cimetidina, aumenta los niveles plasmáticos.
- ? Los niveles séricos disminuyen con el uso simultáneo de Ciclosporinas.
- ? Aumentan el tiempo de protrombina por interacción con los anticoagulantes orales. (potencian su acción).

OTROS BETALACTAMICOS

MONOBACTAMICOS

Los monobactámicos poseen en su estructura sólo la mitad del anillo Beta-lactámico, lo que les confiere algunas particularidades como su gran difusibilidad y su escasa sensibilidad cruzada con otros antibióticos betalactámicos (menor 1%). Al igual que otros betalactámicos son antibióticos bactericidas que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular, inhiben el PABA por lo que tienen toxicidad sobre el SNC a altas dosis o cuando hay insuficiencia en vías de excreción. Se consideran categoría B cuando se administran durante el embarazo.

AZTREONAM

Principales características:

- ? Bactericida
- ? Distribución celular muy amplia (difusibilidad).
- ? Penetra en el LCR *.
- ? Estable a pH bajo y medio pobre en oxígeno *.
- ? Se excreta por la orina.
- ? No es oto-nefrotóxico*

* Estas características lo diferencia y le ofrece ventajas especiales sobre los aminoglucósidos.

Espectro

- ? Específico sobre bacterias aerobias Gram negativas.
- ? Es activo frente a muchas cepas de Pseudomona aeruginosa resistentes a los aminoglucósidos.
- ? Es más estable frente a las Pseudomonas que las penicilinas antipseudomónicas.

Usos

- ? Infecciones urinarias
- ? Infecciones respiratorias bajas (nosocomiales o del anciano) estables a pH bajo.
- ? Infecciones de la piel. (incisiones, úlceras, quemaduras)
- ? Infecciones de los huesos y articulaciones.

- ? Infecciones intrabdominales, peritoneales y del aparato reproductor femenino, (asociada con Metronidazol, Vancomicina, Penicilina o Clindamicina).
- ? Gonorrea (1 sola dosis).

Toxicidad

Rash, vómitos, diarreas y en menos del 1% reacciones cruzadas con la Penicilina, forma precipitados menos de 1%.

Las cadenas laterales del Aztreonam son idénticas a las cadenas laterales de la ceftazidima (Frotaz), en este caso particular la posibilidad de alergia cruzada es muy grande.

OTROS MONOBACTÁMICOS

- . Carumonan (Parenteral).
- . Tigemonan (Oral).

Unidos a las Penicilinas son útiles en abscesos pulmonares y cerebrales pero no en sepsis intrabdominal donde el anaerobio más frecuente es el *B. fragilis* sobre el cual las penicilinas carecen de actividad.

Farmacocinética

- ? Vida media de 1½-2 horas que aumenta significativamente en la insuficiencia renal y ligeramente en la insuficiencia hepática.
- ? Se excreta sin cambios por la orina tanto por filtrado glomerular como por secreción tubular activa, útil en sepsis urogenitales.
- ? Hasta el 12% puede eliminarse por las heces fecales, en caso de insuficiencia renal avanzada debe ajustarse la dosis.
- ? No se ha reportado ningún grado de toxicidad renal.
- ? Penetra en gran número de tejidos y fluidos, su concentración del líquido peritoneal es igual a la sérica, penetra en el LCR.
- ? Debido a su morfología no induce las betalactamasas por lo que el mecanismo de resistencia bacteriana es infrecuente (al menos por este mecanismo). Mantiene su actividad con un pH entre 6-8 y en presencia de anaerobiosis, resultando muy útil en el tratamiento de los abscesos.
- ? Actúa sinérgicamente junto a los aminoglucósidos en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias y bacilos Gram-negativos aerobios.
- ? No modifica la microflora anaerobia intestinal.
- ? Produce bajo nivel de disbacteriosis y colitis pseudomembranosa.

- ? Son bien tolerados.
- ? No deben diluirse con anestésicos.

Dosis: 500 mg c/12h hasta 2 g c/6h (bb 1g \$15.10).

Comentarios:

- ? Específicos contra Gram negativos.
- ? Producen menos convulsiones que los Carbapénicos.
- ? Pueden ser usados en pacientes con alergia a la Penicilina y Cefalosporinas, a excepción de Ceftazidime (Fortaz).
- ? Nivel del LCR de 8-40% del plasma con actividad variable.
- ? Relación bilis-suero 0.6%.
- ? No interactúan de forma importante con otros medicamentos.
- ? Categoría B durante el embarazo.

CARBAPENICOS

Son los compuestos de más amplio espectro de acción entre los antibióticos. El Imipenem (Primaxin) fue el primero en obtenerse, está compuesto por Thienamicina (1970), la cual tiene un anillo Beta-lactámico y es muy nefrotóxica, por lo que se le agregó la Cilastatina la que interfiere en el metabolismo renal de la misma, inhibiendo de forma reversible la dihidropeptidasa renal reduciendo de esta forma su nefrotoxicidad.

IMIPENEM

(Bb \$23.34).

Farmacocinética

- ? Muy difusible, alcanza concentración de 10-40% en LCR, no altera la flora intestinal, se concentra poco en la bilis.
- ? Su mecanismo de acción es igual a los otros Beta - lactámicos, no es útil en las colangitis.

Solo se conoce resistencia a:

- ? Gram positivos: Staphilococcus Meticillin resistentes y Streptococcus grupo D (faecium).
- ? Gram negativos: Pseudomona cepacia (Burkholderia cepacea) y maltophilia (Xanthomonas).

Indicaciones

Infecciones nosocomiales a microorganismos muy resistentes.

Empíricamente después de múltiples tratamientos y procedimientos terapéuticos.

Infecciones polimicrobianas como monoterapia.

Infecciones urinarias complicadas cuando no se pueden usar Quinolonas.

Infecciones por P. aeruginosa resistente a otros agentes.

Ejemplos:

Infecciones respiratorias baja nosocomial. (Gram negativos)

Peritonitis fecaloidea. (Polimicrobianas)

Infección ginecológica. (Polimicrobianas)

Sepsis generalizada. (Shock séptico)

Infección hueso y articulaciones.

Endocarditis

En las meningitis, su utilidad no ha sido demostrada.

Dosis y administración: 50 mg/Kg/día, no exceder de 4 gramos por día, 250-500 mg en 20-30 min. O un gramo por hora. Si insuficiencia renal ajustar dosis.

Reacciones adversas

Locales: Tromboflebitis menos 3%.

Sistémicas:

Náuseas 2%.

Vómitos 1.6%

Hipotensión 0.9%.

Somnolencia 0.2%.

Diarreas 1.8%.

Convulsiones 0.4%.

