



UNIVERSIDAD ESTATAL DE GUAYAQUIL

FACULTAD PILOTO DE ODONTOLOGIA

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTOLOGO**

TEMA:

Terapia antibiótica en el tratamiento de las células bacterianas

AUTOR:

Luis Antonio Moyano Zúñiga

TUTOR:

Dr. Milton Rodríguez Macías

Guayaquil – julio – 2012

CERTIFICACION DE TUTORES

En calidad de tutor del trabajo de investigación:

Nombrados por el Honorable Consejo Directivo de la Facultad Piloto de Odontología de la Universidad de Guayaquil

CERTIFICAMOS

Que hemos analizado el trabajo de graduación como requisito previo para optar por el Titulo de tercer nivel de Odontólogo/a

El trabajo de graduación se refiere a:

“Terapia antibiótica en el tratamiento de las células bacterianas”

Presentado por:

Luis Antonio Moyano Zúñiga
CI. 0202021309

Tutores:

Dr. Milton Rodríguez Macías
Tutor Científico

Dr. Milton Rodríguez Macías
Tutor Metodológico

Dr. Washington Escudero Doltz
Decano

Guayaquil julio – 2012

AUTORIA

Los criterios y hallazgos de este trabajo responden a propiedad intelectual de:

Luis Antonio Moyano Zúñiga

CI. 0202021309

AGRADECIMIENTO

A Dios, por llevarme a su lado y de la mano a lo largo de esta vida siempre llenándome de alegría, aprendizajes y gozo.

A mi papa, que me enseñó todo el valor y toda la fuerza en un solo abrazo y que dentro de todas tus preocupaciones me diste la posibilidad de brillar.

A mis abuelitos, sé que me ven y están orgullosos de mí.

A María José Borbor Monserrate por ser quien eres y formar parte de mí, porque en tu compañía las cosas malas se convierten en buenas, la tristeza se transforma en alegría y la soledad no existe.

A Paul Avilés, Carlota Avilés, Carlota Quiñones y Julio Mora, porque su amistad va más allá de un simple apoyo y compañía, porque cada uno de ustedes son la palabra de aliento o alegría que he necesitado, además que no han dejado que el significado de familia se quede en solo cuatro personas.

A mis tutores, gracias por cada una de sus enseñanzas y experiencias.

Gracias a todas y cada una de las personas que participaron en la investigación realizada, ya que invirtieron su tiempo y conocimientos para ayudarme a completar mi proyecto de investigación.

Aquí estoy, agradecido con la vida por concluir esta etapa y ansioso de ver lo que me depara.

Por último, quiero agradecer a todas aquellas personas que sin esperar nada a cambio compartieron pláticas, conocimientos y diversión. A todos aquellos, que durante los 5 años que duró lograron convertirlo en una realidad.

INDICE GENERAL

Contenidos	Págs.
Caratula	1
Carta de Aceptación de los tutores	2
Autoría	3
Agradecimiento	4
Introducción	9
CAPITULO I	
1. El problema	13
1.1 Análisis del problema	13
1.2 Preguntas de investigación	13
1.3 Objetivos	14
1.3.1 Objetivo general	14
1.3.2 Objetivos específicos	14
1.4 Justificación	14
1.5 Viabilidad	16
CAPITULO II	
2 Marco teórico	
Antecedentes	16
2.1. Elaboración de la hipótesis	19
2.2 Fundamentos teóricos	19
2.2.1 Antibióticos	29
2.2.2 Mecanismo de acción de los antibióticos en las bacterianas	20
2.2.3 Inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana	21
2.2.4 Mecanismo de acción	22

2.2.5	Antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana	23
2.2.5.1	Mecanismo de acción	23
2.2.5.2	Mecanismo de resistencia	24
2.2.5.3	Betalactamasas	25
2.2.5.4	Incapacidad de los antibióticos para penetrar las envolturas	26
2.2.6	Penicilinas	27
2.2.7	Clasificación de las penicilinas	29
2.2.7.1	Penicilinas naturales	29
a)	Penicilina G bencilpenicilina	29
b)	Penicilina G procainica	32
c)	Penicilina G benzatinica	32
d)	Fenoximetil penicilina	33
2.2.7.2	Penicilinas resistentes a las penicilinasas	33
2.2.7.3	Penicilinas de amplio espectro	34
a)	Amino penicilinas	35
b)	Carbapenemicos	37
c)	Ureidopenemicos	38
2.2.7.4.	Penicilinas asociadas a la inhibición de las betalactamasas	39
a)	Glucopéptidos	40
2.2.8	Cefalosporinas	42
2.2.8.1	Mecanismo de acción	43
2.2.8.2	Resistencia microbiana	44
2.2.8.3	Características farmacocinéticas de las cefalosporinas	44
2.2.9	Clasificación de las cefalosporinas	45
2.2.9.1	Cefalosporinas de primera generación	46
a)	Cefalotina	46
b)	Cefazolina	46
c)	Cefalexina	47
d)	Cefadrina	47
2.2.9.2	Cefalosporinas de segunda generación	47
a)	Cefamandol	47

b) Cefatoxina	48
c) Cefadol	48
d) Loracarbef	48
e) Cefuroxina	48
f) Cefatenom	49
2.2.9.3 Cefalosporinas de tercera generación	49
a) Fetiloxima	50
b) Ceftriaxona	51
c) Cefixima	51
d) Ceflacidine	51
e) Cefaperazona	51
2.2.9.4 Cefalosporinas de cuarta generación	51
a) Cefapine	52
2.2.9.5 Cefalosporinas de quinta generación	52
a) Cefalobripol	52
2.2.10 Carbapenemicos	52
2.2.10.1 Imipemen	52
2.2.10.2 Meropenem	55
2.2.11 Monibactamicos	55
2.2.11.1 Aztrearon	55
2.2.12 Inhibidores de los betalactámicos	56
2.2.12.1 Amoxicilina – acido clavulanico – sulbactam	56
a) Acido clavulanico	56
b) Sulbactam	56
c) Tazabactam	57
2.2.13 Glucopeptidos	57
2.2.13.1 Vancomicina	58
2.2.14 Otros inhibidores de la síntesis de la pared celular	60
2.2.14.1 Fosfomicina	60
2.2.14.2 Ciclosenina	62
2.2.14.3 Bactriacim	63

2.2.14.4 Tercoplanina	64
2.2.15 Antibioticos que inhiben la síntesis proteica	65
2.2.15.1 Macrolidos	65
a) Eritrimicina	66
b) Roxitramicina	67
c) Claritromicina	68
d) Azitromicina	69
e) Espiramicina	69
f) Josamicina	70
g) Midecamicina	70
h) Telitromicina	70
2.2.15.2 Amino glucósidos	70
a) Estreptomina	72
b) Neomicina	72
c) Kanapimicina	72
d) Gentamicina	73
e) Amikacina	73
f) Tobramicina	73
2.2.15.3 Tetraciclinas	73
a) Doxacilina	75
b) Minocilina	76
c) Oxtretotricina	76
2.2.15.4 Fenicoles	76
a) Cloranfenicol	77
2.2.15.5 Lincosamidas	78
a) Lincomicina	79
b) Clindamicina	79
2.2.15.6 Acido fucsidico	79
a) Linezolid	80
2.2.16 Antibióticos que alteran la síntesis de los ácidos nucleicos	81
2.2.16.1 Quinolonas	81

2.2.16.2 Segunda generación	83
a) Ciprofloxacino	83
b) Ofloxacino	84
2.2.16.3 Tercera generación	84
a) Levofloxacino	84
2.2.16.4 Cuarta generación	84
a) Moxifloxacino	84
b) Metronidazol	85
2.2.17 Antibióticos que interfieren en las vías metabólicas	86
2.2.17.1 Sulfamidas	86
a) Sulfadrazim	87
b) Clotrimazol	87
2.2.18 Antibióticos que alteran la membrana citoplasmática	88
2.2.18.1 Polimixina	88
2.2.18.2 Colistin	89
2.2.18.3 Polimixina B	89
2.3 Identificación de las variables	89
2.4 Operacionalización de las variables	90

CAPITULO III

3 Metodología	91
3.1 Lugar de la investigación	91
3.2 Periodo de la investigación	91
3.3 Recursos empleados	91
3.3.1 Recursos materiales	91
3.3.2 Recursos humanos	91
3.4 Universo y muestra	92
3.5 Tipo de investigación	92
3.6 Diseño de la investigación	92

CAPITULO IV

4 Conclusiones y recomendaciones

4.1 Conclusión	93
4.2 Recomendación	94

Índice de Cuadros

Clasificación de los antibióticos según su espectro de acción	21
---	----

Índice de Gráficos

Reacciones adversa al alto consumo de cefalosporinas	49
--	----

Bibliografía	95
--------------	----

Anexos	97
--------	----

INTRODUCCION

El presente trabajo de investigación pretende como su nombre indica conocer los sitios de acción de los antibióticos en las células bacterianas y sus mecanismos de acción, y específicamente como actúan en el organismo ante el ataque de agentes patógenos bacterianos ya que en nuestro campo odontológico y especialmente quirúrgico el éxito de la recuperación del paciente depende en un alto porcentaje de los medicamentos y especialmente de los antibióticos que suministremos.

En nuestro campo odontológico todas las patologías están relacionadas con ataques de bacterias patógenas y de ahí nace la importancia de que el profesional adquiera un conocimiento amplio primero de la naturaleza bacteriana sobre la cual vamos a actuar para luego de haber hecho los estudios y diagnósticos para finalmente poder suministrar el antibiótico de elección que va a actuar específicamente sobre aquellas bacterias y de ahí dependerá el éxito de la recuperación ya que no se debe suministrar un antibiótico para cualquier enfermedad infecciosa.

Hay una amplia diversidad de familias y grupos de antimicrobianos de interés clínico. Los mecanismos por los que los compuestos con actividad antibacteriana inhiben el crecimiento o causan la muerte de las bacterias son muy variados, y dependen de las dianas afectadas. La pared celular puede verse afectada en la síntesis, el transporte de sus precursores o en su organización estructural (β -lactámicos, glucopéptidos).

Los principales derivados que afectan a la membrana citoplásmica son las polimixinas y la daptomicina. La síntesis proteica puede bloquearse por una amplia variedad estructural de compuestos que afectan a algunas de las fases de este proceso: activación (mupirocina), iniciación (oxazolidinonas, aminoglucósidos), fijación del complejo aminoácido-ARNt al ribosoma (tetraciclinas, glicilciclinas) o elongación (anfenicoles, lincosamidas, macrólidos, cetólidos, estreptograminas o ácido fusídico). El metabolismo de los ácidos nucleicos puede verse afectado en la ARN polimerasa dependiente de ADN (rifamicinas) o en el proceso de

enrollamiento/desenrollamiento del ADN (quinolonas); algunos compuestos afectan directamente al ADN (nitroimidazoles, nitrofuranos). El trimetoprim y las sulfamidas (con frecuencia usados en combinación) son los representantes de los antimicrobianos que bloquean las vías metabólicas de la bacteria. Algunos compuestos, aun siendo incapaces de inhibir o matar las bacterias, pueden bloquear sus mecanismos de resistencia, por lo que usados en combinación con otros antimicrobianos potencian la acción de estos últimos; de este grupo de sustancias sólo se emplean en clínica algunos inhibidores de β -lactamasas.

Desde el punto de vista molecular, los antimicrobianos de uso clínico ejercen su acción en algunas de las siguientes estructuras o funciones bacterianas: inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, alterando la integridad de la membrana citoplásmica, impidiendo la síntesis proteica o bloqueando la síntesis o las funciones de ácidos nucleicos. Hay también otros antimicrobianos cuya función es proteger otros compuestos de las enzimas hidrolíticas bacterianas, como es el caso de los inhibidores de β -lactamasas.

Atendiendo a su efecto antibacteriano, los antimicrobianos se han clasificado tradicionalmente en bactericidas (ejercen una acción letal para la bacteria) o bacteriostáticos (sólo inhiben transitoriamente el crecimiento bacteriano). Los límites de ambos conceptos se consideran en la actualidad un tanto difusos, como ya se recoge en otro número de EIMC⁶. Cada grupo de antibióticos actúa preferentemente de una forma u otra, aunque un mismo antibiótico puede comportarse como bactericida o bacteriostático, dependiendo de la concentración que alcance en la diana, o de su afinidad por la diana de un determinado microorganismo. En general, son bactericidas los antimicrobianos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared, alterando la membrana citoplásmica o interfiriendo con algunos aspectos del metabolismo del ADN, y bacteriostáticos los que inhiben la síntesis proteica, excepto los aminoglucósidos.

CAPITULO I

1.- EL PROBLEMA

1.1.- Planteamiento del problema:

El problema encontrado se basa en una falta de investigación general de todos los antibióticos que existen en nuestro país impidiendo conocer tanto a los profesionales como a los estudiantes las generalidades, usos y aplicaciones de los mismos afectando primeramente la salud del paciente que se esta tratando ya que al no tener un conocimiento general de las nuevas generaciones de antibióticos estamos creando en ellos reacciones negativas y alterando la salud del paciente a favor de la patología tratada y después a los estudiantes q en e l futuro profesional van a prescribir los mismos antibióticos sin tener una guía de investigación de los mismos e impiden innovarse en las técnicas de antibiótico terapias.

1.2.- Preguntas de investigación:

¿Cuál es la importancia de realizar esta investigación?

¿En qué estructura de la bacterias actúan las penicilinas y cefalosporinas?

¿Qué familia de los antibióticos inhiben la síntesis proteica?

¿Cómo se clasifican las penicilinas?

¿Cuántas generaciones de cefalosporinas existen?

¿Cuáles son los 3 principales mecanismo de resistencia en las bacterias?

1.3.- OBJETIVOS:

1.3.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar la terapia antibiótica adecuada en el tratamiento de las células bacterianas.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Investigar cuales son los antibióticos que van a la recuperación del paciente en el menor tiempo posible.
- Identificar cuáles son los antibióticos que actúan en estructuras específicas de la célula bacteriana dependiendo de dicha patología.
- Disminuir la resistencia bacteriana a los antibióticos.
- Promover el uso racional de antibióticos en pacientes ambulatorios atendidos en el consultorio y en casos de urgencias.

1.4.- JUSTIFICACION:

Desarrollar un análisis completo de los antibióticos más comunes y su mecanismo de acción (farmacodinamia-farmacocinética) en las células bacterianas, y que este análisis nos permita conocer cuáles son los protocolos farmacológicos más adecuados y sus posibles combinaciones o sinergismos con otros fármacos para potenciar el tratamiento antimicrobiano para dichas patologías y así poder ayudar a que el paciente tenga una mejor accesibilidad al tratamiento y una optima recuperación después de haber reconocido las las estructuras bacterianas que estamos tratando. Como es bien sabido, los antibióticos son medicamentos que se utilizan para tratar las infecciones. Por el efecto que causan eliminan e impiden el

crecimiento de ciertas bacterias y, generalmente, consumirlos no causa efectos secundarios graves. Claro está, debe hacerse bajo las normas establecidas y no abusando de ellos, ya que el interés de esta investigación es dar a conocer cuándo es necesaria la toma de antibióticos y los errores más comunes a la hora de suministrarlos ya que hay muchas clases de antibióticos. El más común o tradicional es la penicilina y lo que sucede es que los pacientes se hacen resistentes a los antibióticos. En ese caso, lo que se debe hacer es ajustar cada bacteria al antibiótico correcto. De manera que se utilizan diferentes antibióticos para cada patología encontrada y sería perfecto que en cada uno de los casos se logre saber cuál es el patógeno que está provocando el problema, pero esto no necesariamente se puede lograr porque para muchas, o la mayoría de las infecciones, toma cierto tiempo determinar qué las está provocando ya que todas las infecciones actúan por la interacción de varias bacterias de diferentes tipos y familias, para estos casos es necesario tener conocimiento de la antibiótico terapia combinada ya que debido a la gran naturaleza microbiana patógena presentada en las mayorías de enfermedades orales es necesario la combinación de un antibiótico con otros dependiendo de la patología y en tales casos con otro tipo de fármacos para potenciar el efecto bactericida y mantener un efecto bacteriostático en el organismo logrando así que las bacterias se sigan multiplicando y prolongando la enfermedad en el paciente pero también cabe recalcar que hay profesionales que poseen poco conocimiento sobre enfermedades infecciosas: no todos los profesionales se encuentran formados y actualizados sobre las enfermedades infecciosas y la prescripción de antimicrobianos, lo que puede llevar a errores de diagnóstico y, por ende, a prescripciones inadecuadas. Muchas veces se formulan antibióticos por “inclinaciones”, “preferencia subjetiva”, “actitud”, “hábitos”, “tendencia”, etc., del médico, incluso se mencionan las “tradiciones terapéuticas locales” o la “elección tradicional por un departamento hospitalario”, es decir, una especie de hábito colectivo no basado en evidencia clínica que puede aumentar en forma colectiva y repetida la resistencia bacteriana.

1.5.- VIABILIDAD

Este proyecto persigue aumentar en un alto porcentaje la efectividad de los tratamientos de dichas patologías usando antibióticos específicos ya que es de mucha importancia en nuestra profesión el uso de los mismos y dado a que no se emplean muchos recursos financieros, humanos y materiales para el estudio va a ser muy factible realizarlo ya que va a aumentar el conocimiento de farmacología y especialmente la antibiótico terapia ya que esto va a motivar a los profesionales innovarse y utilizar nuevas generaciones de antibióticos, dado a que esta investigación no requiere de mucho tiempo va a permitir que día a día sigan investigando con el fin de mejorar y avanzar en los tratamientos con fármacos y lo más importante reduciendo la toxicidad y efectos secundarios de los mismos en los pacientes a tratar obteniendo así una optima recuperación sin afectar la salud y bienestar.

CAPITULO II

1. MARCO TEORICO

ANTECEDENTES:

El empleo de agentes farmacológicos en el tratamiento de infecciones comienza cuando los chinos hace más de 2 500 años, utilizaron la cáscara enmohecida de la soja en el tratamiento de carbuncos, forúnculos e infecciones similares.¹ En el año 1877 Pasteur y Joubert reconocen las potencialidades clínicas de los microorganismos como agentes terapéuticos. Ehrlich fue el primero en formular los principios de la toxicidad selectiva y en reconocer las relaciones químicas específicas entre los parásitos y los medicamentos, el desarrollo de resistencia a medicamentos en los parásitos y el papel de la terapéutica combinada para combatir dicha resistencia. Los experimentos de Ehrlich en la primera década de este siglo condujeron al descubrimiento de las arsfenaminas, primer triunfo importante de la quimioterapia planeada.

La era moderna de la terapéutica antimicrobiana se inicia en 1934 con la descripción de Dogmak de la efectividad de la primera sulfonamida en el tratamiento de las infecciones experimentales por estreptococos.

La llamada "Edad de Oro" de los antibióticos comienza en 1941 con la producción de la penicilina a gran escala y su utilización con buenos resultados en ensayos clínicos.¹ En la actualidad se calcula que aproximadamente el 40 % de todos los pacientes hospitalizados reciben tratamiento con antimicrobianos, por lo que en la últimas décadas se han obtenido numerosos compuestos de esta índole, los que resultan de utilidad incuestionable, sin embargo, su amplio uso fomenta el aumento de la resistencia de los gérmenes, lo que crea una necesidad cada vez mayor de nuevas drogas, y se encarece el tratamiento. En este sentido, resulta imprescindible para nuestro trabajo diario, conocer los criterios farmacológicos y microbiológicos que permitan el uso más racional de estos compuestos.

La introducción de los antibióticos de forma masiva a mediados del siglo pasado produjo una ventaja del hombre contra las bacterias, que ha sido sólo temporal y no como se planteaba inicialmente de control y eliminación total. La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno evolutivo biológico natural que puede ser acelerado por diversos factores, epidemiológicos: relaciones entre poblaciones, nichos ecológicos, medidas de control, etc.

Entre los factores relacionados con el uso de antimicrobianos no sólo se debe tener en cuenta la calidad de los antibióticos y la decisión correcta de administrarlos o no, sino también la manera de administrarlos (vía, intervalos de administración y dosificación), las interacciones in vitro que tienen las moléculas antimicrobianas y su objetivo terapéutico, junto con los riesgos individuales asociados a administrar un antimicrobiano a un paciente dado y el efecto ecológico derivado de su uso es lo que se debe tener en cuenta antes de la elección de antibiótico.

La prescripción de antibióticos en la práctica general se basa con frecuencia en el diagnóstico clínico de infecciones con un alto grado de incertidumbre diagnóstica,

ya que antes de afrontar la decisión de prescribir un antibiótico, el odontólogo debe evaluar si el cuadro clínico es de origen bacteriano o no. En muchas ocasiones se decide administrar antibióticos por la existencia de incertidumbre diagnóstica, y no por haber diagnosticado una infección bacteriana.

El uso de los agentes antimicrobianos en la terapéutica de las enfermedades infecciosas, ha constituido un acontecimiento sin precedentes, porque la curación y control de las infecciones permitió modificar favorablemente el panorama de la morbilidad y mortalidad del adulto, en el que estas afecciones ocupan el primer lugar entre las causas de muerte.

El desarrollo de la antibioticoterapia en la actualidad, permite un eficaz tratamiento de infecciones bacterianas agudas y algunas enfermedades crónicas, como la tuberculosis, pues los nuevos antibióticos resultan alentadores para el control de enfermedades virales e infecciones parasitarias y micóticas.

El desarrollo alcanzado por la microbiología en nuestros días, ha permitido identificar otros tipos de microorganismos e infecciones, por lo que se hace necesario el uso de nuevos fármacos para su tratamiento.

En la actualidad, no sólo no se han conseguido erradicar completamente las enfermedades infecciosas, sino que muestran una tendencia emergente, entre otras cosas por la aparición de resistencias por parte de los microorganismos frente a los antibióticos. Por ello el descubrimiento de nuevos antibióticos, así como la creación de antibióticos semisintéticos o sintéticos sigue siendo de gran importancia.

Se ha demostrado que muchas de las prescripciones son inadecuadas en cantidad o intervalo entre dosis. Un concepto a veces presente en la mente del profesional sería: “Si con una dosis baja es suficiente para curar una determinada enfermedad, si se aumenta la dosis y se prolonga el tratamiento será mejor”.

Actualmente hay profesionales que optan por la utilización de planes combinados o de amplio espectro para cubrir gérmenes poco frecuentes o por considerar

posibles sinergias con la premisa de “dos es mejor que uno y tres es mejor que dos”. Algunas veces no sólo se logra el efecto deseado sino antagonismo o mayor probabilidad de efectos secundarios y costos sin ningún beneficio.

2.1. ELABORACION DE LA HIPOTESIS

Si se aplican los conocimientos correctos acerca de los tratamientos con antibióticos en enfermedades infecciosas bucales se va a obtener un alto porcentaje de efectividad en la recuperación del paciente al elegir el antibiótico específico

2.2.- FUNDAMENTOS TEORICOS:

2.2.1.- ANTIBIOTICOS

Es una sustancia química producida por un ser vivo o derivada sintética de ella que a bajas concentraciones mata por su acción bactericida o impide el crecimiento por su acción bacteriostática de ciertas clases de microorganismos sensibles, y que por su efecto, se utiliza en medicina humana, animal u horticultura para tratar una infección provocada por dichos gérmenes. Normalmente un antibiótico es un agente inofensivo para el huésped, aunque ocasionalmente puede producirse una reacción adversa al medicamento o puede afectar a la flora bacteriana normal del organismo. Se espera que la toxicidad de los antibióticos sea superior para los organismos invasores que para los animales o los seres humanos que los hospedan

Con frecuencia se han utilizado de manera indistinta los términos antibiótico, antimicrobiano y quimioterápico para designar sustancias químicas definidas con actividad contra microorganismos específicos, como ya señalamos, el antibiótico

es una sustancia producida en la naturaleza por microorganismos vivos o sintetizada en el laboratorio, por lo que se considera un producto de la evolución y puede conferir una ventaja selectiva a quienes los producen en un ecosistema específico.

Desde el punto de vista técnico, los antibióticos difieren de los quimioterápicos en que estos últimos son productos de síntesis química, aunque algunos como las sulfonamidas tienen actividad antibacteriana, por lo que se ha propuesto el término antimicrobiano para describir a todas las sustancias con esta actividad, ya sean naturales o de origen sintético.

Normalmente los antibióticos presentan toxicidad selectiva, siendo muy superior para los organismos invasores que para los animales o los seres humanos que los hospedan, aunque ocasionalmente puede producirse una reacción adversa medicamentosa, como afectar a la flora bacteriana normal del organismo. Los antibióticos generalmente ayudan a las defensas de un individuo hasta que las respuestas locales sean suficientes para controlar la infección. Un antibiótico es bacteriostático si impide el crecimiento de los gérmenes, y bactericida si los destruye, pudiendo generar también ambos efectos, según los casos.

2.2.2.- MECANISMOS DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS EN LAS DIFERENTES ESTRUCTURAS BACTERIANAS

Los antibióticos actúan inhibiendo diversos procesos metabólicos que son esenciales para la supervivencia de los microorganismos. La especificidad de acción depende de que el fármaco bloquee una enzima o sustrato no presente en las células eucariotas humanas o suficientemente distintas. En el presente artículo se describen los mecanismos de acción de las principales familias de fármacos con actividad antibacteriana, incluidos los que presumiblemente formarán parte de los recursos terapéuticos en un futuro no muy lejano.

Debido a que los antibióticos tienen efectos sobre una diversidad de bacterias, sus mecanismos de acción difieren basados en las características vitales de cada organismo.

En la práctica diaria, las clasificaciones que más se utilizan son las que se basan en la acción del antibiótico sobre la bacteria, las que los clasifica según su mecanismo de acción, y al tener en cuenta la coloración de Gram y las que los agrupa según su estructura química.

Tabla 1. Clasificación de los antibióticos según su efecto bacteriano

Bactericidas	Bacteriostáticos
Penicilinas	Tetraciclinas
Cefalosporinas	Eritromicina
Aminoglucósidos	Sulfonamida
Rifampicina	Novobiocina
Quinolonas	Cloranfenicol
Monobactámicos	
Polimixinas	

2.2.3.- INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LA PARED BACTERIANA

Con la excepción de Chlamydia (géneros Chlamydia y Chlamydophila), Mycoplasma, Ehrlichia y Anaplasma, las bacterias poseen una pared externa constituida por al menos 2 capas de una estructura glucoproteica denominada peptidoglucano, que les da forma y confiere resistencia osmótica. En la síntesis de este compuesto participan al menos 30 enzimas, que ejercen su función en compartimientos celulares distintos.

2.2.4.- MECANISMO DE ACCIÓN

La unidad básica, sintetizada en el citoplasma celular y en la superficie interna de la membrana citoplasmática, está constituida por un disacárido de N-acetilglucosamina y ácido Nacetil-murámico, en cuyo residuo de ácido murámico va enlazado un pentapéptido cuyos aminoácidos terminales son Dala-D-ala (NacGlu-NacMur-5pep). Esta molécula se transporta hasta la superficie externa de la membrana citoplasmática tras la unión a un lípido conductor denominado fosfato de undecaprenilo. Una vez en el exterior, una serie de transglucosilasas alargan las cadenas glucídicas y enlazan el residuo de NacMur del nuevo precursor al residuo de NacGlu del peptidoglucano ya formado. Finalmente, las cadenas polisacáridas se unen entre sí mediante una reacción de transpeptidación que crea un enlace peptídico entre el cuarto residuo de D-alanina de los pentapéptidos de una cadena y un grupo amino libre del tercer aminoácido de los pentapéptidos de otra.

Los centros catalíticos de estas 2 últimas actividades residen a menudo en lugares distintos de varias enzimas bifuncionales, que se encuentran ancladas en la superficie externa de la membrana citoplasmática. Estas enzimas, junto a algunas otras que posibilitan reacciones auxiliares de carboxipeptidación, se conocen con el nombre de proteínas fijadoras de penicilina (PBP, siglas en inglés de penicillin-binding proteins). La denominación hace referencia a la propiedad que tiene una serina situada en el centro catalítico de las transpeptidasas y las carboxipeptidasas de formar un enlace covalente con el anillo betalactámico de penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos. Esta unión impide que el sustrato natural D-ala se fije a esa serina y determina la inhibición irreversible de la enzima. La resistencia a los betalactámicos es a menudo mediada por enzimas que abren el anillo betalactámico (betalactamasas), modificaciones de las PBP que reducen la afinidad por estos antibióticos o la incorporación de PBP supernumerarias sin afinidad por los betalactámicos, pero capaces de llevar a cabo las reacciones de transpeptidación (PBP2a de *Staphylococcus aureus* resistente a la oxacilina [SARO])

2.2.5.- ANTIBIÓTICOS QUE ACTÚAN INHIBIENDO LA SÍNTESIS DE LA PARED BACTERIANA

2.2.5.1.- Mecanismo de acción

Los antibióticos β -lactámicos comparten un mecanismo de acción común: la inhibición de la síntesis de la pared de péptidoglicano de la bacteria. Por eso se los considera antibióticos de gran seguridad, ya que las células eucariotas carecen de pared bacteriana.

Inhiben la etapa final de la síntesis, es decir, la reacción de entrecruzamiento entre los polímeros de péptidoglicano. Esta etapa se encuentra catalizada principalmente por dos clases de enzimas: carboxipeptidasa y transpeptidasa, las cuales están ancladas a la membrana plasmática de la bacteria. A estos tipos de proteínas se las denominan PBP (proteínas ligadoras de penicilinas). Es aquí, donde se fijan los β -lactámicos, inhibiéndolas en forma no competitiva, irreversible.

Todas las bacterias poseen este tipo de proteínas, variando en su número y afinidad de unión por diferentes antibióticos β -lactámicos según cuál sea la bacteria; por ejemplo, los *Staphylococcus aureus* tienen cuatro PBP, en tanto que la *E. coli* posee como mínimo siete. En términos generales, las PBP intervienen en:

- El crecimiento de la bacteria
- La conformación de la estructura tridimensional
- La reparación de la pared;
- Brinda rigidez
- Mantiene el gradiente osmótico entre la bacteria y el medio.

De esta manera, en un medio hipoosmótico, puede producirse la lisis de los microorganismos con extrusión de su contenido, cuando falta la pared celular. En medios isoosmóticos con respecto al citoplasma bacteriano, pueden formarse bacterias esféricas, relativamente estables, con pared celular deficiente

(protoplastos). Es tentador atribuir al shock osmótico el efecto bactericida de los β -lactámicos, pero esta explicación resulta insuficiente por dos razones principales:

La presión osmótica de las bacterias gram negativas no es alta si se la compara con la de varios líquidos biológicos (incluido el plasma).

Las paredes bacterianas tienen enzimas llamadas autolisinas, entre las que se incluye la mureína hidrolasa (enzima que cataliza la ruptura de la pared, para crear puntos de crecimiento). El efecto bactericida no se pone de manifiesto en ausencia de estas enzimas.

Los antibióticos β -lactámicos inhibirían a un hipotético inhibidor de la mureína hidrolasa, permitiendo que esta enzima (no inhibida) destruya la integridad estructural de la pared celular. El inhibidor no ha sido aislado hasta el momento, pero su existencia se supone a partir de experimentos en los que se observó un aumento de la actividad de la mureína hidrolasa en presencia de estos antibióticos.

Al menos en algunas especies bacterianas, existirían PBP con funciones enzimáticas separadas de transpeptidasas y carboxipeptidasas. Las diferencias entre especies es una de las explicaciones para las diferencias de espectro entre diversos antibióticos β -lactámicos.

Los efectos que producen estos antibióticos dependen de su concentración, del tiempo de exposición a niveles superiores que la CIM, del microorganismo, del medio donde se encuentre y, probablemente, del tipo de PBP.

2.2.5.2. - Mecanismos de resistencia

Casi todas las bacterias presentan proteínas ligadoras de penicilinas, pero no todos los antibióticos β -lactámicos las destruyen o inhiben, puesto que existen mecanismos de resistencia de los gérmenes patógenos a tales fármacos.

Existen tres tipos de mecanismos de resistencia bacteriana a penicilinas y cefalosporinas que son utilizados por las bacterias a fin de eludir al antibiótico:

- Producción de β -lactamasas.
- Menor afinidad del antibiótico por las PBP.
- Incapacidad del antibiótico para penetrar al sitio de acción.