Urticaria 0.2%.

Rash 0.9%.

La Colitis Pseudomembranosa y la hepatitis se presentan raramente.

Se presenta sensibilidad cruzada con las Penicilinas en un 50% de los pacientes.

Se han reportado necrosis tóxica epidérmica.

Se debe reducir la dosis en ancianos, epilépticos y AVE.

Convulsiones cuando hay historia previa o dosis 1 g c/6h.

MEROPENEM

Produce menos convulsiones que el Imipenem.

No requiere Cilastatina. Resulta relativamente estable a la deshidropeptidasa 1 humana (DHP-1). Presenta mayor actividad frente a bacterias aerobias Gram negativas que el Imipenem.

Ligeramente inferior al Imipenem contra Streptococcus y Staphylococcus.

Igual actividad frente anaerobios.

No se recomienda usar Meropenem en infecciones causadas por Staphylococcus resistentes al Meticillin.

Se ha determinado que Stenotrophomonas (Pseudomonas cepacia, Burkholderia cepacia) y Enterococcus faecium son resistentes.

Comentarios:

Mayor espectro de acción antibacteriano conocido.

Nivel LCR 10-40% del plasma.

Moderadamente útil en las sepsis por Pseudomonas 50% se recomienda una precaución particular al utilizar el Meropenem en monoterapia de pacientes en estado crítico con infecciones confirmadas o presuntas de las vías

respiratorias inferiores causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

Util frente a las enterobacterias de elevada resistencia.

Relación bilis/suero 0.04%

Interactúa con la Ciclosporinas aumentando su concentración en LCR pudiendo ocasionar convulsiones, confusión y temblores.

No se ha evaluado la seguridad del Meropenem en el embarazo humano.

Se detecta en muy bajas concentraciones en la leche materna.

Dosis:

Habitual 500 mg cada 8 horas. La dosis puede elevarse a 1 gr IV cada 8 horas en las sepsis graves.

En las meningitis, la dosis recomendada es de 2 gr cada 8 horas IV.

Peuden diluirse para su administración en soluciones de cloruro de sodio, glucosa y manitol.

ANTIANAEROBIOS

Clasificación de las bacterias anaerobias

Fuentes:

Formadores de esporas: Se encuentran en el suelo.

No esporulados: Forman parte de la flora del intestino, vías biliares y aparato genitourinario.

Formadores de esporas:

. Bacilos Gram positivos:

Clostridium perfringens (gangrena gaseosa o mionecrosis)

Clostridium tetani

Clostridium difficile (colitis pseudomembranosa)

Elaboran exotoxinas con actividad enzimática.

No esporulados:

. Bacilos Gram negativos:

Bacteroides fragilis (más común en el peritoneo)

Bacteroides melaninogenicus

Bacteroides oralis

Fusobacterium

. Cocos Gram positivos:

Peptoestreptococcus: Frecuentes en el pulmón y lóbulo frontal.
(microaerófilus)

Peptococcus

Cocos aislados

Streptococcus microaerófilos

. Bacilos Gram positivos raros:

Fusobacterium

Propionibacterium

Eubacterium

Actinomyces

Comentarios:

Ningún órgano o tejido es inmune a la infección por gérmenes anaerobios, en las cuales, generalmente se asocian dos o más especies. Debe

sospechase sepsis por anaerobios ante la presencia de olor desagradable y pútrido, necrosis tisular extensa con presencia de tejidos desvitalizados, tromboflebitis séptica y cultivos usualmente negativos, presencia de gas en los tejidos, infecciones relacionadas con malignidad y sobre infección después de tratamientos con antibióticos de amplio espectro.

Antibióticos con mayor utilidad en el tratamiento de la sepsis por anaerobios:

METRONIDAZOL

Mecanismo de acción desconocido (se piensa que actúa en el DNA, causando la pérdida de su estructura helicoidal y la ruptura de sus cadenas).

Características farmacocinéticas

- ? Se absorbe completa y rápidamente después de su administración oral.
- ? Elevado volumen de distribución (LCR, hueso, ojo, abscesos, secreciones vaginales, semen, saliva y leche materna).
- ? La droga es metabolizada en el hígado, los metabolitos resultan de la oxidación de las cadenas laterales, y mantienen sus propiedades bactericidas.
- ? Se elimina por el riñón tanto en forma activa como sus metabolitos, en un 60-80%. El 15% restante es eliminado con las heces.
- ? Resulta más tóxico en la insuficiencia hepática que en las nefropatías o insuficiencia renal.
- ? Concentración LCR 30-100% la del plasma.

Espectro de acción.

1. Protocida: Trichomonas, Amebas, Giardia, Balantidium.
2. Bactericida contra:
 - Todos los cocos anaerobios (Peptococcus y Peptostreptococcus).
 - Bacilos Gram-negativos anaerobios, incluyendo Bacteroides.
 - Bacilos Gram-positivos anaerobios formadores de spora (Clostridium y Eubacterium).
3. Presentan elevada resistencia:
 - Bacilos anaerobios Gram-positivos no esporulados.
 - Bacterias anaerobias facultativas.
 - Bacterias aerobias, Chlamydia, y Mycoplasma.

Indicaciones

- ? Sepsis intrabdominal (incluyendo el absceso hepático).

- ? Infecciones de piel y partes blandas.
- ? Infecciones del SNC, excepto lóbulo frontal.
- ? Infecciones ginecológicas.
- ? Infecciones de huesos y articulaciones.
- ? Endocarditis por *B. fragilis*.
- ? Se prefiere la Clindamicina en las infecciones por anaerobios del pulmón.
- ? Es una alternativa útil en el tratamiento de la Colitis pseudomembranosa cuando no está indicada la Vancomicina.
- ? Profilaxis quirúrgicas de las infecciones por anaerobios.
- ? Infecciones por *Helicobacter pylori*, en pacientes ulcerosos.

Dosis: 15 mg/kg Ataque

Mantenimiento: 7.5 mg/kg/dosis en infusión de 30-60 min. c/6-12h.

Debe pasarse a la vía oral cuando se estabiliza el paciente.

La dosis debe reducirse en pacientes con enfermedades hepáticas obstructivas, cirrosis alcohólica o disfunción renal severa.

Efectos adversos

Los más comunes, son manifestaciones gastrointestinales: náuseas, lengua seca y sabor metálico. Puede producir distensión abdominal, vómitos y diarreas. Se ha presentado de forma súbita glositis y estomatitis, (quizás por exacerbación de monilias), cefalea, vértigos y mareos. Muy raramente ocurren manifestaciones encefalopáticas como convulsiones, incoordinación y ataxia, la presencia de las mismas obliga a suspender el tratamiento. Se han descrito con su uso prolongado severas neuropatías periféricas sensitivas.

Al ingerir alcohol, se presentan reacciones tipo disulfiram.

Administrado durante largos periodos de tiempo, resulta cancerígeno en las ratas.

Interacciones

- ? Potencia el efecto de los anticoagulantes orales.
- ? Acelera su eliminación la difenilhidantoína y el fenobarbital.
- ? Deprimen su eliminación la administración de cimetidina y la presencia de hepatopatías, en estas situaciones está indicado disminuir la dosis a la mitad.
- ? Alcohol: reacción tipo disulfiram.
- ? Disulfiram (antabuse): Reacción psicótica aguda.
- ? Ciprofloxacina: Aumenta el umbral convulsivo, por lo que no se deben

- administrar a los pacientes epilépticos.
- ? Categoría B (durante el embarazo).

ORNIDAZOL

- ? Posee una estructura nitro-imidazólica
- ? Se administra únicamente por perfusión IV
- ? Se metaboliza en el hígado en un 95%
- ? Sus metabolitos se eliminan por vía hepato-renal.
- ? Penetración excelente en LCR.

Espectro de acción

- ? Muy activo frente a bacterias anaerobias (Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, y cocos anaerobios).
- ? En afecciones protozoarias (amebiasis, tricomoniasis y lambliasis).

Dosis:

Inicial: 500-1000 mg.

Mantenimiento: 500 mg c/12h.

Efectos adversos

- ? Generalmente muy bien tolerado.
- ? Mareos, cefalalgia y trastornos gastrointestinales.
- ? Se han reportados síntomas del SNC tales como temblor, rigidez, ataxia y neuropatías periférica.

CLINDAMICINA

- ? Derivado de la Lincomicina.
- ? Antibiótico bacteriostático.
- ? Actúa a nivel ribosomal (50S), suprimiendo la síntesis de proteínas.
- ? Compite con Cloramfenicol y Eritromicina.
- ? Administración oral y endovenosa.
- ? Excelente difusión a todos los líquidos y tejidos del organismo con excepción del SNC.
- ? No penetra en el LCR, concentración menor al 1% de la plasmática.
- ? Se acumula en polimorfos y macrófagos alveolares (muy útil en el tratamiento del absceso del pulmón).
- ? Se inactiva en el hígado, y sus metabolitos son excretados con la orina y bilis.

- ? Su actividad antimicrobiana persiste en las heces por más de 5 días posteriores a su administración parenteral.
- ? Debe ajustarse la dosis en la insuficiencia hepática.

Espectro

- ? Posee igual actividad que la Eritromicina, contra *Streptococcus Pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus viridans*.
- ? Los *Staphylococcus* resultan sensibles con excepción de las cepas *Meticillin* resistentes.
- ? No tiene actividad frente a los *Enterococcus* (*faecalis* y *faecium*).
- ? Excelente actividad contra gérmenes anaerobios, con excepción de *Clostridium difficile*.
- ? Todas las bacterias gramnegativas resultan resistentes con excepción de *H. ducreyi*.

Indicaciones

- ? Alternativa terapéutica en sepsis graves por Gram positivos en pacientes alérgicos a la Penicilina.
- ? Infecciones de las vías respiratorias bajas.
- ? Infecciones de los huesos largos y articulaciones.
- ? Sepsis ginecológicas e intrabdominal.
- ? En combinación con primaquina, ha sido muy útil en la infección por *Pneumocystis carinii*, en pacientes con SIDA.

Dosis: 600-4800 mg c/6-12h en infusión de 30-60 min.

Reacciones adversas

1. Se ha reportado diarreas, en el 2 al 20% bajo tratamiento con Clindamicina.
2. Colitis pseudomembranosa entre el 0.01% hasta el 10%.
3. Potencia el efecto de los bloqueadores neuromusculares (puede producir apnea).
4. Poco frecuente rash (más común en pacientes con SIDA), íctero y neutropenia.
5. Hipotensión si se administra rápidamente.
6. Elevación reversible de las transaminasas hepáticas.

Interacciones

- ? Teofilinas: Convulsiones.

- ? Caolín: Disminuye su absorción.
- ? Bloqueadores neuromuscular: Apnea.
- ? Categoría C en el embarazo.

CLORAMFENICOL

Al iniciar un tratamiento con Cloramfenicol, debe de valorarse el posible beneficio en relación con su toxicidad potencial. Siempre que estén disponibles, se prefiere el uso de otras drogas igualmente efectivas y menos tóxicas.

Farmacocinética

- ? Se hidroliza en el hígado, pulmones y riñones. Del 20 al 30% de la droga se excreta por los riñones sin metabolizar.
- ? Muy amplio volumen de distribución. Concentración en LCR, ente un 45 a 90% de su concentración plasmática.
- ? La droga sin modificar y sus metabolitos, se filtran y secreta por los riñones.
- ? Solo se utiliza en el caso de fracaso frente a agentes menos tóxicos.
- ? Bacteriostáticos: actúa a nivel del ribosoma (50S).
- ? Su eliminación biliar es escasa, por lo cual resulta excepcional, la alteración de la flora intestinal y la aparición de colitis pseudomembranosa (relación bilis/plasma es igual a 0.2).

Espectro de actividad

1. Bactericida frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *H. influenzae*.
2. Bacteriostático:
 - Anaerobios Gram positivos:
 - Peptococcus*, *Peptostreptococcus*.
 - Propionibacterium acnes*.
 - Clostridium perfringens*.
 - Clostridium sp.*
 - Anaerobios Gram negativos:
 - Bacteroides fragilis*.
 - Bacteroides melanogenicus*.
 - Fusobacterium*.
 - 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).
 Aerobios Gram positivos:
 Streptococcus A, B, C, G.

Otros:

V. colerae.
 Mycoplasma Pneumoniae.
 Chlamydia trachomatis.
 Rickettsias.

3. Moderadamente resistente:

Klebsiella sp.
 Proteus vulgaris.
 Enterococcus (faecalis, faecium).
 Staphylococcus aureus Meticillin sensible.

4. Altamente resistentes:

Staphylococcus aureus Meticillin resistente.
 Corynebacterium jeikeium.
 Enterobacter sp.
 Pseudomona aeruginosa.
 Serratia marcescens.

A pesar de su amplio espectro y su elevado volumen de distribución, la toxicidad del Cloramfenicol ha limitado su uso a las siguientes situaciones clínicas.

Indicación	Cloramfenicol (dosis)	Alternativa terapéutica	Comentarios
Fiebre tifoidea.	1 gr c/6h por 4 semanas	Ceph 3 G. Quinolonas.	El tratamiento resulta más efectivo por vía oral.
Meningitis			
H influenzae.	50 a 75 mg/Kg/día..	Ceph 3 G.	Efecto sinérgico con Ampicillin.