2.2.5.3- β -LACTAMASAS

Las β -lactamasas son enzimas que catalizan la ruptura del anillo β -lactámico tanto de Penicilinas como de Cefalosporinas, dando productos privados de actividad antibacteriana. Estas enzimas pueden estar codificadas en cromosomas o plásmidos. Las β -lactamasas mediadas cromosómicamente aparecen en su mayoría en bacterias gram negativas y tienen actividad preferentemente cefalosporinasa, aunque hay también algunas penicilinasas y otras de amplio espectro. Las β -lactamasas cromosómicas pueden ser constitutivas o inducibles. Se llama constitutivas a aquellas intrínsecas al cromosoma bacteriano, es decir, que están siempre presentes en el mismo género, especie y subespecie bacteriana (se trata por lo tanto de un carácter genético), y que contribuyen a delimitar el espectro de un antibiótico β -lactámico. Este tipo de β -lactamasas se producen como consecuencia de mutaciones del material genético bacteriano.

Son las que definen la resistencia natural. Las más importantes son las encontradas en especies *Klebsiella* y *B. fragilis*. Existen también otras β -lactamasas cromosómicas que son inducibles, es decir que, mediante un mecanismo de resistencia adquirido, una bacteria que era sensible se hace resistente mediante la producción de una β -lactamasa cromosómica. Estas últimas son extremadamente comunes en especies de *Pseudomona aeruginosa*, *Serratia* y *Acinetobacter*.

Para las β -lactamasas cromosómicas, la transmisión es directa y vertical, es decir, una célula madre produce una descendencia de células hijas con las mismas β -lactamasas. La resistencia mediada por β -lactamasas contenidas en plásmidos

(es decir la incorporación al genoma bacteriano de ADN de un plásmido que contiene uno o varios genes que codifican enzimas que hidrolizan antibióticos), pueden encontrarse en diferentes especies, géneros y familias de bacterias. Ya a mediados de 1965 se descubrió que la resistencia a la ampicilina de la *Salmonella typhi* podría ser transferida por la *Escherichia coli*. La resistencia a la ampicilina y la producción de β -lactamasa podían ser transferidas a otra especie de *Escherichia coli* lo cual indicaba que había un factor de resistencia involucrado (factor R). Esta primera β -lactamasa fue llamada TEM, ya que fue aislada por primera vez en una joven de Atenas llamada Temoneira.

La resistencia mediada por plásmidos puede ser tanto vertical como horizontal, es decir pasar de madres a hijas, o de una bacteria a otra, por lo que no es específica, ni de especie ni de género. Así β -lactamasas en un principio confinadas a un grupo bacteriano puede hallarse en otras especies, incluso taxonómicamente muy alejadas. Las β -lactamasas mediadas por plásmidos de las bacterias gram positivas son diferentes a la de las gram negativas y de los Bacteroides. Algunas evidencias indican que la transferencia de plásmidos entre gram positivas y gram negativas no ocurre, así como tampoco entre aerobios y anaerobios. Las bacterias gram positivas producen gran cantidad de estas enzimas, las cuales son secretadas fuera de la célula. Por ejemplo, el *Staphylococcus aureus* lleva codificado en un plásmido la información para la síntesis de una β -lactamasa (penicilinasas), que puede ser transferida a otras bacterias por medio de un fago. En las bacterias gram negativas, las β -lactamasas están ubicadas en el espacio periplásmico logrando una máxima protección bacteriana. En estas bacterias, la producción de β -lactamasas está codificada en cromosomas o en plásmidos. Varias clases de antibióticos actúan inhibiendo la síntesis del peptidoglucano, ya sea por bloqueo directo del lugar catalítico de alguna enzima, o mediante la formación de complejos con determinados sustratos.

2.2.5.4.- INCAPACIDAD DEL ANTIBIÓTICO PARA PENETRAR LAS ENVOLTURAS BACTERIANAS.

Para acceder a las PBP (ubicadas en la capa más interna de la bacteria) los β -lactámicos deben atravesar las capas externas de la pared bacteriana. En los gram positivos esto es relativamente fácil merced a que sus moléculas son pequeñas y a que estos microorganismos carecen de membrana externa.

En las bacterias gram negativas el antibiótico debe atravesar la membrana externa. Esta membrana posee proteínas denominadas porinas que forman poros a través de los cuales pueden ingresar sustancias al espacio periplásmico. Estas porinas son selectivas y por ello, no todos los antibióticos pueden ingresar a través de las mismas.

Los antibióticos β -lactámicos son, en general, muy poco liposolubles, por lo que deben utilizar las porinas para llegar al espacio periplásmico y alcanzar las PBP. A partir de mutaciones en dichas porinas la bacteria crea un mecanismo de resistencia para estos antibióticos.

2.2.6.- PENICILINAS:

Fueron los primeros betalactámicos en descubrirse y en desarrollarse. A pesar de su amplio espectro de acción, que abarcan gran positivos, algunos gram negativos y anaerobios, existen resistencias que se mantienen estables en la última década en España.

Las Penicilinas constituyen un grupo de antibióticos de gran importancia. Si bien a partir de éste han surgido otros antimicrobianos, siguen siendo unos de los antibióticos de mayor uso, y de los que más frecuentemente se prescriben. Por su estructura química, espectro y propiedades farmacocinéticas se distinguen diversos subgrupos.

Todas las penicilinas comparten unos efectos secundarios e interacciones. Entre los efectos secundarios, destacan:

Hipersensibilidad: cruzada con todos los betalactámicos, puede ser inmediata (2-30 minutos), acelerada (1-72 horas) o tardía (> 72 horas), que cursa con gravedad variable desde erupciones cutáneas (1-5% de los pacientes) hasta reacciones de

anafilaxia (0,2%) e incluso la muerte (0,001%). Los pacientes con antecedentes de alergia atópica (p. ej., asma, eccema, rinitis alérgica) tienen mayor riesgo de sufrir reacciones anafilácticas a las penicilinas. Los pacientes con antecedentes de erupción menor no confluyente, restringida a una pequeña zona corporal, o de erupción tardía (aparecida más de 72 h después de administrar la penicilina) probablemente no sean alérgicos a la penicilina, y no es necesario retirar el tratamiento en caso de infección grave.

Encefalopatía: por irritación cerebral, infrecuente, ocurre cuando se administran dosis muy altas o a pacientes con insuficiencia renal grave. La encefalopatía puede presentarse como mioclonías y convulsiones tonicoclónicas. Las penicilinas no deben administrarse por vía intratecal, ya que podrían ocasionar una encefalopatía que podría ser fatal.

Alteración electrolítica: en pacientes con insuficiencia renal o tratados a dosis elevadas, nefritis intersticiales, diarrea secundaria a una colitis pseudomembranosa consecuencia de la sobreinfección de bacterias resistentes (*C. difficile*), aumento reversible de transaminasas, alteraciones del índice internacional normalizado, alteraciones hematopoyéticas (anemia, neutropenia, eosinofilia y alteraciones en la función plaquetaria).

Las penicilinas interaccionan con alopurinol (aumentan el riesgo de exantema), metotrexato (cuya excreción se reduce con la administración concomitante de penicilinas y, por tanto, aumenta su toxicidad), los anticonceptivos orales (ven reducido sus efectos), el probenecid y la sulfipirazona (reducen la excreción de las penicilinas y aumenta sus concentraciones plasmáticas) y los antiácidos (reducen la absorción intestinal de las penicilinas).

No deben usarse en la hipersensibilidad a penicilinas ni en la mononucleosis infecciosa, ya que el 5-10% de los pacientes puede padecer un rash cutáneo. Además, la posología debe ajustarse al aclaramiento de creatinina en pacientes afectados de insuficiencia renal.

2.2.7.- CLASIFICACIÓN DE LAS PENICILINAS:

- Penicilinas Naturales
- Penicilinas Estables A La Penicilina Estafilocócica
- Penicilinas De Espectro Ampliado
- Penicilinas Asociadas A Los Inhibidores De Las Betalactamasas

2.2.7.1.- PENICILINAS NATURALES

Fueron los primeros agentes introducidos para uso clínico. Tienen un espectro de actividad reducido.

a) .- Penicilina G. Bencilpenicilina:

Espectro de actividad e indicaciones
Es altamente activa contra varias bacterias y de primera elección para tratar muchas infecciones. Fue desplazada por otros antibióticos para infecciones por gérmenes que desarrollaron resistencia.

La penicilina G es especialmente activa frente a los siguientes gérmenes: Cocos gram positivos.

Es muy activa contra Streptococcus betahemolítico grupo A, pero menos activas contra Streptococcus grupo B (S. agalactiae).

Streptococcus bovis (grupo D) es muy susceptible a penicilina.

Dentro de Streptococcus del grupo viridans (alfa-hemolítico) se destacan cepas con 2 patrones de susceptibilidad: sensibles (CIM < 0,1 mg/l) y de sensibilidad intermedia (CIM entre 0,1 y 1 mg/l). Muy raramente es resistente (CIM > 2 mg/l) en nuestro medio.

La mayoría (90%) de las cepas de Streptococcus pneumoniae aisladas de la población adulta de nuestro medio, son sensibles a penicilina (CIM no mayor de 1mg/l), menos de 10% tienen sensibilidad disminuida (CIM de 2 mg/l) y menos de 1% son altamente resistentes (CIM no menor de 4mg/l). Las cepas altamente resistentes a penicilina también lo son a otros betalactámicos y a menudo a otros

antibióticos no betalactámicos como eritromicina, tetraciclina, cotrimoxazol. Penicilina a mayores dosis, ceftriazona y cefotaxime son activas contra las cepas de sensibilidad disminuida. Aunque las infecciones respiratorias producidas por cepas de *S. pneumoniae* de sensibilidad intermedia, pueden tratarse con penicilina a dosis mayores a las habituales, no así las del SNC para las que debe recurrirse a una de las cefalosporinas de 3ª generación ya mencionadas. Hay mayor riesgo de que *S. pneumoniae* tenga resistencia a penicilina si el paciente recibió betalactámicos en los 3 meses previos, es un inmunodeprimido, está institucionalizado, es niño, alcoholista o pertenece a la población de bajo nivel socio-económico.

Para infecciones por *Enterococcus* spp. Se prefieren las aminopenicilinas, que son un poco más activas que penicilina G contra este germen. Ellas son bacteriostáticas frente a este microorganismo, por lo que se aconseja asociarlas a gentamicina, que ejerce acción sinérgica.

Cocos gram negativos. La penicilina es el antibiótico de elección para tratar las infecciones por *Neisseria meningitidis*, incluyendo la meningitis. Aunque se han encontrado cepas con sensibilidad disminuida a la penicilina, ello no tiene repercusión clínica.

Bacilos gram positivos tales como: *Corynebacterium diphtheriae* (no otras especies), *Listeria monocitogenes*, Bacillo antrax.

Espiroquetas: *Treponema pallidum*, *Leptospira* spp.

Anaerobios esporulados: *Clostridium tetani*, *C. perfringens*.

Anaerobios no esporulados: *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Actinomyces israelii*.

▪ **USOS CLÍNICOS PENICILINA G CRISTALINA ACUOSA O BENZILPENICILINA**

Es un excelente antibiótico bactericida, poco tóxico, de bajo costo, pero con algunas desventajas: degradación por el ácido gástrico, destrucción por las betalactamasas y ocasionales reacciones de hipersensibilidad.

La penicilina G cristalina acuosa se usa cuando se quieren obtener efectos rápidos o una alta concentración sérica de la droga. En infecciones graves como endocarditis infecciosa (EI) o meningitis la vía de administración es la i.v. Cuando se da por vía i.m. la concentración plasmática máxima se alcanza en 30 a 60 minutos.

Aproximadamente 50% de la penicilina G se une a las proteínas plasmáticas. La droga se hace indetectable en el plasma entre las 3 y 6 horas, lo que se relaciona con el tamaño de la dosis. Como además el EPA es breve, debe administrarse con intervalo de pocas horas o en infusión continua. Cuando hay falla renal severa o anuria la vida media de la penicilina aumenta de 30 minutos hasta 10 horas. Aunque esencialmente excretada por el riñón, la penicilina G es también eliminada por el hígado, lo que queda demostrado por un clearance de casi 0 cuando a la falla renal se asocia una falla hepática y ambas son severas. Se encuentra bajo forma de sales de sodio o potasio, lo que debe ser tenido en cuenta en enfermos con disfunción cardíaca o renal, ya que aportan 2 mEq de sodio o 1,7 de potasio respectivamente por cada 1 millón de unidades. La penicilina G es de elección cuando los gérmenes responsables son: *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolítico) del grupo A, grupo B (*S. agalactiae*), grupo D (*S. bovis*), *Streptococcus* alfa-hemolítico grupo viridans, *Streptococcus pneumoniae* sensible de cualquier localización (pero no para infecciones del SNC si *S. pneumoniae* es de sensibilidad intermedia), *Neisseria meningitidis*, *Treponema pallidum*. Asociada a aminoglucósicos es de primera línea para tratar infecciones por *Enterococcus faecalis* sensible. También está indicada para tratar otras afecciones producidas por gérmenes habitualmente sensibles como leptospirosis, infecciones clostridiales, actinomicosis, carbunco, difteria, o infecciones mixtas con participación de anaerobios supradiafragmáticos.

Es útil para iniciar un tratamiento empírico de:

- neumonías comunitarias, en paciente joven, sin comorbilidad, con cuadro clínico-radiológico sugestivo de etiología neumocócica.
- El cuando se sospecha que el germen causal es Streptococcus spp. o Enterococcus spp.
- infecciones de partes blandas cuando se sospecha que son de origen estreptocócico.
- faringitis de supuesta etiología bacteriana
Pero no deben usarse para el tratamiento empírico de meningitis aguda bacteriana, ya que S. pneumoniae puede tener sensibilidad disminuida a la penicilina.

b) **Penicilina G procaina.**

Se usa cuando se necesita que los niveles séricos de penicilina persistan por horas y la vía i.v. no está indicada. Luego de su administración i.m. la absorción es lenta. Alcanza la concentración plasmática máxima en 2 a 4 horas, detectándose niveles aun a las 24 horas. Tiene más riesgos de complicaciones alérgicas que la penicilina G cristalina acuosa.

Es útil en el tratamiento de la sífilis y para la profilaxis de infecciones por Streptococcus beta hemolítico.

Se administra exclusivamente por vía i.m.

c) **Penicilina G benzatínica**

Se usa cuando son suficientes bajos niveles plasmáticos de penicilina, pero es necesario que éstos se mantengan por períodos prolongados. Cuando se administra penicilina G benzatínica se detectan niveles séricos durante 15 a 30 días.

Es de elección para el tratamiento de la sífilis precoz, latente o tardía no neurológica. Para la neurosífilis la elección es la penicilina G cristalina acuosa, porque ni la penicilina G benzatínica ni la penicilina procaina alcanzan

concentraciones suficientes en el LCR. También está indicada en la profilaxis de infecciones por Streptococcus beta-hemolítico del grupo A cuando el paciente tiene antecedentes de fiebre reumática, glomerulonefritis difusa o erisipela recurrente. En infecciones estreptocócicas activas sólo se admite su uso para tratar las faringitis.

Se administra exclusivamente por vía i.m.

d) Fenoximetilpenicilina o penicilina V.

Es una penicilina hidrosoluble y estable en medio ácido, por lo que puede ser administrada por v.o. Se absorbe en la porción alta del intestino delgado y produce un nivel pico en el suero a los 60 minutos. Los niveles se mantienen por aproximadamente 4 horas y la frecuencia de administración es cada 6 a 8 horas. Quinientos mg equivalen a 600.000 UI de penicilina G procaina i.m. Su espectro de acción es similar al de penicilina G., por lo que está indicada para tratar infecciones por gérmenes sensibles a la misma, pero no se recomienda para iniciar el tratamiento de procesos medianamente severos o graves. Se usa para tratar infecciones leves o moderadas de vías respiratorias altas o tejidos blandos. También es útil para proseguir un tratamiento iniciado por vía parenteral y para la profilaxis de infecciones estreptocócicas. Se presenta en forma de sal potásica. La dosis es de 250 a 1.000 mg, 3 a 6 veces diarias.

2.2.7.2.- Penicilinas resistentes a las penicilinas estafilocócicas.