N. meningitidis.	Dividido c/ 4-6 horas Por 2 semanas.	Ceph 3 G.	Alternativa terapéutica en alérgicos a los betalactámicos.
S. Pneumoniae		Ceph 3 G.	
Infecciones por Anaerobios.	100 mg/kg/día.	Clindamicina. Metronidazol.	Asociar a la penicilina en el absceso cerebral.
Rickettsias	50 mg/kg/día.	Tetraciclina.	Solo usar en embarazo o menores de 8 años.
Brucelosis.		Tetraciclina.	Igual.

Toxicidad

La principal toxicidad del Cloramfenicol es sobre la médula ósea, y la misma puede manifestarse de dos formas diferentes:

Toxicidad medular por idiosincrasia (dosis independiente): se presenta inicialmente como anemia, trombocitopenia o leucopenia aislada, que puede progresar a pancitopenia. Es mucho más común en pacientes sometidos a tratamientos prolongados, o en aquellos que han sido sometidos a la droga en más de una ocasión. Su incidencia aproximada, es de 1/30,000 aproximadamente. Su mortalidad es elevada, y generalmente se presentan leucosis agudas en aquellos pacientes que se recuperan. El pronóstico empeora en proporción al tiempo transcurrido entre la última dosis de Cloramfenicol 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.

Se piensa, que el componente estructural del Cloramfenicol, responsable de su toxicidad, es un grupo Nitro, que puede ser metabolizado por las bacterias intestinales, originando intermediarios tóxicos. Esto explicaría la mayor incidencia de toxicidad medular producida por Cloramfenicol, cuando se administra por vía oral. La aparición de esta complicación en mellizos homocigóticos, ha hecho sospechar la posibilidad de predisposición genética.

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.

La toxicidad medular por Cloramfenicol, aumenta en presencia de ascitis e ictericia.

El síndrome del bebé gris, (gray baby syndrome) se presenta en prematuros y neonatos, usualmente comienza a los 4 días de iniciado el tratamiento, se inicia con vómitos, rechazo a la lactación, respiración rápida y superficial, cianosis, distensión abdominal y diarreas verdosas. Este cuadro se agrava críticamente en las primeras 24 horas, apareciendo flaccidez, hipotermia y coloración grisácea terminal. La mortalidad del síndrome es superior al 40%. No deben utilizarse en recién nacidos, dosis de Cloramfenicol superiores a 25 mg/kg/día.

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 náuseas, vómitos, diarreas y distensión abdominal.

Ocurre neuritis óptica en el 3 al 5% de los niños tratados por mucoviscidosis.

Interacciones medicamentosas

- ? El Cloramfenicol 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.
- ? Anticoagulantes: potencian su acción.
- ? Hipoglucemiantes orales: potencia su acción.
- ? Fenitoína: aumenta su toxicidad (ataxia, nistagmo).
- ? El fenobarbital y la rifampicina, mediante un fenómeno de inducción enzimática, acortan la vida media del Cloramfenicol, llegando a producir concentraciones subterapéuticas.

ANTIBIOTICOS GLICOPECTIDICOS

VANCOMICINA

Sintetizada 1955 a partir de la cepa del *Streptomyces orientalis* (ahora *Nocardia orientalis*), su nombre proviene de Vanquish que significa Vencedor. No se absorben por vía oral, es el medicamento de elección en la colitis pseudomembranosa. En el año 1958 con el advenimiento del Meticillin más económico y menos tóxico queda relegada a un segundo plano, hasta que aparecen cepas de *Staphylococcus Meticillin* resistente y retoma su importancia actual.

Mecanismo de acción.

Es bactericida, inhibe la síntesis de la pared, además afecta la membrana citoplasmática de los protoplastos en reposo y proliferación. Inhiben la síntesis de RNA.

Espectro:

- ? Muy activo frente a cocos Gram positivos (el *Enterococcus* es la excepción), contra el cual se comporta como bacteriostático.
- ? Los *Clostridium* son sensibles.
- ? No ha aparecido resistencia debido a sus múltiples puntos de acción.

Farmacocinética.

Pobre adsorción oral, su uso IM es muy doloroso por lo que es obligatorio su uso EV de forma sistémica, gran volumen de distribución (penetra todas las cavidades), relación bilis/suero 0/5, la concentración del LCR 7-30% con relación al plasma lo que hace que tenga actividad despreciable.

Uso clínico.

- ? Tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus* graves resistentes a las penicilinas (Osteomielitis, Endocarditis, infecciones de las heridas).
- ? Alergia a los Beta-lactámicos.
- ? *Staphylococcus epidermidis* (piel), en infecciones nosocomiales de inmunodeprimidos o instrumentados (catéter, prótesis valvulares).
- ? Enfermedades por *Streptococcus* graves en pacientes alérgicos a los Beta-lactámicos.
- ? Uso oral en la colitis pseudomembranosa.

Dosis: 40 mg/kg/día q.i.d.; concentración 2.5 mg/ml a pasar en 1-2h;
En Colitis pseudomembranosa: 125 mg po q.i.d.

Reacciones adversas.

- . Ototóxicas 1%.
- . Nefrotóxicas 5%.
- . Anafilaxia muy rara.
- . Red Neck Síndrome: Prurito, hipotensión y broncoespasmo por liberación de histamina.
- . Hipotensión con uso EV en bolo en menos de 10 min.
- . Flebitis 30%.

Estas reacciones disminuyen cuando se administra diluido 2.5 mg/ml y en infusión lenta de 1-2 horas.

TEICOPLANINA.

Es un nuevo antibiótico glicopeptídico dotado in vitro de actividad bactericida frente a los Gram-positivos, tanto anaerobios como aerobios. Desarrolla su actividad mediante inhibición de la biosíntesis de la pared celular en un punto distinto del afectado por los betalactámicos.

Espectro.

- ? Es activa frente a Staphilococcus incluyendo los Meticillin resistentes, Enterococcus, Streptococcus, Listeria monocytogenes, micrococos, Corynebacterium del grupo J/K y anaerobios Gram positivos, incluidos Clostridium difficile y Peptococcus.
- ? Presenta sinergismo (pero no compatibilidad) bactericida con los aminoglucósidos frente a Enterococcus y Staphylococcus.
- ? No es efectivo frente a bacterias Gram negativas.

Farmacocinética.

Tras su administración intravenosa o intramuscular, Teicoplanina se distribuye ampliamente por los tejidos. Su vida media es de 150 horas con dosis de 3-6 mg/kg.

No se absorbe por vía oral. Se excreta por vía renal.