Tratándose de gérmenes sensibles, tienen 10 veces menos potencia antibacteriana que la penicilina G, pero la ventaja de ser estables frente a las penicilinas estafilocócicas. Su actividad es suficiente para erradicar estafilococos, estreptococos, meningococos y gonococos, pero no son activas contra enterococos ni bacterias gram negativas.

La única indicación clínica de estas penicilinas es en el tratamiento de infecciones por estafilococo productor de penicilinas. Contra gérmenes meticilino-sensibles se prefieren a vancomicina ya que la última tiene una acción bactericida más lenta, es más tóxica y de mayor costo. Además vancomicina debe ser reservada para tratar infecciones en personas alérgicas a betalactámicos o por gérmenes resistentes, para evitar el desarrollo enterococos y estafilococos resistentes, lo que significaría un grave problema. La resistencia de algunas cepas de estafilococo a estas penicilinas se debe a nuevas PFP con afinidad disminuida a las mismas. Para estas cepas los glucopéptidos suelen ser la única alternativa terapéutica, ya que estas bacterias son habitualmente resistentes a múltiples antibióticos.

2.2.7.3.- PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO

El mayor espectro de estas penicilinas se debe a su mejor penetración a través de la membrana celular de las bacterias gramnegativas y a su mayor afinidad por las PFP.

Estos agentes tienen actividad antibacteriana semejante. Todos se destruyen con las betalactamasas (de bacterias grampositivas y gramnegativas) y por ello son ineficaces contra casi todas las infecciones estafilocócicas.

Dentro de las aminopenicilinas se destacan la ampicilina y la amoxicilina. La amoxicilina tiene biodisponibilidad del 80 %, es estable en medio ácido y se absorbe bien por vía oral y la administración con alimentos no altera la absorción. Alcanza el doble de concentración plasmática que la ampicilina cuando se administra por vía oral. La fijación a proteínas plasmáticas es del 20 % y tiene una eliminación renal del 70 % cocos y la *Listeria monocytogenes* son más sensibles a la amoxicilina que a la penicilina G. La mayoría de los *Staphylococcus spp* son resistentes, pero el *S.*

saprophyticus es sensible, frente a los bacilos grampositivos, Neisseria spp y anaerobios no difiere de la penicilina G.

Haemophilus spp, E.coli, Proteus mirabilis, Salmonella spp, Shigella spp y Gardenella vaginalis son sensibles, pero existen porcentajes progresivamente mayores de cepas resistentes por producción de betalactamasas. El resto de las enterobacterias incluyendo Proteus vulgaris, Klebsiella, enterobacter, Serratia y Yersinia enterocolítica son resistentes

a) **- AMINOPENICILINAS (AMPICILINA Y AMOXICILINA).**

Los antibióticos de esta categoría poseen un espectro más amplio que los antibióticos expuestos hasta el momento. Los dos fármacos más importantes de este grupo son la Ampicilina y la Amoxicilina. Todos estos susceptibles a la acción de las β -lactamasas.

Espectro antibacteriano

Similar espectro a Penicilina G; a éste se le agregan:

- Enterococo
- Haemophilus Influenzae
- Enterobacterias (E Coli- Proteus)
- Salmonella-Shigella.

Si bien el espectro de las Aminopenicilinas abarca este grupo de bacterias, no todas poseen la misma sensibilidad debido a los mecanismos de resistencia.

Propiedades farmacocinéticas

▪ **Ampicilina**

Es una droga estable en medio ácido, absorbiéndose en forma adecuada luego de ser ingerida. Su biodisponibilidad es incompleta (alrededor del 60%), disminuyendo aún más con los alimentos. Al igual que la Amoxicilina, son las

penicilinas de menor fracción unida a proteínas (menor del 20%) y las de mayor vida media (1 a 2,5 hs.). Ambas se eliminan por excreción renal (secreción tubular de ácidos), por lo que, al igual que el resto de las Penicilinas, en pacientes con insuficiencia renal deben ajustarse las dosis. La diálisis peritoneal no es eficaz para eliminarlas de la sangre, pero la hemodiálisis disminuye en un 40% las reservas corporales de Aminopenicilinas en aproximadamente 7 hs.

- **Amoxicilina**

La Amoxicilina presenta similares propiedades farmacológicas que la Ampicilina. Se diferencia de la misma por tener una absorción más completa por vía oral, llevando esto a una fracción biodisponible mayor al 90% y su pico sérico es aproximadamente, el doble que el obtenido por su congénere. Los alimentos no interfieren en la absorción del antibiótico. Debido a su mayor absorción, la incidencia de diarrea con la Amoxicilina es menor que con Ampicilina..

Reacciones adversas

Son las generales de las Penicilinas. Como se menciona anteriormente, con Ampicilina son especialmente frecuentes, por su absorción incompleta, las diarreas asociada a antibióticos y la diarrea por Clostridium difficile (la droga remanente en el medio intestinal, puede alcanzar concentraciones suficientes como para actuar sobre bacterias consideradas resistentes de acuerdo a los niveles séricos de la droga). Por otro lado la alteración de la flora intestinal puede potenciar los efectos de los anticoagulantes orales.

Interacciones

Son las generales de las Penicilinas. Los Aminoglucósidos potencian el efecto bactericida de las Aminopenicilinas. Es de uso común la asociación fija de Ácido Clavulánico o Sulbactam (inhibidores de las β -lactamasas) con este tipo de antibióticos.

Germen patógeno	Bencilpenicilina	Cloxacilina	Ampicilina	Piperacilina	Ticarcilina	Mecillinam
GRAM (+)						
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	++	-	-	-	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	++	+	++	++	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	++	-	++	++	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	-	++	++	-	-
GRAM (-)						
<i>Bacteroides fragilis</i>	-	-	-	++	+	-
<i>Enterobacter spp.</i>	-	-	-	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>	-	-	+	+	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	-	+	+	+	-
<i>Klebsiella spp.</i>	-	-	-	++	-	+
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+	-	+	+	-	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	++	++	-
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	-	++	++	+

Signos (-): Actividad nula o muy limitada; (+) Moderada; (++) Elevada.

TABLA 2. ESPECTRO ANTIBACTERIANO DE LAS PENICILINAS

b) Carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina)

Son penicilinas de amplio espectro. Carbenicilina fue la primer penicilina antipseudomonas. Actualmente es poco usada, habiendo sido retirada del mercado en USA y sustituida por ticarcilina que es más activa contra *Pseudomonas aeruginosa* y tiene menos efectos secundarios. Ticarcilina es destruida por varias betalactamasas de las bacterias grampositivas y negativas, aunque es más estable frente a las betalactamasas de *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus indol* positivo y *Providencia*. Su acción es similar a ampicilina sobre *E.coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* y *N. meningitidis*. No es activa contra *Klebsiella spp.* y algunas especies de *Serratia*. Es menos activa que penicilina G frente a cocos gram positivos e ineficaz contra especies de *Staphylococcus* productor de penicilinas y *Enterococcus*. Se administra por vía parenteral, prefiriéndose la vía i.v para infecciones graves. Tiene una vida media corta. Se elimina preferentemente por los túbulos renales. Tiene buena distribución en el organismo, aunque las concentraciones alcanzadas en LCR no son terapéuticas contra *Pseudomonas spp.* La principal indicación de ticarcilina es el tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa*. Es eficaz en el tratamiento de bacteriemias e infecciones respiratorias, urinarias y óseas causadas por este germen y otros bacilos gram negativos

sensibles.

Para el tratamiento de infecciones por bacilos gram negativos no *Pseudomonas* se recomiendan dosis de 6 a 12 g/d de ticarcilina y 12 a 18 g/d de carbenicilina. Para el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* las dosis recomendadas son de 18 a 24 g/d y 24 a 36 g/d respectivamente. Los aminoglucósidos ejercen acción sinérgica, pero deben ser dados separadamente. Los efectos adversos más importantes son: las reacciones de hipersensibilidad propias de la penicilina, prolongación del tiempo de sangría por disfunción plaquetaria, hipopotasemia y exceso de sodio.

c) **Ureidopenicilinas y piperazin-penicilina**

La piperacilina es la más usada del grupo. Es una penicilina de amplio espectro, la más activa contra *Pseudomonas aeruginosa*. Es una sal monosódica con menor contenido en sal que las sales disódicas de carbenicilina o ticarcilina. Como no se absorbe por vía digestiva tiene que ser administrada por vía i.v. Penetra bien en los tejidos, incluyendo el LCR, cuando las meninges están inflamadas. Alcanza niveles terapéuticos en el hueso. Un 20 a 30% se elimina por el hígado por lo que alcanza alta concentración en el árbol biliar. Las ureidopenicilinas tienen un amplio espectro de actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo anaerobias; pero son menos activas que penicilina G y aminopenicilinas contra especies de *Streptococcus* y *Enterococcus*.

Staphylococcus spp. y *H. influenzae* productores de betalactamasas son resistentes a las ureidopenicilinas. Son más activas que ticarcilina contra enterobacilos y otros bacilos gramnegativos.

La mayor ventaja es su actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*. Se recomienda asociarlas a aminoglucósidos en el tratamiento de infecciones graves. Con ello se logra un efecto sinérgico y retardo en el desarrollo de resistencias. La administración de ambas drogas debe hacerse por separado. Los efectos adversos son menores que con las carboxipenicilinas.

La dosis recomendada para infecciones severas o graves es de 18 a 20 g/d, dividida con 4 a 6 horas de intervalo.

Desde la aparición de las cefalosporinas de 3ª generación y de la fluoroquinolonas, el uso de estas penicilinas de amplio espectro, con actividad antipseudomona, ha disminuido.

2.2.7.4.- Penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasas (IBL)

En los últimos años la actividad de las aminopenicilinas se ha visto limitada por la aparición de cepas productoras de betalactamasas. Esto condujo a los investigadores a sintetizar antibióticos estables a la acción hidrolítica de estas enzimas y a utilizar IBL. Hasta el presente los IBL usados son el ácido clavulánico que se asocia a amoxicilina o ticarcilina, el sulbactam asociado a ampicilina o amoxicilina y tazobactam que se combina con piperacilina. Todos los gérmenes sensibles a las aminopenicilinas, también lo son a su asociación con IBL. Con el agregado de betalactamasas se amplía el espectro de las aminopenicilina para muchos gérmenes resistentes por el mecanismo de producción de esas enzimas. Sin embargo hay algunas betalactamasas que no son inactivadas por los IBL y gérmenes hiperproductores de betalactamasas, de lo que resulta que no siempre la asociación es eficaz. El ácido clavulánico inactiva una amplia variedad de betalactamasas plasmídicas (las de mayor interés clínico) y también un buen número de betalactamasas cromosómicas. Por eso la asociación amoxicilina-ácido clavulánico devuelve la actividad de la amoxicilina contra cepas productoras de betalactamasas de: *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y especies de *Staphylococcus*, *Salmonella* y *Fusobacterium*, y amplía su espectro contra bacterias que no eran sensibles por la producción natural de betalactamasas: *Proteus vulgaris* y especies de *Klebsiella* y *Bacteroides*.

Sin embargo no inhibe las betalactamasas cromosómicas producidas por especies de *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella* y *Pseudomonas*.

Amoxicilina-ácido clavulánico se absorbe rápidamente por vía digestiva, tiene buena penetración en los tejidos y se elimina por vía urinaria. Es eficaz para el tratamiento de otitis media, sinusitis, bronquitis, neumonitis, infecciones de piel o por mordedura animal o humana, infecciones urinaria (cuando se conoce que el germen es sensible).

Ampicilina-sulbactam tiene similar espectro de acción. Es eficaz para tratar infecciones respiratorias, intra-abdominales, pelvianas, de piel y partes blandas, del pie diabético. Tanto ampicilina como sulbactam se absorben medianamente por v.o., por lo que se se reservan para el uso parenteral.

Piperacilina-tozabactam tiene un amplio espectro de actividad, contra bacterias gram positivas y gram negativas incluyendo especies de *Pseudomonas* y anaerobios. Aumenta el espectro de piperacilina para bacterias productoras de penicilinasas.

Es útil para el tratamiento empírico de infecciones moderadas o graves: intraabdominales, gineco-obstétricas, urinarias, respiratorias o en episodios febriles de pacientes neutropénicos.

Ticarcilina-clavulánico se utiliza para el tratamiento de infecciones polimicrobianas (intraabdominales, etc.) y neumonias nosocomiales. Presenta buena actividad frente a *S. maltophilia*.

a) GLUCOPÉPTIDOS

Los glucopéptidos clásicos (vancomicina, teicoplanina) y los nuevos derivados en investigación (oritavancina, telavancina y dalbavancina) comparten la propiedad de unirse con una gran afinidad y especificidad al dipéptido terminal D-ala-D-ala de los precursores del peptidoglucano expuestos en la superficie externa de la membrana citoplasmática y, por tanto, impiden el acceso a éste de las

transglucosilasas y transpeptidasas. La transglucosilación es, sin embargo, la principal reacción bloqueada por los glucopéptidos. Los nuevos compuestos muestran una mayor afinidad por el D-ala-D-ala, debido a su capacidad para formar dímeros y anclarse en la membrana citoplasmática (gracias a la cola lipídica que poseen todos los derivados), lo cual les confiere una mayor actividad frente a organismos grampositivos. Es probable que algunos derivados tengan acción inhibitoria directa sobre las transglucosilasas y causen alteraciones adicionales de la membrana citoplasmática. El producto de comercialización más próxima, la dalbavancina, es muy activo frente a SARO, incluidos los que presentan resistencia intermedia a la vancomicina, y su vida media prolongada posibilita la administración semanal.

Actividad bactericida de los inhibidores de la pared bacteriana

Los betalactámicos tienen una actividad bactericida dependiente del tiempo que el microbio es expuesto a concentraciones superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI).

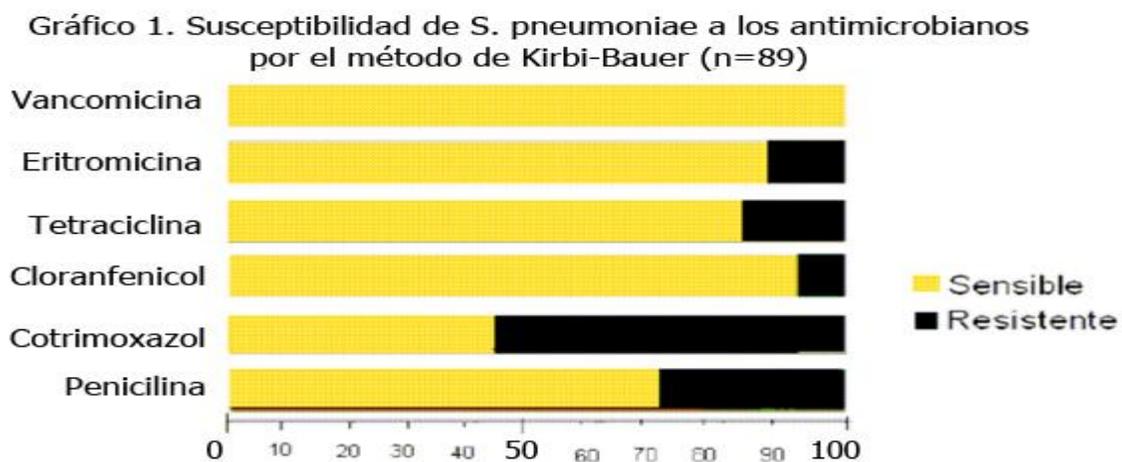
En términos generales, la erradicación microbiológica y el éxito clínico se correlacionan bien con el hecho de que las concentraciones plasmáticas superen la CMI del patógeno durante al menos un 50% del intervalo entre dosis. Los glucopéptidos clásicos poseen una actividad bactericida relativamente lenta y dependiente del tiempo de exposición.

Algunos estudios han sugerido que, en pacientes con neumonía por *S. aureus*, una dosificación de vancomicina que produzca valores plasmáticos de 10-14 veces superiores a la CMI, durante todo el intervalo de dosificación, puede asociarse a mejores resultados terapéuticos.

Sin embargo, esta observación debe confirmarse, ya que la obtención de estos valores plasmáticos puede asociarse con una mayor incidencia de nefrotoxicidad. Por el contrario, los nuevos glucopéptidos muestran una actividad bactericida rápida y dependiente de la concentración, por lo que los cocientes entre la concentración sérica máxima y la CMI ($C_{m\acute{a}x}/CMI$) o entre el área bajo la curva y

la CMI (ABC/CMI) son los parámetros que mejor se correlacionan con su eficacia in vivo

La fosfomicina parece ejercer una acción bactericida dependiente de la concentración, pero nunca debe usarse sola (excepto en dosis única para el tratamiento de la cistitis), debido a la facilidad con que selecciona mutantes resistentes. La administración combinada de fosfomicina con betalactámicos puede ser sinérgica, especialmente frente a *S. aureus* (incluidos SARO), *Enterococcus* y *Pseudomonas aeruginosa*.



2.2.8.- CEFALOSPORINAS:

Las cefalosporinas, son una clase de los antibióticos beta-lactámicos. Junto con las cefamicinas pertenecen a un subgrupo llamado los cefamos. Las cefalosporinas son similares a las penicilinas, pero más estables ante muchas β -lactamasas bacterianas y, por lo tanto, tienen un espectro de actividad más amplio.

Son una amplia familia que contiene una cadena lateral derivada del ácido D-Alfa aminoacético condensada a un anillo Beta-lactámico. Todos los compuestos que presentan esta estructura son estables en medio ácido y resisten a las penicilinasas. Se las administra por vía oral, intravenosa o intramuscular.

2.2.8.1.- MECANISMOS DE ACCIÓN

Las cefalosporinas pueden llegar a matar a las bacterias susceptibles y aunque su mecanismo de acción aún no se conoce completamente, existen conocimientos que permiten conocer el fenómeno básico.

Las paredes celulares de las bacterias son esenciales para su crecimiento y desarrollo y el peptidoglicán es un componente heteropolimérico de dicha pared que asegura estabilidad mecánica rígida en virtud de su estructura de enrejado con abundantes uniones cruzadas, las cuales tienen características individuales para cada microorganismo; la biosíntesis del peptidoglicán involucra unas 30 enzimas y pueden considerarse 3 etapas, la tercera etapa o etapa de transpeptidación es la que ocurre por fuera de la membrana celular y produce el entrecruzamiento completo entre las 2 cadenas donde actúan los betalactámicos, e inhiben la enzima transpeptidasa encargada de este proceso y que inician los eventos que llevan a la lisis y muerte bacteriana.

Recientemente se han revelado en la membrana citoplasmática de las bacterias, múltiples proteínas, a las cuales se unen los betalactámicos específicamente por enlaces covalentes, éstas se han denominado proteínas de unión a las penicilinas; varían de una especie bacteriana a otra y se clasifican de acuerdo con su número y peso molecular. Algunas de ellas parecen tener actividad transpeptidasa.

Se han observado cambios morfológicos, tales como la formación de esferoblastos osmóticamente estables, protoblastos y formas filamentosas no tabicadas donde se encuentra inhibida la división celular inducida por betalactámicos.

Su eficacia se relaciona más con el tiempo de actuación que con la concentración en el medio activo, son bactericidas de efecto lento sólo en fase de crecimiento bacteriano. Su efecto bactericida máximo es a concentraciones 4 veces superiores a la concentración inhibitoria mínima. El efecto posantibiótico dura

aproximadamente 2 horas frente a cocos grampositivos, y es menor o inexistente ante los cocos gram negativos.

2.2.8.2.- RESISTENCIA MICROBIANA

El microorganismo puede ser intrínsecamente resistente debido a diferencias estructurales en las enzimas que son los objetivos de estas drogas; una especie sensible puede adquirir este tipo de resistencia por mutación, aunque este mecanismo es poco relevante en el caso de los antibióticos betalactámicos.

Otro mecanismo de resistencia es la no llegada del antimicrobiano a su sitio de acción. En el caso de las bacterias gramnegativas su estructura superficial es compleja y la membrana interna está cubierta por la membrana externa, lipopolisacáridos y la cápsula; la membrana externa funciona como una barrera impenetrable para ciertos antimicrobianos hidrófilos. Las betalactamasas son incapaces de inactivar algunos de estos antimicrobianos y pueden estar en grandes cantidades como ocurre con los gérmenes grampositivos. En las bacterias gramnegativas las betalactamasas están en cantidades más reducidas, pero situadas entre la membrana celular interna y externa y el lugar de síntesis está en la parte externa de la membrana celular interna y su situación resulta estratégica pues protege de forma máxima dicho microorganismo. Las diferentes cefalosporinas varían en susceptibilidad a las betalactamasas producidas por diferentes especies bacterianas.

2.2.8.3.- Características farmacocinéticas de las cefalosporinas.

- Pocas de absorben por vía oral.
- La mayoría se las utiliza por IV, porque la IM es muy dolorosa.
- Su vida media es muy variable, generalmente entre 30 a 90 minutos.

- Se distribuyen bien en tejidos y líquidos corporales, sólo alcanzan concentraciones significativas en líquido cefalorraquídeo: cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima, cefmenoxima, moxalactam y ceftazidima.
- La cefalotina y cefapirina se metabolizan en hígado.
- La mayoría se excretan por vía urinaria.
- La cefoperazona se excreta por bilis.

2.2.9.- CLASIFICACION DE LAS CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas son agrupadas en grupos llamados "generaciones" por sus características antimicrobianas. Las primeras cefalosporinas fueron agrupadas en la "primera generación" mientras que más adelante, cefalosporinas de espectro extendido fueron clasificadas como cefalosporinas de segunda generación. Cada nueva generación de cefalosporinas tiene más potencia frente a bacterias gram-negativas, características antimicrobianas perceptiblemente mayores que la generación precedente; actualmente se diferencian cuatro generaciones de cefalosporinas. Cabe destacar que las cefalosporinas de primera generación tienen mayor espectro de acción ante estafilococo y estreptococo que las generaciones más recientes.

Hay un cierto desacuerdo sobre la definición de generaciones. La cuarta generación de cefalosporinas todavía no es reconocida en Japón, siendo incluidas en la tercera generación. Cefaclor se clasifica como cefalosporina de la primera generación; y el cefbuperazone, el cefminox y cefotetan se clasifican como cefalosporinas de la segunda generación en Japón. Cefbuperazone, el cefminox, y cefotetan se clasifican como cefalosporinas de la segunda generación. Cefmetazole y el cefoxitin se clasifican como cefalosporinas de la tercera generación.

Flomoxef, latamoxef está en una nueva clase de oxacefamos.

2.2.9.1.- CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN.

Cefalosporinas de primera generación Las Cefalosporinas de primera generación son activas contra bacterias gram positivas, incluyendo al estafilococo, y una acción relativamente baja contra gérmenes gram negativos. En términos generales casi todos los cocos gram positivos (con excepción del *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina, el *Staphylococcus epidermidis* y el Enterococo) son sensibles. Sin embargo, no todas cumplen con esta regla. Las Cefalosporinas de primera generación son más sensibles a la hidrólisis por las β -lactamasas que las de las generaciones siguientes.

a) Cefalotina:

Propiedades farmacocinéticas y espectro: No se absorbe por vía oral, siendo su administración únicamente por vía intravenosa, a causa del dolor de la inyección intramuscular. El resto de la farmacocinética es similar a la de los β -lactámicos, salvo que posee un metabolito activo menos potente: la desacetil-Cefalotina. Como ya se mencionó, la Cefalotina es (entre las cefalosporinas actualmente utilizadas) la de mayor potencialidad nefrotóxica, pero el balance riesgo-beneficio favorece su uso en las infecciones por bacterias sensibles, más aún por *Estafilococo* no meticilino resistente.

La Cefalotina es, entre las Cefalosporinas, la menos afectada por las β -lactamasas estafilocóccicas, siendo muy eficaz en infecciones estafilocóccicas graves.

b) Cefazolina:

Propiedades farmacocinéticas y espectro: La Cefazolina se administra, al igual que la mayoría de las Cefalosporinas por vía IM o IV. Posee una vida media mayor a la de la Cefalotina (de 1,8 hs.). Su unión a proteínas es alta, (85%). El resto de la farmacocinética es similar a los β -lactámicos. Al igual que la Cefalotina se eliminan por hemodiálisis. Es una de las más utilizadas ya que al tener una vida media más larga puede administrarse a intervalos más prolongados. Su espectro

es similar al de la Cefalotina siendo más activa contra *Escherichia coli* y especies de *Klebsiella*, y menos eficaz contra *Estafilococo*.

c) Cefalexina:

Propiedades farmacocinéticas y espectro: Posee alta biodisponibilidad por vía oral, y tienen el mismo espectro antibacteriano que el resto de las Cefalosporinas de primera generación, siendo esta droga menos activa contra *Estafilococos*.

d) Cefradina:

Posee una estructura y una farmacocinética similar a la Cefalexina. Aplicaciones terapéuticas de las Cefalosporinas de primera generación Las Cefalosporinas de primera generación son utilizadas en aquellas infecciones provocadas por gérmenes sensibles a las mismas. Los estudios en seres humanos han indicado que las cefalosporinas de primera generación son eficaces en las profilaxis quirúrgicas, en las que miembros de la flora cutánea pueden desencadenar una infección postoperatoria, aplicándose una sola dosis de Cefazolina poco antes de la intervención.

2.2.9.2.- CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Este grupo de antibióticos es más activo contra bacterias gram negativas, pero en menor medida que los compuestos de tercera generación, pero poseen menor acción contra los cocos gram positivas que los compuestos de primera generación. Un subgrupo de estos antibióticos (Cefoxitina y Cefotetán) también son activos contra *Bacteroides fragilis*.

Este grupo de Cefalosporinas es más resistente al ataque de las β -lactamasas que las Cefalosporinas de primera generación anteriormente descritas.

a) Cefamandol:

Su farmacocinética es similar a la cefalotina, con la diferencia que además puede administrarse por vía IM. Su espectro abarca algunos microorganismos gram

negativos (Enterobacter, algunas especies de Proteus indol positivos y Klebsiella). Casi todos los cocos gram positivos son sensibles al Cefamandol. Si bien puede considerarse como droga patrón de este subgrupo, ha sido sustituida en el uso terapéutico por la Cefuroxima.

b) Cefoxitina:

Este fármaco es activo contra algunos gérmenes gram negativo, aunque lo es en menor grado que el Cefamandol. Su acción contra las bacterias gram positivas es relativamente menor que los compuestos de primera generación y el Cefamandol. Su potencia contra anaerobios y en particular Bacteroides fráglis es mayor que otros fármacos de primera o segunda generación. Es un fármaco muy eficaz contra Neisseria gonorrhoeae. Su farmacocinética es similar al Cefamandol.

c) Cefaclor:

Se administra por vía oral, siendo su concentración plasmática, la mitad de la que se obtiene con una dosis similar de Cefalexina. Su efecto antibacteriano es similar al Cefamandol, sin embargo es más activo contra Haemophilus influenzae y Moraxella catarralis.

d) Loracarbef:

Posee similares propiedades farmacocinéticas y espectro que el Cefaclor, siendo más estable contra algunas β -lactamasas.

e) Cefuroxima:

Es la Cefalosporina de elección entre las de segunda generación. Su espectro es muy similar al del Cefamandol, aunque es más resistente a la hidrólisis por las β -lactamasas. Por ser el fármaco más potente dentro de este grupo contra Haemophilus influenzae resistente a Ampicilina, y por alcanzar concentraciones óptimas en el LCR, es uno de los fármacos de elección para tratar meningitis por

esta bacteria, así como la causada por *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*.

La axetil-Cefuroxima es una prodroga activa por vía oral, que se desesterifica en la mucosa intestinal, liberando Cefuroxima. Está indicada en infecciones menos graves.

f) Cefatenom:

Es una Cefalosporina que tiene similar espectro que la Cefoxitina, pero con mayor potencia para las bacterias gram negativas aerobias, acercándose en este aspecto a las cefalosporinas de tercera generación. En sujetos desnutridos se han detectado hemorragias por hipoprotrombinemia (efecto antivitaminas K)..

Relación de casos observados de anemia hemolítica causada por cefalosporinas

	Droga	Sexo	Edad	Ínt. base	Coombs directa	Estudios específicos	Descenso hematocrito y hemoglobina (en valor absoluto)*	Severidad	Causalidad (Naranjo)	Algoritmo Hipersensibilidad
1	Ceftriaxone	M	6a	HIV	+	+	11 y 4.6	Grave	Definitiva	Positivo
2	Ceftazidime	M	3a	HIV	+	+	21.5 y 6.5	Grave	Definitiva	Positivo
3	Ceftriaxone	M	14 m	IRC	No consta	No consta	24.3 y 7.3	Grave	Definitiva	Positivo
4	Ceftriaxone	M	5a	HIV	+/-	Dudosos	10.1 y 3.3	Grave	Probable	Riesgo futuro

*se tomaron los valores con mayor diferencia.

Grafico 2.- Reacciones adversas por el consumo excesivo de las cefalosporinas

2.2.9.3.- CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

Las Cefalosporinas de tercera generación poseen acción satisfactoria contra muchas bacterias gram negativas, mientras que su acción contra cocos gram positivos es mucho menor que los fármacos de primera generación. Las Cefalosporinas de tercera generación son más resistentes a la acción de β -lactamasas que las generaciones anteriores, siendo sensibles a las β -lactamasas inducibles, codificadas por cromosomas.

a) Cefotaxima:

Es un antibiótico muy resistente a muchas de las β -lactamasas bacterianas. Su espectro abarca bacterias gram positivas y negativas. Sin embargo su actividad contra anaerobios, en comparación con otros antibióticos (Metronidazol y Clindamicina) es muy débil. Se administra por vía IM o IV. Su vida media es de aproximadamente 1 hora. Posee buena difusión al LCR lo que hace que sea una droga eficaz para el tratamiento de la de la meningitis causada por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* sensible a Penicilina y *Neisseria meningitidis*. Tiene un metabolito activo que es la desacetil-Cefotaxima, menos activa que la droga original.

b) Ceftriaxona:

Es un fármaco muy similar a la Cefotaxima, de la que se diferencia por tener una vida media de eliminación del orden de las 8 hs., por no poseer un metabolito activo y por alcanzar mayor concentración en LCR. Se elimina en parte por bilis, mientras otra parte del fármaco presenta eliminación renal. Sus dosis deben disminuirse si hay simultáneamente insuficiencia hepática y renal, o en la insuficiencia renal con clearance de creatinina menor de 10 ml/min. No se elimina significativamente por hemodiálisis.

c) Cefixima:

Posee buena biodisponibilidad oral, y en comparación con otras Cefalosporinas orales, es menos activa contra cocos gram positivos, pero posee mayor acción contra *Neisseria gonorrhoeae* y *Haemophilus influenzae* productores de β -

lactamasas. Cefalosporinas de tercera generación con buena eficacia contra pseudomonas

d) Ceftazidime:

Es una Cefalosporina de tercera generación, cuya característica principal es poseer una muy buena acción contra Pseudomonas, efecto que es potenciado por los Aminoglucósidos (administrados en soluciones separadas). La Ceftazidime es más potente que la Cefoperazona, Piperacilina y la Ticarcilina. Posee menor actividad contra gérmenes gram positivos y gram negativos que la Cefotaxima. Su actividad contra Bacteroides fragilis es similar a la Cefotaxima. Su vida media es de 1.5 a 2 hs. Las dosis varían entre 1 gramo cada 12 hs. y 2 gramos cada 8 hs., por vía intravenosa y deben disminuirse en insuficiencia renal. Se elimina por hemodiálisis.

e) Cefoperazona:

Es otra Cefalosporina de tercera generación, cuya potencia contra Pseudomonas aeruginosa es similar a la Piperacilina. Su actividad contra Bacteroides fragilis es semejante a la de la Cefotaxime. Posee menor estabilidad ante las β -lactamasas que las Cefalosporinas de tercera generación. Su elimina en gran parte por excreción biliar, por lo que se debe ajustar las dosis en insuficiencia hepática u obstrucción biliar. Entre sus efectos adversos se destacan los comunes a los β -lactámicos y se agregan hemorragia por hipotrombinemia y efecto disulfirám.