Uso clínico:

Tratamiento de las infecciones producidas por gérmenes Gram-positivos

incluyendo los resistentes a Meticillin y cefalosporinas.

Profilaxis de la endocarditis en pacientes de alto riesgo, en particular los pacientes con alergia a los beta lactámicos

Posología:

Se administra IM o IV por lo general una sola vez al día 6 mg/kg.

En sepsis muy grave 400 mg IV c/12h, los primeros 4 días, seguido de 400 mg IV o IM diario.

En insuficiencia renal moderada, (aclaramiento de creatinina entre 40 y 60 ml/min), reducir la dosis a la mitad.

En insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina menor de 40 ml/min), reducir la dosis a la tercera parte.

No administrar a niños menores de 2 meses.

El medicamento se presenta de forma liofilizada, debe reconstituirse en su propio diluyente evitando la formación de espuma.

Puede administrarse de forma rápida, en inyección IV directa.

Reacciones adversas: escasas, el medicamento generalmente es muy bien tolerado.

DROGAS ANTIVIRALES

Los virus son agregados moleculares de tamaño submicroscópico, insensibles a los antibióticos, parásitos intracelulares obligatorios, constituidos por un solo ácido nucleico, están cubiertos por una capa proteica llamada cápside y ésta a su vez formada por las capsómeras, en algunos existe una envoltura lipídica.

Drogas antivirales:

AMANTADINA (SYMMETREL)

Profilaxis frente a la influenza A (instituciones y conglomerados), en los inmunodeprimidos. Tratamiento de la influenza A sí menos de 20 horas de comenzado el cuadro clínico.

Dosis: 100 mg c/12h p.o

Eficacia: 70% prevención; 50% curación.

Tiene efectos colaterales sobre el SNC en un 6% de los casos (confusión, visión borrosa, alteraciones del sueño).

RIMANTADINA (FLUMADINE)

Dosis: 100 mg po b.i.d.

Ligera toxicidad en menos de 2% de los casos.

RIVAVIRIN (VIRAZOLE)

Efectivo contra el virus sincitial respiratorio en pacientes de alto riesgo.

Dosis: 1.1 g c/24h (aerosol) dilución 20 mg/ml de 3-7 días

En la fiebre Lassa, y Hantavirus la dosis es: 2 g EV dosis de ataque, 1 g c/6h por 4 días y continuar con 0.5 g c/8h por 6 días.

Es de muy baja toxicidad y cursa con pocos cambios en sangre, hígado y riñón.

TRIFLURIDINE (VIROPTIC)

Uso en el tratamiento de la queratoconjuntivitis por Herpes virus tipo 1 y 2 con un porcentaje de respuesta mayor que la idoxuridine.

Dosis: 1 gota c/2h; máximo de 9 gotas/día, por un tiempo máximo de 21 días.

ACICLOVIR (ZORIVAX)

Uso contra Herpes simple: Genital, recurrente genital, mucocutáneo y en inmunodeprimidos.

Dosis: 5 mg/kg EV en 1h c/8h por 7 días.

En el caso de la encefalitis la dosis es de 10 mg/kg EV en 1h cada 8h por 10 días.

Herpes Zoster: en el huésped normal 800 mg po 5/día por 7 días.

En el inmunocomprometido no severo la dosis se mantiene igual, en el severo la dosis es de 10-12 mg/kg c/8h en 1h por 7-14 días, esta dosis es igual para la Varicela Zoster.

Efectos colaterales:

- ? Flebitis.
- ? SNC: letargia, convulsiones, temblor < 5%.
- ? Renal: aumento de la creatinina, hematuria 5%.
- ? Hepática: aumento de la TGO.

FAMCICLOVIR (FAMVIR)

Uso en Herpes Zoster, simple y recurrente.

Menos tóxico.

GANCICLOVIR (CYTOVENE)

Uso en la infección por Citomegalovirus (CMV)

? Toxicidad total en 32%.

Granulocitopenia 40%.

Trombocitopenia 20%.

Fiebre, Rash, aumento de la TGO 2%.

Dosis: 5 mg/kg EV 1h c/12h de 14-21 días.

Si resistencia usar Foscarnet.

FOSCARNET (FOSCAVIR)

Alternativa en la retinitis por CMV resistente al Ganciclovir, también en la varicela y el Herpes Zoster.

Muy tóxico: Cefalea y fatiga 100% de los casos, náuseas 80%, fiebre 25%, aumento de la creatinina y proteinuria 50%, disminución del Ca, K y Mg, convulsiones y úlceras peneales.

Dosis: Inducción 60 mg/kg en 2h c/8h por 14 días.

Mantenimiento 90-120 mg/kg diario en 2 horas.

INTERFERONES

Inmunomodulador, antiviral inespecífico que inhibe la replicación viral.

Usos:

Hepatitis B crónica: 5 millones S/C o IM/día durante 4 meses \$5973.36.

Hepatitis C crónica: 3 millones S/C o IM 3 veces/semana durante 6 meses

Efectos colaterales:

- ? Fiebre pseudogripal (flu-like fever) 98%.
- ? Cefalea 71%.
- ? Mialgias 73%.
- ? Anorexia 46%.
- ? Diarrea 29%.
- ? Vértigo 21%.
- ? Rash 18%.
- ? Aumento de la TSH y tiroiditis autoinmune.
- ? Leucopenia 49%, anemia 27% y trombocitopenia 35%.

ANTIMICOTICOS

Introducción

Las micosis profundas y/o diseminadas se asocian a:

- ? Tratamientos radiantes.
- ? Indicaciones de esteroides e inmunosupresión.
- ? Malignidad y/o enfermedades crónicas.

Algunas particularidades de las infecciones por hongos:

- ? Poseen distribución geográfica.
- ? Evolucionan de forma crónica y poco sintomática (fiebre, sudores nocturnos, anorexia, pérdida de peso y depresión).
- ? Las pruebas serológicas y las cutirreacciones son poco útiles en el diagnóstico.
- ? El diagnóstico se basa en el aislamiento del hongo en esputos, médula ósea, orina, LCR, sangre, nódulos linfáticos o biopsia del pulmón e hígado (diagnóstico histopatológico).
- ? No son transmisibles.
- ? Presentan exudados característicos en el fondo de ojo.

Clasificación práctica de los hongos de importancia clínica:

I.- Endógenos:

- Cándida albicans.
- Francisella tularensis.

II.- Exógenos (esporas):

- Histoplasma capsulatum.
- Aspergillus.
- Criptococcus neoformans.
- Coccidioides immitis.
- Paracoccidioidis braziliensis.
- Penicillium marneffeii.
- Blastomyces dermatidis.