2.2.9.4.- CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN:

Las Cefalosporinas de cuarta generación, como la Cefepima, presentan un espectro de actividad ampliado y una mayor estabilidad a la hidrólisis por β -lactamasas (mediadas por plásmidos o cromosómicas) que los compuestos de tercera generación. Este grupo es, a su vez, inductor débil de las β -lactamasas de tipo I codificadas por cromosomas.

Son fármacos útiles en el tratamiento de infecciones a gram negativo resistentes a Cefalosporinas de tercera generación.

a) Cefapine

Tiene mayor actividad in vitro contra Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae y Neisseria meningitidis e igual potencia contra Pseudomona aeruginosa que la Cefotaxima, y posee acción similar a la Cefotaxima contra Streptococcus y Staphylococcus aureus sensibles a Meticilina. No es activa contra Estafilococos meticilino resistente, Enterococos y Neumococos resistentes a Penicilina como así tampoco contra Bacteroides fragilis y Micobacterias. La farmacocinética de la Cefepima es similar a la de todas las Cefalosporinas..

2.2.9.5.- CEFALOSPORINAS DE QUINTA GENERACIÓN:

a) Ceftobiprol

Tiene mayor actividad contra Staphylococcus aureus meticilino resistentes, Streptococcus pneumonie resistente a penicilinas, Pseudomona aeruginosa y enterococos.

2.2.10.- CARBAPENEMOS

2.2.10.1.- Imipenem

El Imipenem es la droga patrón del grupo y posee el espectro antimicrobiano más amplio entre todos los β -lactámicos. Los Carbapenemos son resistentes a la hidrólisis de casi todas las β -lactamasas. Debido a la rápida degradación del mismo por las dipeptidasas en los túbulos renales se lo asocia en forma fija a un inhibidor de estas enzimas, la Cilastatina.

Espectro antimicrobiano

El Imipenem posee una excelente acción in vitro contra diversas bacterias aerobias y anaerobias, siendo el antibiótico de elección ante infecciones polimicrobianas.

Cocos gram positivos:

Estreptococos y Enterococos son muy susceptibles. Si bien algunas cepas de Estafilococos meticilino resistentes son susceptibles, en general se observa resistencia a este fármaco.

Anaerobios:

Son muy sensibles, incluyendo Bacteroides fragilis.

Enterobacterias:

Son muy sensibles. La mayor susceptibilidad se observa en Escherichia coli, Klebsiella, Salmonella, Shigella, Yersinia enterocolítica.

Pseudomonas y Acinetobacter:

Muchas cepas son susceptibles al Imipenem, sin embargo, se han reportado casos de cepas resistentes.

Propiedades farmacocinéticas

El Imipenem posee muy mala absorción por vía oral. Su eliminación se efectúa en un 80% por filtración glomerular siendo de un 20% la excreción normal por secreción tubular. El antibiótico es rápidamente hidrolizado a nivel de las microvellosidades del túbulo proximal por una dipeptidasa. Buscando una concentración efectiva del antibiótico en orina se lo combinó con Cilastatina, fármaco que inhibe la degradación del antibiótico por acción de dicha enzima en los túbulos renales, alcanzándose de esta manera concentraciones urinarias de la droga activa por encima del 70%. Es mínima la excreción biliar de la droga

(menor al 1%). La Cilastatina presenta una excreción renal similar al Imipenem, donde un 75% de la dosis es excretada en orina como droga activa mientras que el resto es metabolizada a N-acetil Cilastatina. Imipenem/Cilastatina es administrado en combinación 1:1 en dosis de 500mg por vía intravenosa cada 6 a 8 hs. Luego de la administración intravenosa, el Imipenem tiene una vida media de 1 hora. En pacientes con insuficiencia renal la vida media se incrementa de 1 a 3 hs. mientras que la vida media de la Cilastatina aumenta aproximadamente unas 13 hs., siendo necesario ajustar las dosis. La droga se elimina parcialmente por hemodiálisis.

Reacciones adversas

Además de las generales de los β -lactámicos, pueden observarse náuseas y vómitos en hasta un 20% de los pacientes y convulsiones (principalmente a dosis altas y en pacientes con lesión en SNC o insuficiencia renal). Previo a la asociación del Imipenem a Cilastatina, se comprobó en estudios con conejos, que el Imipenem tiene potencialidad nefrotóxica por un mecanismo similar al de las Cefalosporinas y que esta nefrotoxicidad podía evitarse con Cilastatina, pues esta droga compite con el antibiótico por el mecanismo renal de transporte de ácidos orgánicos, impidiendo que alcance dentro de la célula tubular concentraciones nefrotóxicas.

Interacciones

Por ser inductor de β -lactamasas, el Imipenem puede disminuir la eficacia de otros antibióticos β -lactámicos administrados simultáneamente. El Imipenem y los Aminoglucósidos se potencian frente a infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*.

Aplicaciones terapéuticas

La combinación de Imipenem con Cilastatina es eficaz en infecciones polimicrobiana severas, donde los tratamientos previos han fracasado, dada la alta resistencia microbiana. Se incluyen dentro de ellas, infecciones de las vías

urinarias, respiratorias, abdominales, tejidos blandos, piel, huesos y articulaciones. El Imipenem es más potente que las Cefalosporinas de tercera generación para infecciones provocadas por Pseudomonas.

Su uso indiscriminado como así también la aplicación del mismo sin indicación precisa, puede llevar a la rápida aparición de bacterias resistentes con la consiguiente pérdida de eficacia del antibiótico, hecho que ya ha sido reportada.

2.2.10.2.- Meropenem

Pertenece al grupo de los Carbapenemos, pero se diferencia del Imipenem en que no se administra combinado con Cilastatina ya que no es sensible a la dipeptidasa renal. Su espectro es similar al del Imipenem, siendo más activo contra algunas cepas de Pseudomonas aeruginosa resistentes al Imipenem, pero menos activo contra cocos gram positivos.

Se diferencia del Imipenem por no presentar como efecto adverso característico las convulsiones.

2.2.11.- MONOBACTAMOS

Son fármacos que presentan el mismo mecanismo de acción que el resto de los β -lactámicos y poseen un espectro antimicrobiano que se asemeja al de los Aminoglucósidos. Las bacterias gram positivas y los anaerobios son resistentes.

Los Monobactamos poseen muy buena estabilidad a la hidrólisis por β -lactamasas de gram negativos.

2.2.11.1.- Aztreonam

Es la droga patrón de los Monobactamos. Se administra por vía intramuscular o intravenosa. La biodisponibilidad luego de la aplicación intramuscular es de 100 % y su pico plasmático es alrededor de la hora. Su vida media es de 1,6 a 2,9 hs. Se elimina mediante excreción renal, así como por hemodiálisis y diálisis

peritoneal. Los sujetos alérgicos a penicilinas o cefalosporinas al parecer no reaccionan con el Aztreonam. Dentro de los efectos adversos se ha observado nefrotoxicidad, alteraciones hepáticas, flebitis, rash cutáneo y vaginitis.

Por lo general estos fármacos son empleados en aquellas infecciones intrahospitalarias graves a gram negativos en donde fracasaron los antibióticos convencionales.

2.2.12.- Inhibidores de β -lactamasas

Estos fármacos se fijan a las β -lactamasas bacterianas inactivándolas, evitando así la destrucción de los antibióticos β -lactámicos por dichas enzimas. A su vez, deben estar asociado en forma fija a otros β -lactámicos, dado que carecen de acción antimicrobiana intrínseca

2.2.12.1.- (Amoxicilina + Ácido Clavulánico, Ampicilina + Sulbactam).

Los inhibidores de las β -lactamasas tienen mayor eficacia contra las β -lactamasas codificadas por plásmidos que aquellas de tipo cromosómico.

a) Ácido Clavulánico

Es un inhibidor irreversible de las β -lactamasas elaboradas por diversos microorganismos gram positivos y negativos. Se administra en forma oral (Amoxicilina) o intravenoso (Ticarcilina), ampliando considerablemente el espectro de estos antibióticos. Por lo general estas asociaciones se realizan en aquellas infecciones nosocomiales donde el grado de resistencia microbiana es muy amplio.

b) Sulbactam

Es otro inhibidor de β -lactamasas, al igual que el Ácido Clavulánico se lo asocia a otro antibiótico β -lactámico existiendo preparados que se pueden administrar por vía oral o parenteral. La asociación Ampicilina-Sulbactam permite extender el

espectro antimicrobiano de la Ampicilina. La dosis en adultos de Ampicilina es de 1-3 gramos mientras que de Sulbactam es de 500 mg. a 1 gramo, cada 6 hs.

La farmacocinética y los efectos adversos del preparado corresponden a los de la Ampicilina. Las aplicaciones terapéuticas, al igual que el ácido Clavulánico son en aquellas infecciones donde haya producción de β -lactamasas por el microorganismo.

c) Tazobactam

Es un inhibidor de β -lactamasas que se asocia a Piperacilina; esta combinación no incrementa la acción de la Piperacilina contra Pseudomonas porque el Tazobactam es ineficaz contra las β -lactamasas de dicho microorganismo. El espectro antibacteriano de esta combinación debe equivaler al de Ticarcilina-Ácido Clavulánico.

2.2.13.- GLUCOPÉPTIDOS

Son bactericidas de espectro limitado a cocos grampositivos, aerobios y anaerobios, y algunos bacilos grampositivos. Actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular durante la división celular en un estadio previo al momento de acción de los betalactámicos, por lo que no hay resistencia cruzada ni competencia por los sitios de unión. La vancomicina también actúa alterando la permeabilidad de la membrana citoplasmática e inhibiendo la síntesis de ARN. Se absorben mal por el tracto gastrointestinal, por lo que la vía de elección es parenteral.

Se excretan en grandes cantidades por las heces. Difunden bien en los líquidos orgánicos y penetran bien en los tejidos. Aunque pueden obtenerse niveles terapéuticos en líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con meninges inflamadas, en pacientes con meninges normales la concentración en LCR es baja. Debe ajustarse su dosis en presencia de insuficiencia renal o hepática y, además, se contraindica si existen antecedentes de alergia a alguno de los compuestos de la familia.

Presentan importantes efectos adversos como flebitis, que se reduce al diluir el fármaco, raras erupciones alérgicas (dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) y fiebre.

Existe riesgo de nefrotoxicidad sólo si se asocian a otros fármacos nefrotóxicos: neutropenia (2%), trombocitopenia y eosinofilia. La ototoxicidad es poco frecuente con las concentraciones séricas habituales y su riesgo aumenta en tratamientos prolongados o cuando se la

asocia a aminoglucósidos. Ocasionalmente, produce toxicidad vestibular, aunque este efecto es raro con preparados más purificados.

2.2.13.1.- Vancomicina:

Fue descubierta en la década del 50, pero su uso estuvo restringido por sus efectos adversos y su alto costo, hasta que las infecciones por *Staphylococcus* metilino resistentes le dieron un lugar importante en la terapéutica.

Mecanismo de acción

La Vancomicina tiene una estructura complementaria a la terminación D-alanina-D-alanina del nucleótido de Park e inhiba la síntesis de la pared bacteriana al unirse a dicha terminación impidiendo que el nucleótido de Park se una al carrier que lo transporta al exterior de la bacteria.

Espectro

Es activa fundamentalmente contra bacterias gram (+). Se considera que las cepas son sensibles a una CIM < 4 µg/ml. · Cocos gram (+): *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* (incluidos los metilino resistentes); *Streptococcus pyogenes*, *pneumoniae* y *viridans*; Enterococos (no suele ser bactericida contra algunas cepas, para evitar esto se debe asociar con un Aminoglucósido).

· Bacilos gram (+): *Corynebacterium diphtheriae*. 35

- Anaerobios: Actinomyces, Clostridium (incluidos el difficile).

Existe resistencia creciente en cocos gram (+) (fundamentalmente Enterococos) y son resistentes las bacterias gram (-) y las Micobacterias.

Resistencia

Los Enterococos resistentes lo son gracias a la expresión de una enzima que modifica al nucleótido de Park al grado que no se une más a la Vancomicina (disminución de la afinidad del sitio blanco).

Propiedades farmacocinéticas

Se administra vía oral y endovenosa (EV). después de ingerida no se absorbe y se excreta con las heces. Administrada por vía EV tiene una vida media de 6 hs., una unión a proteínas de un 30%, no atraviesa la barrera hematoencefálica con meninges sanas y el 90% de la dosis se elimina por filtración glomerular; en caso de insuficiencia renal terminal la vida media llega a 7 días, como la droga no dializa, en estos casos se administra 1 vez por semana.

Efectos adversos

Los más graves son: nefrotoxicidad, ototoxicidad dosis dependiente (niveles entre 60 y 100 µg/ml), hipersensibilidad (anafilaxia, sme. de Steven Johnson), neutropenia, trombocitopenia y agranulocitopenia. También se han descrito sme. de cuello rojo (cuando se administra en bolo o en infusiones rápidas), que consiste en enrojecimiento de cara, cuello y/o torso, prurito e hipotensión (podría ser causado por la liberación de Histamina), irritación local, flebitis, escalofríos, fiebre, maculas cutáneas, tinnitus, nauseas, urticaria y rush.

Contraindicaciones y precauciones

Hipersensibilidad a la droga; precaución en insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hipoacusia, mayores de 60 años y consumo concomitante de otros nefrotóxicos.

Interacciones

Potencia su ototoxicidad con diuréticos de asa, Aminoglucósidos y Cisplatino.
Potencia su nefrotoxicidad con Aminoglucósidos, Anfotericina B y Cisplatino.

Con Warfarina aumenta el riesgo de hemorragias, con Succinilcolina aumenta el bloqueo neuromuscular y con Metformina aumenta el riesgo de acidosis láctica.

Se potencia su efecto antimicrobiano con Aminoglucósidos y Rifampicina.

Aplicaciones terapéuticas

Infecciones por Staphylococcus aureus meticilino resistente. Infecciones por Enterococos resistentes a β -lactámicos o en pacientes alérgicos a β -lactámicos. Debe administrarse en infusión EV de no más de 500 mg/hr.; la dosis es de 500 mg. cada 6 u 8 hs. o 1 gr. Cada 12 hs. La dosis debe disminuirse siempre que el clearance de creatinina sea inferior a 100 ml/min. Diarrea asociada a antibióticos (administración oral): colitis pseudomembranosa (por Clostridium difficile) y enterocolitis estafilocócica. Por vía oral la dosis es de 125 mg. cada 6 hs. durante 7 a 10 días.

2.2.14.- OTROS INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE LA PARED BACTERIANA

2.2.14.1.- FOSFOMICINA:

Mecanismo de acción

Inhibe la unión del piruvato con la N-acetil-glucosamina. Es bactericida.

Espectro

Streptococcus, Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis y gonorrhoeae, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella y Shigella.

Resistencia

No se conocen bien los mecanismos de resistencia.

Propiedades farmacocinéticas

Administración oral e intramuscular (IM). Por vía oral alcanza un pico sérico 4 a 5 veces menor que el obtenido por vía IM; vía oral solo se alcanzan niveles terapéuticos en orina. No se une a proteínas plasmáticas, se elimina por vía renal con una vida media de 2 hs. y difunde ampliamente por todos los tejidos.

Efectos adversos

Comunes como intolerancia digestiva (nauseas, diarrea o dolor abdominal), aumento de transaminasas, dismenorrea, mareos, cefaleas y reacciones de hipersensibilidad como eosinofilia, rash cutáneo, rinitis u otras raras pero más graves como angioedema o exacerbación del asma anemia aplástica, necrosis hepática o megacolon tóxico. El mayor riesgo lo constituye el contenido de sodio de los preparados inyectables: un paciente que requiere 6 gr/día de Fosfomicina recibe unos 87 mmol de sodio, equivalente a 5 gr. de sal. No presenta resistencia ni hipersensibilidad cruzada con otros antibacterianos.

Contraindicaciones y precauciones:

Hipersensibilidad a la droga; precaución en insuficiencia hepática.

Interacciones

Las sales de calcio, el Cisapride, la Eritromicina y la Metoclopramida disminuyen los niveles de Fosfomicina si se administran juntos vía oral (tomar la Fosfomicina 2 hs. antes o 4 hs. después de dichas drogas).

Aplicaciones terapéuticas

Se la considera un quimioterápico de segundo orden, pero que puede ser utilizada en pacientes en los que, por resistencia bacteriana o efectos adversos, no puedan utilizar drogas de primera línea.

2.2.14.2.- Cicloserina:

Mecanismo de acción

También llamada Oxamicina, actúa inhibiendo la síntesis del dipéptido Dalanina-D-alanina, que forma parte del nucleótido de Park.

Espectro

Es una droga bactericida de amplio espectro, que incluye Enterococos, Staphylococcus aureus, Nocardias, E. coli, Mycobacterium tuberculosis y Clamydias.

Propiedades farmacocinéticas

Administración oral, su biodisponibilidad oral es del 70% y pasa fácilmente a LCR donde alcanza niveles similares a los plasmáticos y se distribuye ampliamente en todos los tejidos. Se elimina un 60% por excreción renal y el resto por biotransformación hepática.

Efectos adversos

Los más importantes son a nivel del SNC, siendo los intentos de suicidio el más grave de todos, también se asocia a cuadros psicóticos o depresivos. También se observan hiperreflexia, paresias, neuritis óptica, convulsiones tónico clónicas, reacciones paranoicas, ausencias, catatonía, cefaleas, temblor, confusión, vértigo y otros síntomas de neurotoxicidad, lo que es potenciado por el alcohol.

Contraindicaciones

Insuficiencia renal, alcoholismo crónico, epilepsia, psicosis, hipersensibilidad a la droga.

Interacciones

La Cicloserina inhibe el metabolismo de la Fenitoina, Etionamida e Isoniazida. El alcohol incrementa el peligro de que surjan convulsiones.

Aplicaciones terapéuticas

Droga de segunda línea para el tratamiento de la TBC.

2.2.14.3.- Bacitracina:

Mecanismo de acción

Se une al transportador del nucleótido de Park e inhibe su desfosforilación, inhibiendo de esta manera el transporte del nucleótido de Park hacia el exterior de la bacteria y en consecuencia la síntesis de la pared bacteriana.

Espectro

Es bactericida de pequeño espectro que abarca cocos y bacilos gram (+) aerobios, cocos gram (-), Haemophilus influenzae y Treponema pallidum. Menos susceptibles son los géneros Actinomyces y Fusobacterium.

Propiedades farmacocinéticas

En la actualidad solo se utiliza localmente, por lo tanto solo se absorbe si hay una solución de continuidad en los epitelios.

Efectos adversos

Es un potente nefrotóxico, por vía sistémica. Por uso tópico es rara la dermatitis por contacto.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la droga.

Aplicaciones terapéuticas

Por su toxicidad se utiliza solamente para aplicación local (no usar más de 1 semana) en pomadas dermatológicas u oftálmicas. Efectivo en el tratamiento de eccemas, úlceras dérmicas infectadas, conjuntivitis supuradas y úlceras de cornea infectadas.

2.2.14.4.- Teicoplanina:

Mecanismo de acción

El mecanismo es idéntico a la Vancomicina.

Espectro

El espectro es idéntico a la Vancomicina.

Propiedades farmacocinéticas

Se administra vía intramuscular (IM), tiene una unión a proteínas del 90%, mayor penetración tisular que la Vancomicina (llega bien a riñón, pulmón, piel y hueso), no llega a LCR. Su vida media es de 90 a 160 hs. (se administra 1 vez por día) y su eliminación es bifásica, 50% por vía renal y 50% por biotransformación hepática. No dializa y no necesita ser monitoreada.

Efectos adversos

Presenta los mismos efectos adversos de la Vancomicina pero con menor incidencia, existe hipersensibilidad cruzada entre Vancomicina y Teicoplanina. De los efectos adversos típicos de la Teicoplanina el principal es la erupción cutánea (a altas dosis); también se observaron aumento transitorio de transaminasas, fosfatasa alcalina, CPK, dolor en el sitio de la inyección y broncoespasmo (raro).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la droga y embarazo; mismas precauciones que la Vancomicina.

Aplicaciones terapéuticas

Tiene las mismas indicaciones que la Vancomicina (menos las indicaciones por vía oral), se utiliza como reemplazo de la Vancomicina en pacientes ambulatorios por su posibilidad de administración intramuscular.

2.2.15.- ANTIBIOTICOS QUE INHIBEN LA SINTESIS PROTEICA

Son bacteriostáticos, salvo los aminoglucósidos, que presentan actividad bactericida.

2.2.15.1.- MACRÓLIDOS

Son antibióticos que presentan un efecto bactericida o bacteriostático según la especie, del tamaño del inóculo, de la fase de crecimiento en que se encuentren las bacterias y de la concentración que alcancen en el lugar de la infección. Su espectro abarca cocos grampositivos algunos bacilos grampositivos y anaerobios bucales.

Los estreptococos son sensibles a ellos, aunque en España existe un 20-25% de resistencias, siendo el tratamiento de elección en situaciones de alergia a penicilinas. Presentan una buena absorción intestinal, alcanzando buenas concentraciones plasmáticas. Alcanzan placenta y leche materna con facilidad.

Los macrólidos presentan unas interacciones generales cuando se administran concomitantemente con: alcaloides ergotamínicos (ergotamina y metisergida) aumentando el riesgo de ergotismo; rifabutina, que aumenta su concentración plasmática y el riesgo de uveítis; anticoagulantes cumarínicos, que ven potenciado su efecto; reboxetina; artemeter/lumefantrina; ciclosporina; digoxina; bromocriptina, y cabergolina, que también ve aumentada su concentración plasmática y, por tanto, la toxicidad.

Además, comparten los efectos secundarios que son gastrointestinales (3-27%) (dolor en epigastrio, vómitos y diarreas), hepatitis colestásica, vértigos, acúfenos e hipoacusia reversible, hipersensibilidad y urticaria en raras ocasiones (< 1%), asma y disnea, o bien confusión, alucinaciones, miedos y pesadillas (1-4%).

Existe contraindicación para el empleo de macrólidos en situaciones de hipersensibilidad a éstos, y en pacientes con insuficiencia hepatobiliar grave. Actualmente, en España se comercializan los macrólidos que se mencionan a continuación.

Entre los distintos macrólidos, la actividad es muy similar. No penetran en el líquido cefalorraquídeo. Representan una alternativa a los pacientes con alergia a penicilina. Logran altas concentraciones en el oído medio, son muy eficaces contra cocos grampositivos: estreptococos beta hemotóxico del grupo A, estafilococos sensibles a la meticilina.

a) Eritromicina

Es la más eficaz para el tratamiento de infecciones estreptocócicas en alérgicos a penicilina, y la que con mayor frecuencia presenta efectos secundarios y un mayor

número de interacciones. A las interacciones antes expuestas hay que sumarle con hipolipemiantes (atorvastatina y simvastatina), con posible aumento del riesgo de miopatía. Además, el riesgo de arritmias ventriculares aumenta si se administra con evabridina, moxifloxacino, amiodarona, pimozida o quinidina. La eritromicina aumenta la concentración plasmática y los posibles efectos tóxicos de numerosos fármacos como sildenafil, tadalafilo, vardenafilo, sirolimus, tacrolimus, teofilinas, etriptán, alfentanilo, midazolam, buspirona, zopiclona, felodipino, lecanidipino, verapamilo, zafirlukast, disopiramida, carbamazepina, valproato, loratadina, mizolastina, tolterodina, quetiapina, amprenavir, cilostazol, vimblastina, colchicina y eplenerona. Por otro lado, la concentración plasmática de eritromicina aumenta por la cimetidina, el omeprazol y ritonavir, con lo que aumenta el riesgo de toxicidad, incluyendo la hipoacusia. La concentración plasmática de ambos fármacos aumenta cuando la claritromicina se administra junto con el omeprazol.

La administración puede ser:

- Oral: en adultos: 1-2 g/día en 2-4 tomas (hasta 4 g o más/día); niños: 30-50 mg/kg/día en 2-4 tomas (hasta 100 mg/kg/día). Inyección intravenosa: en adultos y niños 15-20 mg/kg/día; hasta 4 g/día en infecciones graves.

La eritromicina cubre bien las infecciones contra estreptococos betahemolítico del grupo A y *S. pneumoniae*.

b) Roxitromicina

La administración es oral, siendo en adultos de 150 mg/12 h y en niños, 2,5-4 mg/kg/12 h.

c) Claritromicina

Es el macrólido que mejor cubre las infecciones por *H. influenzae*. Además de los efectos secundarios generales del grupo, puede provocar dispepsia, decoloración de los dientes y de la lengua, alteraciones del olfato y del gusto, estomatitis,

glositis y cefalea. Con menos frecuencia aparecen cuadros de hepatitis, artralgias y mialgias.

Además de las interacciones que comparte con los demás macrólidos, su concentración disminuye, y por tanto su efecto al administrarse concomitantemente con rifamicinas. Por otro lado, la claritromicina inhibe el metabolismo de numerosos fármacos y aumenta

los riesgos de toxicidad. Entre éstos, destacan la atorvastatina y simvastatina, evabridina, tadalafilo, teofilina, etriptán, midazolam, verapamilo, disopiramida, quinidina, repaglinida, carbamazepina, fenitoína, itraconazol; la claritromicina aumenta la concentración plasmática de: tolterodina, pimozida, efavirenz, aprepitant, colchicina, metilprednisolona y eplerenona. Además, el empleo concomitante de claritromicina y cimetidina, omeprazol, atazanvir, ritonavir o tripanavir aumenta la concentración plasmática de ambos fármacos, aumentando la toxicidad de ambos. La claritromicina reduce la absorción de zidovudina.

Las vías de administración son:

- Oral: 250 mg/12 h (hasta 500 mg/12 h). Según el peso, en niños de menos de 8 kg: 7,5 mg/kg 2 veces al día; de 8 a 11 kg (1-2 años): 62,5 mg 2 veces al día; de 12 a 19 kg (3-6 años): 125 mg 2 veces al día; de 20 a 29 kg (7-9 años): 187,5 mg 2 veces al día; de 30 a 40 kg (10-12 años): 250 mg 2 veces al día.
- En perfusión intravenosa: 500 mg 2 veces al día. En niños no se ha establecido su eficacia y seguridad.

d) Azitromicina

Es especialmente activa frente a *H. influenzae* y *H. parainfluenzae*. En cuanto a las interacciones, la azitromicina aumenta la concentración plasmática de teofilina, mientras que el empleo concomitante con ritonavir aumenta las concentraciones tanto de azitromicina como de ritonavir. Al igual que otros macrólidos, su absorción es reducida por los antiácidos.

La administración es oral. En adultos es de 500 mg/día durante 3 días o 500 mg el primer día y 250 mg/día los 4 siguientes. En niños, según el peso: de 36 a 45 kg: 400 mg/día en una dosis durante 3 días o 400 mg el primer día y 200 mg/día los 4 siguientes; de 26 a 35 kg de peso: 300 mg/día en una dosis durante 3 días o 300 mg el primer día y 150 mg/día los 4 siguientes; de 15 a 25 kg: 200 mg/día en una dosis durante 3 días o 200 mg el primer día y 100 mg/día los 4 siguientes; de menos de 15 kg: 10 mg/kg/día en una dosis durante 3 días o 10 mg/kg el primer día y 5 mg/kg/día los 4 siguientes.

e) Espiramicina

Es un antibiótico muy empleado en odontología e inhibe la absorción de levodopa y carbidopa. Se administra por vía oral, en adultos:

1-2 g/día (hasta 3-4 g/día), fraccionados en 2-4 tomas, y niños: 0,5-2 g/día, fraccionados en 2-3 tomas.

Existe una asociación farmacológica con metronidazol, que aumenta el espectro bacteriano frente a anaerobios, compartiendo los efectos secundarios, las interacciones y las contraindicaciones de ambos antibióticos. Se administra por vía oral, en adultos y > 15 años:

3-4,5 MUI/500-750 mg, repartidos en 2 o 3 tomas/día, y niños 10-15 años: 2,25 MUI/375 mg, y de 5-10 años: 1,5 MUI/250 mg.

f) Josamicina

Se administra por vía oral, siendo las dosis en adultos de 0,5-1 g/12 h y en niños de 15-25 mg/kg/12 h.

g) Midecamicina:

Se administra por vía oral, no se recomienda en neonatos, y con dosis de 600 mg/12 h (hasta 900 mg/12 h o 600 mg/8 h) en adultos y en niños de más de 35 kg. En niños menores de 35 kg:

35-50 mg/kg/día en 2-3 tomas.

h) Telitromicina

Es el más moderno de los macrólidos y es muy activo frente al estreptococos beta hemolítico. Comparte efectos secundarios con el resto de los macrólidos y puede provocar eosinofilia, visión borrosa, diplopía, pérdida de conocimiento, erupción, urticaria, prurito, eritema multiforme, arritmias, hipotensión, colitis asociada a los antibióticos, hepatotoxicidad grave, pancreatitis, alteraciones olfativas y calambres musculares. Se administra por vía oral en mayores de 12 años a dosis de 800 mg 1 vez al día.

La telitromicina está contraindicada en pacientes con prolongación del intervalo QT.

2.2.15.2.- AMINOGLUCÓSIDOS

Constituyen un grupo antibiótico bactericida con acción sobre enterobacterias y bacilos gramnegativos aerobios (Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter), que con frecuencia presentan resistencias a otros antibióticos. La asociación con antimicrobianos que actúan sobre la pared bacteriana como los glucopéptidos y los betalactámicos muestra una actividad sinérgica frente a diversos microorganismos (Enterococcus faecalis, E. faecium, estreptococos del grupo viridans, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, S. epidermidis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa, Serratia marcescens y Listeria monocytogenes). Son activos frente a S. aureus sensible a meticilina, pero no frente a la mayoría de cepas resistentes a meticilina. No tienen actividad frente a neumococos ni sobre bacterias anaerobias.

Son bactericidas en condiciones de aerobiosis, ya que actúan a nivel intracelular, inhibiendo la síntesis de proteínas, alterando la membrana plasmática, el metabolismo y la respiración celular. Ya que el efecto ocurre intracelularmente y la difusión intracelular del fármaco se produce por procesos activos dependientes de energía, no se llevan a cabo en situaciones anaerobias.

No se absorben por el tracto gastrointestinal, de manera que hay que administrarlos por vía parenteral. Por vía intramuscular se absorben totalmente, y se obtiene la concentración máxima sérica entre 30 y 90 minutos. Vía intravenosa se recomienda administrarlos mediante perfusión lenta durante 15-30 minutos, y si la dosis es elevada (caso de monodosis), el tiempo de perfusión se debe incrementar hasta 30-60 minutos para evitar la aparición de bloqueo neuromuscular. Todos los aminoglucósidos se excretan por filtración glomerular sin alteración metabólica previa. Los aminoglucósidos son cocleo y vestibulotóxicos que ven su efecto ototóxico potenciado por el ácido etacrínico y los diuréticos de asa. La ototoxicidad se produce por daño de las células ciliadas externas y de las células ciliadas de las crestas ampulares, tanto en administración sistémica como tópica. La prevalencia de ototoxicidad varía de un 5 a un 25% de los tratamientos.

Todos los aminoglucósidos, excepto la espectinomicina, comparten una capacidad potencial para provocar toxicidad renal por lesión tubular (5-25%). Además, en raras ocasiones producen bloqueo neuromuscular, que suele ser grave y se manifiesta como debilidad de la musculatura respiratoria, parálisis flácida y midriasis, reacciones de hipersensibilidad con raras reacciones anafilácticas, alteraciones gastrointestinales y síndromes de malabsorción en tratamientos prolongados y efecto teratógeno sobre el riñón y los oídos, quedando su uso en embarazadas para infecciones graves que no responden a otros antibióticos.

Presentan interacción farmacológica con fármacos nefrotóxicos (metoxifluorano, anfotericina B, vancomicina, cisplatino, ciclosporina, cefaloridina) al potenciar el efecto nefrotóxico, fármacos ototóxicos (ácido etacrínico y diuréticos de asa) y potenciar la hipoacusia y con los bloqueantes musculares.