Solo deben tratarse las formas diseminadas y potencialmente mortales.

ANFOTERICIN B

(Fungizone); bb 50 mg

- ? Antimicótico de amplio espectro, según la concentración alcanzada es fungioestático o fungicida.

? Resulta un medicamento muy efectivo, pero tóxico, por tal razón se presenta actualmente en el mercado en cinco formas farmacológicas:

1. Anfotericin B, más la sal biliar desoxicolato (Fungizone, DOC, no lipídico).
DOC, puede encontrarse en el mercado mezclado con un 20% de lípidos emulsionados, y recibe el nombre comercial de Intralipid.
Dosis: 1 mg/kg/24 horas.
2. Disperso en suspensión coloidal con sulfato de colesterol (ABCD, Amphocil).
Dosis: 7.5 mg/kg/24 horas.
3. Combinado con lípidos y disperso en pequeñas vesículas unilamelares (SUV).
Anfotericin B 50 mg + 350 mg de lípidos (Lecitina, colesterol y fosfatilglicerol).
Dosis: 3 mg/Kg/24 horas.
4. En forma de complejo lipídico con fosfatidil colina más fosfatidil colesterol. (ABLC):
Dosis: 5 mg/Kg/24 horas.
5. Anfotericin B liposomal (AmBisome):
Dosis: 3-5 mg/Kg/24 horas.

En la actualidad sólo existe experiencia clínica con el uso de DOC, la dosis óptima y eficacia comparativa de los otros preparados esta sujeta a investigación, hasta ahora sólo han demostrado ser menos tóxicos, lo que permite alcanzar dosis terapéuticas plenas con menos efectos adversos y en un menor tiempo, lo cual resulta una gran ventaja en pacientes críticamente enfermos.

Farmacocinética

- ? Altera la permeabilidad de la pared celular, al unirse a los esteroides (ergosterol), presentes en la misma.
- ? No se absorbe por el tracto gastrointestinal.
- ? La droga es liberada del complejo Anfotericin B-desoxicolato a nivel del torrente sanguíneo.
- ? El 90% de la droga liberada, circula unido a las proteínas plasmáticas, principalmente a las lipoproteínas Beta.
- ? Se excreta muy lentamente por los riñones, del 1 al 5% de la droga se

elimina sin sufrir alteraciones.

- ? El metabolismo de la droga no se afecta significativamente en la insuficiencia hepato-renal.
- ? Presenta gran solubilidad en los lípidos y la droga puede recuperarse sin cambio en los tejidos de pacientes autopsiados, la mayor concentración se alcanza en hígado y bazo, aunque también se concentra en pulmones y riñones.
- ? Su concentración en la pleura, peritoneo, sinovia y humor acuoso es dos tercios de la plasmática.
- ? Penetra pobremente en LCR, humor vítreo y líquido amniótico. Su concentración en estos fluidos es 2.5% de la plasmática.
- ? Debido a su unión a las proteínas plasmática y su gran penetración tisular, su vida media es de 15 días aproximadamente.
- ? Ha sido aprobado para uso intratecal.
- ? Relación bilis-plasma 2:7.

Precauciones para su uso:

- ? Realizar urea, creatinina, hemograma, K, Mg y perfil hepático semanal.

Reacciones adversas

Ocurre azoemia, en el 80% de los pacientes tratados. Puede presentarse además acidosis tubular renal y pérdida de potasio y magnesio durante varias semanas posteriores a su uso. La toxicidad renal disminuye ostensiblemente con la administración simultánea de 1500 ml de cloruro de sodio, durante su administración.

Es muy frecuente la aparición de escalofríos y fiebre durante su infusión endovenosa. En ocasiones se presenta hipotensión arterial y dificultad ventilatoria, aunque las reacciones de tipo anafiláctico son muy raras. Estas manifestaciones disminuyen con la premedicación con esteroides y aspirina.

Puede aparecer anemia microcítica hipocrómica hasta en el 27% de los pacientes tratados, la cual se atribuye a un déficit de eritropoyetina causado por el Anfotericin.

El riesgo de tromboflebitis es importante cuando este medicamento se administra por venas periféricas.

Para algunos investigadores, la premedicación con acetaminofen, difenhidramina, hidrocortisona (25-50 mg), y heparina (1000 unidades), no influye sobre las manifestaciones febriles y los escalofríos. Estas manifestaciones las hacen dependientes de reacciones de hipersensibilidad mediadas por citokinas inflamatorias, y la única forma de evitarla sería la premedicación con antiinflamatorios no esteroideos AINES, y altas dosis de esteroides, los cuales podrían disminuir las manifestaciones de

intolerancia a la administración del Anfotericin, con el riesgo prohibitivo de inmunodeprimir al paciente y facilitar la diseminación de la enfermedad. De forma eventual, la meperidina a dosis de 25 mg, resulta muy útil, en el control de los escalofríos febriles.

Dosis

Iniciar con una dosis de 1 mg EV en 30 min. Si no se presentan serias reacciones adversas, completar la infusión con una dosis de 0.25 mg/Kg. Luego se debe continuar la administración diaria con aumentos de 5 a 10 mg por día.

Este medicamento se administra en Dextrosa al 5%, o emulsiones lipídicas. (No administrar en solución salina), en un tiempo de infusión no menor de 4 horas.

La dosis máxima no debe exceder de 1 mg/Kg/día. o 1.5 mg/Kg en días alternos. No infundir en concentraciones superiores a 0.1 mg/ml.

Indicaciones

El Anfotericin B sigue siendo el medicamento más efectivo para el control de las micosis diseminadas o profundas, con excepción de *Pseudallescheria boydii*, su principal inconveniente es su elevada toxicidad que en ocasiones limita su uso. Se considera un antimicótico de amplio espectro, y está indicado en el tratamiento de mucormicosis, aspergilosis invasiva, esporotricosis extracutánea, criptococcosis, fusariosis, alternariosis, trichosporosis, y penicilliosis marneffeii.

Aunque los Imidazoles y Triazoles resultan muy útiles en muchos pacientes con blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis, el Anfotericin B, sigue siendo el agente de elección cuando estas micosis son rápidamente progresivas o se desarrollan en huéspedes inmunocomprometidos.

Anfotericin B, presenta limitada utilidad contra algunas infecciones ocasionadas por protozoos, como *Leishmania braziliensis* y *Naegleria fowleri*.

Se ha utilizado de forma muy satisfactoria en irrigación continua en concentraciones de 50 mcg/ml, en las cistitis por *Candida*.

Su uso tópico sólo está autorizado en las infecciones por *Candida*. De igual forma se dispone de tabletas de uso enteral, para disminuir la colonización por *Candida* del tracto gastrointestinal.

Interacciones:

- ? Interactúa con adrenocorticoides produciendo marcada hipopotasemia.
- ? Aumenta la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos y ciclosporinas.

- ? Aumenta la sensibilidad a los preparados digitálicos.
- ? Potencia los efectos de los bloqueadores neuromusculares.

Se considera seguro para su administración en el embarazo. Categoría B.

FLUCITOSINA

Mecanismo de acción:

Todos los hongos susceptibles son capaces de transformar la Flucitosina en 5 fluorouracil, el cual es un antimetabolito potente. Como resultado de su acción, los hongos se ven imposibilitados de sintetizar DNA. La toxicidad selectiva de este compuesto se debe a que las células de los mamíferos son incapaces de metabolizar la Flucitosina a fluorouracilo.

Farmacocinética

La Flucitosina, se absorbe rápidamente después de su administración oral y alcanza un amplio volumen de distribución que resulta aproximadamente igual al agua corporal total. La droga se une pobremente a las proteínas plasmáticas. El 80% de la droga se elimina en forma activa en la orina, alcanzando concentraciones entre 200 a 500 mcg/ml. La vida media de este compuesto es de 3 a 6 horas, pero puede aumentar a 200 horas en presencia de insuficiencia renal. Penetra fácilmente en el LCR, alcanzando concentraciones del 65 al 90% de las plasmáticas.

Indicaciones terapéuticas

Se administra por vía oral, a razón de 100 a 150 mg/Kg, dividido en intervalos de 4 a 6 horas. Su uso ha sido restringido como monoterapia, al tratamiento de la cromoblastomycosis, salvo esta excepción, en la actualidad, se usa siempre en combinación con el Anfotericin B, con el objetivo disminuir la aparición de resistencia.

Efectos indeseables

La Flucitosina, resulta un tóxico medular potente, y puede producir leucopenia y trombocitopenia en el 22% de los pacientes tratados. Esta contraindicada en el tratamiento de pacientes leucopénicos. Esta toxicidad es atribuida a su conversión en 5-fluorouracilo por parte de las bacterias del tracto gastrointestinal.

Se han reportado además, aumento de las enzimas hepáticas en un 5% de los pacientes tratados. Otras manifestaciones tóxicas incluyen, rash,

nauseas, vómitos, diarreas y enterocolitis.

Dosis: 100-150 mg/kg por día.

IMIDAZOLES Y TRIAZOLES

Características generales:

Esta familia comparte, el mismo mecanismo de acción y el mismo espectro antifúngico. Los Triazoles tienen la ventaja adicional de su metabolismo más lento y su menor toxicidad.

Aunque estas drogas pueden tener sus propias individualidades dentro de su espectro de acción, en general resultan muy activas contra: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, y *Coccidioides immitis*.

Aspergillus spp; resulta moderadamente resistente.

Candida krusei y las diferentes cepas de mucormicosis, pueden considerarse resistentes.

Principales miembros de esta familia.

Imidazoles:

- ? Clotrimazol.
- ? Miconazol.
- ? Ketoconazol.
- ? Econazol.
- ? Butoconazol.
- ? Oxiconazol.
- ? Sulfoconazol.

Triazoles:

- ? Terconazol.
- ? Itraconazol.
- ? Fluconazol.

KETOCONAZOL (NIZORAL)

Farmacocinética

- ? Su absorción oral depende del pH gástrico y se ve favorecida en un medio ácido. Su biodisponibilidad disminuye considerablemente en pacientes que toman antiácidos o inhibidores H₂ histamínicos (Cimetidina, ranitidina o famotidina).
- ? Se metaboliza rápidamente por el hígado.
- ? Se elimina de un 14-22% por la orina en forma de metabolitos inactivos.
- ? Su farmacocinética no se altera en la IRA.
- ? Su amplio uso inicial ha quedado restringido a las infecciones por *Pseudallescheria boydii* y en la profilaxis antimicótica de los pacientes febriles inmunopénicos.
- ? Es utilizado en crema en el tratamiento de la tiña versicolor, dermatofitosis y candidiasis cutánea.
- ? En la actualidad se utiliza raramente como monoterapia, ya que el beneficio terapéutico puede demorar años en alcanzarse, lo cual lo hace inapropiado para el tratamiento de los pacientes severamente enfermos o en enfermedades rápidamente progresivas. En la actualidad el Itraconazol, ha desplazado al Ketoconazol de todos sus usos.

Dosis: 200-800 mg/día. Por 2 a 20 semanas.
Intratecal 20 mg/dosis.

Interacciones(pueden resultar potencialmente mortales)

- ? La administración simultánea de Miconazol, Terfenadine, Astemizol, Cisaprida, Triazolam oral y Midazolam oral, esta totalmente contraindicada, ya que Miconazol bloquea el metabolismo enzimático de estas drogas al inhibir la biosíntesis de esteroides y el sistema enzimático citocromo P-450 dependiente. Esto provoca un ostensible aumento de la concentración sérica de las drogas que utilizan este sistema metabólico pudiendo desencadenarse arritmias mortales.
- ? Potencia el efecto de los anticoagulantes e hipoglucemiantes orales.
- ? Disminuye los niveles de Rifampicina.
- ? Altera el metabolismo de las Fenitoínas.
- ? Aumenta los niveles de Ciclosporinas por lo que incrementan su nefrotoxicidad.

Efectos indeseables

- ? Resulta hepatotóxico con su uso prolongado.

- ? Cuando se utiliza en dosis superiores a 800 mg/día, provoca disminución de los niveles de cortisol y testosterona plasmáticos.
- ? En ocasiones se han reportado crisis Addisonianas con su uso a dosis elevadas. Otras indicaciones de este fármaco, incluyen su uso a dosis de 1200 mg/día, en la enfermedad de Cushing).
- ? Resulta teratogénico en animales al producir sindactilia.

MICONAZOL: (MONISTAT)

- ? Se presenta en formulaciones para uso intravenoso o intratecal, disuelto en aceite de castor, vehículo que resulta sumamente tóxico.
- ? No se comercializa en los Estados Unidos.
- ? Su única indicación ha quedado restringida a pacientes críticos por *Pseudallescheria boydii*.

ITRACONAZOL (SPORANOX)

Guarda una estrecha relación con Ketoconazol, cuando se administra de forma oral, su espectro terapéutico es más amplio y sus reacciones adversas son más discretas.

Farmacocinética

- ? Su absorción intestinal se duplica cuando se administra con alimentos o bebidas ácidas (refrescos de cola).
- ? Se une a las proteínas plasmáticas en más de un 99%, esto explica su no penetración en el LCR.
- ? Posee una amplia difusión tisular.
- ? Su eliminación renal, es despreciable.
- ? Se metaboliza en el hígado a hidroxí-itraconazol, metabolito que resulta muy activo y alcanza en el plasma concentraciones dos veces superiores a la droga sin metabolizar.

Indicaciones terapéuticas

- ? El Itraconazol ha desplazado al Ketoconazol en el tratamiento de cualquier forma grave de histoplasmosis con excepción de la meníngea.
- ? Su administración, 200 mg dos veces al día, resulta el tratamiento de elección para la terapia de mantenimiento en pacientes con SIDA, cuando se han estabilizados con el uso de Anfotericin B.
- ? Ha sido utilizado con éxitos en pacientes inmunodeprimidos con formas diseminadas de aspergilosis, pseudallescheriasis, y phaeohyphomycosis

extramenígea.

- ? Aunque es útil en el tratamiento de la Cryptococcosis, es superado por Fluconazol o Anfotericin.

Dosis:

Se presenta en cápsulas de 100 mg que deben administrarse con alimentos. Actualmente se experimenta con una suspensión oral en ciclodextrina. La dosis usual es de 400 mg/día, repartido en dos dosis.

Efectos indeseables

Se presentan reacciones adversas en el 39% de los pacientes con su uso prolongado. Las más comunes son náuseas y vómitos que se presentan en el 10%; hipertrigliceridemia 9%; hipokalemia 9%, aumento de las enzimas hepáticas 5%. Con dosis superiores a 600 mg/día, se han reportado reacciones potencialmente mortales como: insuficiencia adrenal, hipertensión arterial severa, edemas generalizados y rhabdomiolisis.

Interacciones

- ? La concentración plasmática de Itraconazol disminuye con la administración simultánea de Rifampicina, Fenitoina, y Carbamazepina.
- ? Las drogas antiácidas, H₂ antagonista y bloqueadoras de la bomba de protones gástrica, interfieren con su absorción intestinal.
- ? Al igual que Ketoconazol y Fluconazol; Itraconazol eleva las concentraciones plasmáticas de las drogas que se metabolizan por el sistema enzimático citocromo P450, incluyendo Digoxina, Ciclosporinas, Fenitoina, Cisaprida, Midazolam y Triazolam oral. Con la administración simultánea de Terfenadine, Astemizol puede prolongar el intervalo QT, y provocar arritmias potencialmente mortales como torsades de pointes.

FLUCONAZOL (DIFLUCAN)

Farmacocinética

- ? A diferencia de otros Imidazoles, su absorción oral es casi total, y no depende del pH gástrico o el estado de ayuno del paciente.
- ? Entre el 11 al 12% de la droga administrada se une a las proteínas plasmáticas.
- ? Su excreción renal alcanza un 90%.
- ? Su vida media es de 25 a 30 horas.
- ? Difunde rápidamente a todos los fluidos del cuerpo incluyendo esputo y saliva.

- ? Su concentración en la leche materna es el 85% de la plasmática.
- ? Alcanza concentraciones en LCR, entre el 50 al 90% de la obtenida simultáneamente en el plasma.

Indicaciones terapéuticas

Candidiasis: Sus principales indicaciones son la candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal.

No es efectivo en la candidiasis sistémica de pacientes inmunopénicos.

Candida krusei, Candida glabrata, y Candida norvegensis resultan resistentes al Fluconazol y todos los azoles.

Cryptococcosis:

Se utiliza, en dosis de 200 mg/día, para la prevención de las recaídas, en pacientes previa y exitosamente tratados con Anfotericin B.

Su utilidad en pacientes inmunocompetentes no ha sido demostrada.

Otras micosis:

Resulta más activo y menos tóxicos que el Anfotericin B en el tratamiento de la meningitis por Coccidioides immitis.

Fluconazol resulta menos activo que Itraconazol en el tratamiento de la histoplasmosis, blastomicosis, esporotricosis y dermatofitosis.

Dosis:

Adultos; 50 a 400 mg una vez al día.

Niños; 3 mg/kg una vez al día.

Interacciones (Idénticas al Ketoconazol)

Efectos colaterales:

- ? En forma general 16%, en pacientes con HIV 21%.
- ? Hepatitis tóxicas.
- ? Dermatitis exfoliativas.
- ? Anafilaxia.
- ? Náuseas 3.7%.
- ? Cefalea 1.9%.
- ? Diarrea 1.5%.
- ? Aumento de la TGO 20%.
- ? Rash 1.8%.
- ? Dolor abdominal 1.7%.
- ? Vómitos 1.7%.

- ? Trombocitopenia y Leucopenia.
- ? Alopecia.

GRISEOFULVINA (FULVICIN, GRISACTIN, GRISIN)

Farmacocinética:

- ? Absorción intestinal variable, aumenta con la ingestión de alimentos grasos.
- ? Se elimina lentamente por la orina, la mayor parte en forma de su metabolito 6-metilgriseofulvina. El 50% de la droga se detecta en la orina, en los primeros 5 días.
- ? Su vida media es de 24 horas.
- ? Se deposita en todas las células precursoras de queratina.
- ? El sudor y los líquidos transepidermicos, juegan un papel determinante en la transferencia de la droga al estrato córneo.

Mecanismo de acción

Actúa en el ámbito de los husos mitóticos, causando disrupción de los mismos, interactuando con la polimerización microtubular. Como resultado de su acción, la droga inhibe la multiplicación celular y produce células multinucleadas.

Indicaciones terapéuticas

Esta droga resulta fungistática en las dermatofitosis causadas por *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Tricophyton*.

Su única utilidad es en las enfermedades micóticas del cabello, uñas y piel.

Carece de actividad en el tratamiento de las micosis del tejido subcutáneo y profundas.

Debido a que esta droga a resultado ser carcinogénica y teratogénica en animales de experimentación, debe evitarse su uso siempre que sea posible utilizar otros agentes tópicos.

Dosis:

Adultos; 500mg a 1 gramo/día.

Niños; 10-15 mg/Kg.

Efectos colaterales:

- ? Fotosensibilidad.
- ? Leucopenia.
- ? Exacerbación del LES.

- ? Interfiere en el metabolismo de las porfirinas.
- ? Reacciones semejantes a las del disulfiram.

TERBINAFINE (LAMISIL)

- ? Inhibe el metabolismo de los esteroides de la pared celular del hongo.
- ? Resulta efectiva en el tratamiento del 90-100% de las onicomicosis y no producen alteraciones hepatorenales.
- ? Utilizada en forma de crema, resulta muy útil en el tratamiento de la tiña corporis, tiña cruris y tiña pedis.

Dosis: 125 mg PO c/12h x 4 semanas.