La resistencia bacteriana a los aminoglucósidos no es frecuente. Hay que destacar el sinergismo con las penicilinas, por ejemplo: ampicilina más gentamicina.

a) Estreptomicina

Limitado al tratamiento de la tuberculosis.

b) Neomicina

Su administración por vía oral reduce la producción de vitamina K por las bacterias intestinales y, por tanto, incrementa la actividad de los anticoagulantes orales. Actualmente, su empleo es por vía tópica y existen presentaciones que la asocian con corticoides tópicos (triamcinolona, hidrocortisona, fluorometolona), con otros antibióticos tópicos (bacitracina y polimixina B) o incluso con antifúngicos (miconazol) para un uso cutáneo (2-3 aplicaciones/día). Además, se utilizan tópicamente en tratamientos nasales asociados a vasoconstrictores (efedrina), corticoides (hidrocortisona, fluocinolona) y antihistamínicos (clorfenamina). Su aplicación tópica bucofaríngea es útil asociada a otros antibióticos (bacitracina), anestésicos tópicos (benzocaína) y corticoides (hidrocortisona)

c) Kanamicina

Su administración por vía oral reduce la producción de vitamina K por

parte de bacterias intestinales e incrementan la actividad de anticoagulantes orales. Se administra por vía intramuscular en adultos y niños

a 7,5 mg/kg/12 h. Intravenosa, dosis hasta 1,5 mg/kg, en infusión lenta, sólo para conseguir nivel sanguíneo terapéutico inmediato o cuando por vía intramuscular no sea posible, con un máximo 15 mg/kg/día.

En aerosol: inhalación de solución con 250 mg, 2-4 veces/día. En irrigación: solución de 0,25% en cavidades de abscesos. Vía tópica nasal, asociado a efedrina, antibióticos y corticoides: 1 nebulización en cada fosa 2-4 veces al día o

2-3 gotas nasales cada 6-12 horas. Vía tópica cutánea, asociado a corticoides y anestésicos, 1-2 aplicaciones día.

d) Gentamicina

Contraindicada en la miastenia gravis. Se puede administrar intramuscular o intravenosa en adultos: 1-5 mg/kg/8 h y reducir en cuanto sea posible a 3 mg/kg/día; en neonatos y prematuros: 2,5 mg/kg/12-24 h; y en niños mayores de 1 semana: 2-2,5 mg/kg/8 h. También se puede por vía tópica cutánea asociada a corticoides (betametasona, triamcinolona) 2-3 aplicaciones diarias o en colirios asociados o no a corticoides (dexametasona, fluorometolona, flupamesona).

e) Amikacina

Se administra por vía intramuscular o intravenosa a dosis de: adultos y niños: 5 mg/kg/8 h o 7,5 mg/kg/12 h. Prematuros o neonatos:

10 mg/kg y luego 7,5 mg/12 h; duración: 7-10 días; dosis máximo 1,5 g/día. Se debe suspender el tratamiento a los 3-5 días en caso de no obtener respuesta clínica favorable.

f) Tobramicina

Se administra por vía intravenosa o intramuscular, a dosis de:

- Adultos: 3 mg/kg/24 h o 1 mg/kg/8 h máximo 5 mg/kg/día; niños > 1 semana: 2-2,5 mg/kg/8 h; prematuros y recién nacidos: si la administración es por inhalación, 2 mg/kg/12 h.
- Adultos y niños > 6 años: 300 mg/12 h, 28 días; repetir tras 28 días de descanso, continuar de forma cíclica. En el caso de colirio, se puede administrar solo o con corticoides (dexametasona) 1-2 gotas/6 horas.

2.2.15.3.- TETRACICLINAS

Son bacteriostáticos o bactericidas si se emplean a altas dosis, y son inhibidores de la síntesis proteica a nivel del ribosoma. Presentan un amplio espectro, aunque han sufrido un incremento en la aparición de resistencias bacterianas con un decremento en su uso. Actualmente, son el tratamiento de elección para las infecciones causadas por Clamidas, Rickettsias, Micoplasmas, Leptospiras, Brucela y la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Su alta efectividad frente a anaerobios, estreptococos orales y *Haemophilus influenzae* justifican su empleo en infecciones respiratorias y la enfermedad periodontal destructiva (refractaria), siendo una alternativa a la eritromicina en pacientes alérgicos a penicilinas.

Aunque las resistencias bacterianas a las tetraciclinas son de aparición lenta, el uso de vía tópica las acelera. Generalmente, todas las tetraciclinas se absorben en el tracto gastrointestinal, fundamentalmente a nivel del estómago e intestino delgado superior. Se distribuyen ampliamente en los tejidos, se metabolizan en el hígado y se excretan por bilis y orina, acumulándose en la insuficiencia renal, excepto la doxiciclina.

Las tetraciclinas presentan unos efectos adversos comunes entre los que destacan las molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, disfagia e irritación esofágica), hepatotoxicidad e incluso pancreatitis, trastornos hemáticos, tinción dental, reacciones de hipersensibilidad (rash, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, angioedema y anafilaxia), pericarditis e incluso hipertensión intracraneal benigna que cursa con cefalea y trastornos visuales y cuya aparición obliga a suspender el tratamiento

Su empleo está contraindicado en menores de 12 años, embarazadas o durante la lactancia debido al depósito en los huesos y dientes durante la fase de crecimiento, que determina una tinción y, a veces, hipoplasia dental. Además, se deben ajustar las dosis en la insuficiencia renal y hepática.

El conjunto de tetraciclinas presenta interacciones farmacológicas variadas, siendo su absorción disminuida por el caolín, el quinapril, el renelato de estroncio, el calcio y los antiácidos (ranitidina, bismuto, sucralfato). La administración

concomitante con hierro o zinc disminuye la absorción, que es competitiva para ambos principios. No deben administrarse con ergotamina y metisergida, ya que aumentan el riesgo de ergotismo, ni con cumarínicos, fenindiona, atovacuna, metotrexato, estrógenos o retinoides. El empleo junto con retinoides aumenta el riesgo de hipertensión intracraneal benigna.

Deben evitarse en paciente con lupus eritematoso sistémico o que estén en tratamiento con retinoides orales y no se debe ingerir de forma conjunta con leche, ya que se inactivan.

a) Doxiciclina

Además de los efectos secundarios generales del grupo, puede provocar anorexia, rubefacción y acúfenos. Su metabolismo es inducido por carbamazepina, fenitoína, primidona y los barbitúricos, reduciendo su

efecto. Por otro lado, la ciclosporina posiblemente aumenta la concentración plasmática de la doxiciclina. Está contraindicada en pacientes

afectos de porfiria. Se administra por vía oral o en inyección intravenosa: en adultos y adolescentes mayores de 16 años: inicialmente dosis de 100 mg/12 h el primer día; y mantenimiento 100-200 mg/día, hasta 1-2 días tras la desaparición de los síntomas. En los niños de menos de 45 kg, la dosis inicial es de 4 mg/kg, en dosis única o dividida en dos iguales/12 h, y mantenimiento: 2-4 mg/kg/día en 1-2 dosis. Existen preparados orales con enzimas que mejoran el efecto, como serían:

- Doxiciclina/lisozima: adultos: 100/200 mg/12 h el primer día, siguiendo con 100/200 mg/24 h. En casos graves, se mantiene el tratamiento con esa dosis inicial.

- Doxiciclina/tripsina/quimiotripsina: 100 mg/375 U FIP/2.700 U FIP o

100 mg/25.000 U USP/25.000 U USP. La posología se expresa en función del componente doxiciclina. En los adultos: 200 mg el primer día, continuando con 100

mg/24 h. Infección grave: 100 mg/12 h, durante todo el tratamiento. En los niños (100 mg/375 U FIP/2.700 U FIP): infección leve: 4 mg/kg el primer día, continuando con 2 mg/kg/24 h; grave: 4 mg /kg/24 h, durante todo el tratamiento.

Su uso principal es el tratamiento de la neumonía, la enfermedad de Lyme, el acné, la enfermedad periodontal y la malaria.

b) Minociclina

Al igual que la doxiciclina, puede provocar anorexia, mareos, acúfenos y vértigo. También puede desencadenar una insuficiencia renal aguda, lupus eritematoso sistémico y cambio de coloración de la conjuntiva, lágrimas y sudor. Su empleo está contraindicado en pacientes afectos de lupus eritematoso sistémico. Se administra por vía oral y su absorción es reducida por productos lácteos, a dosis: adultos:

200 mg y luego 100 mg/12 h; dosis máxima 400 mg. Niños mayores de 8 años: 4 mg/kg y luego 2 mg/kg/12 h

c) Oxitetraciclina

Puede desencadenar o exacerbar la insuficiencia renal, y están contraindicados en pacientes con ésta. Se administra por vía oral y su absorción se reduce por los lácteos, a dosis de: adultos: infección leve:

250 mg/6h o 500 mg/12h; grave: 500 mg/6 h. Niños > 8 años: 25-50 mg/kg/día, dividido en cuatro dosis.

2.2.15.4.- FENICOLES (cloranfenicol)

Son bacteriostáticos de amplio espectro, activos frente a grampositivos y gramnegativos, incluyendo anaerobios frente a los cuales son probablemente los antibióticos más eficaces, Clamidias y Rickettsias.

Además, presentan actividad bactericida frente a *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. Por otro lado, *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas* han desarrollado grandes resistencias.

a) Cloranfenicol

Principal fármaco del grupo y único comercializado, puede provocar diversos efectos adversos, entre los que destaca el síndrome gris del recién nacido (letargia, distensión abdominal, hipotensión, cianosis, distrés respiratorio del recién nacido, shock y muerte), que se produce por acumulación masiva del fármaco relacionado al déficit de metabolización hepática. Además, puede provocar depresión medular ósea, que obliga a realizar hemogramas seriados semanales y que puede ser precoz, reversible y dependiente

de la dosis, o bien tardía (incluso semanas o meses después), irreversible, habitualmente fatal y relacionada con la idiosincrasia del paciente. La mielodepresión precoz obliga a suspender el tratamiento y es más frecuente que la tardía, que únicamente ocurre en 1 de cada 25.000-40.000 pacientes. Otros efectos secundarios pueden acontecer durante el tratamiento, como la neuritis óptica, hipoacusia en la administración tópica ótica, hemoglobinuria nocturna, raras reacciones de hipersensibilidad, trastornos digestivos y déficit de la vitamina K por disbacteriosis intestinal.

El cloranfenicol produce como efecto secundario más grave la depresión de la médula ósea. No se debe administrar conjuntamente con fenitoína, dicumarol, ciclofosfamida y fenobarbital, ya que inhibe el metabolismo y puede producir el «síndrome gris».

El cloranfenicol está contraindicado en el embarazo, lactancia y laporfiria. Además presenta interacciones farmacológicas variadas, potenciando los efectos de los macrólidos, clindamicina, cumarínicos, sulfonilureas, fenitoína, ciclosporina y tacrolimus, mientras que disminuye la concentración plasmática de hidroxibalamina.

La rifampicina, los barbitúricos y la primidona inducen el metabolismo de cloranfenicol y reducen su concentración plasmática. El uso concomitante con clozapina aumenta el riesgo de agranulocitosis. Se administran por vía oral, inyección intravenosa o en perfusión. Las dosis son en adultos de 50 mg/kg/día repartidos en 4 tomas (excepcionalmente, se puede duplicar la dosis), y en niños, de 50-100 mg/kg/día repartidos en varias tomas (las dosis altas se reducirán cuanto antes); neonatos menores de 2 semanas: 25 mg/kg/día (repartidas en 4 tomas); lactantes de 2 semanas-1 año: 50 mg/kg/día (repartidos en 4 tomas). Se deben monitorizar las concentraciones plasmáticas de los neonatos y de los menores de 4 años, de los ancianos y de aquellos con insuficiencia hepática. La concentración plasmática máxima recomendada (aproximadamente 1 h después de la inyección o perfusión intravenosas) de 15-25 mg/l; la concentración previa a la dosificación («pico») no debe exceder de 15 mg/l. Además, existe para uso tópico en pomadas, lociones, colirios y polvos, asociados o no a corticoides.

2.2.15.5.- LINCOSAMIDAS

Son bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteínas y se unen a la subunidad 50s de los ribosomas, al igual que macrólidos y cloranfenicol. Presenta un espectro de acción similar a los macrólidos, siendo activas frente a cocos grampositivos, algunos bacilos grampositivos y anaerobios (bacteroides). Por otro lado, son activos frente a micoplasmas y plasmodios.

Presentan una buena absorción oral, su distribución es mala en LCR si atraviesa placenta y se excreta por vía biliar. Presenta infrecuentes reacciones adversas, entre las que destacan las alteraciones locales e hipotensión tras su administración parenteral, reacciones alérgicas cutáneas con fiebre, eritema multiforme y reacciones anafilactoides, alteraciones hematológicas (neutropenia, trombopenia y agranulocitosis), bloqueo neuromuscular, elevación de transaminasas, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor

abdominal y colitis pseudomembranosa que puede producirse en hasta el 10% de los pacientes).

Las lincosamidas son antagonistas de los macrólidos, de la neostigmina y la piridostigmina. Reducen el efecto anticonceptivo de los estrógenos y potencian los efectos de los miorrelajantes no despolarizantes y del suxametonio.

Están contraindicadas en antecedentes de hipersensibilidad a lincomicina o clindamicina, en recién nacidos e insuficiencia renal aguda.

a) Lincomicina

- Intramuscular: adultos 600 mg/12-24 h. Niños > 1 mes: 10 mg/kg/12-24 h.
- Infusión intravenosa: adultos 600 mg/8-12 h. Niños > 1 mes: 10-20 mg/kg/día, dividido en 3 dosis, administrado cada 8-12 h. Con riesgo vital se ha administrado hasta 8 g/día.
- Oral: adultos 500 mg/6-8 h. Niños: 10-20 mg/kg/8 h.

b) Clindamicina

- Oral: adultos 150-450 mg/6 h; niños mayores de 1 mes: 8-25/kg/día en 3-4 dosis.
- Vía intramuscular profunda o en perfusión: 0,6-2,7 g/día (en 2-4 administraciones) y hasta 4,8 g/día.
- Vía intravenosa: a dosis única de 600 mg y no deben exceder de 1,2 g. En niños < 1 mes: 15-40 mg/kg/día, en 3-4 administraciones. Sobre todo, para infecciones causadas por bacterias anaerobias susceptibles. La clindamicina puede originar colitis pseudomembranosa, causada por *C. difficile*.

2.2.15.6.- ÁCIDO FUCSÍDICO

Es bacteriostático frente a estafilococos resistentes a la penicilina. Su empleo está contraindicado en situaciones de hipersensibilidad y se deben extremar precauciones en la administración con ritonavir, ya que la concentración plasmática de los dos fármacos puede aumentar. Con atorvastatina y simvastatina aumenta el riesgo de miopatía, y con los anticonceptivos hormonales orales se puede reducir su efecto.

El ácido fucsídico puede presentar efectos secundarios, entre los que destacan náuseas, vómitos, ictericia reversible, reacciones de hipersensibilidad, insuficiencia renal aguda y trastornos hemáticos.

Se administra por vía oral, siendo la dosis en adultos de 500 o 1.000 mg/8 h en infecciones graves o 250 mg/12 h en infecciones cutáneas. En niños, 250 mg/6-8 h. También puede aplicarse en cremas, asociadas o no a corticoides, pomadas y gel oftálmico.

a) Linezolid

Es activo frente a las grampositivos, incluidos SARM y el enterococo resistente a vancomicina.

Su administración puede provocar alteraciones hematopoyéticas que afectan a las tres series y requieren control analítico seriado o hipertensión arterial.

Presenta interacciones con inhibidor de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, triptanos, antidepresivos tricíclicos, simpaticomiméticos, dopaminérgicos, buspirona, petidina, y posiblemente otros opioides, alterando su metabolismo.

Además, la administración con la ingesta de quesos curados, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de soja fermentados aumenta el riesgo de hipertensión arterial.

Contraindicado en pacientes afectos de feocromocitoma, tumor carcinoide, tirotoxicosis, depresión bipolar, esquizofrenia y estados de confusión aguda. También se debe evitar en insuficiencia hepática y renal, y en embarazo por riesgo de hipertensión arterial. Se administra por vía oral en adultos y niños mayores de 12 años a dosis de 600 mg/12 h, y no está autorizado su empleo en menores de 12 años. En perfusión intravenosa de 30-120 minutos, se administra a dosis de 600 mg/12 h.

2.2.16.- ANTIBIOTICOS QUE ALTERAN LA SINTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS

2.2.16.1.- QUINOLONAS

Constituyen un grupo de antibióticos bactericidas muy eficaces en el área ORL, con mecanismo de acción complejo, ya que actúan inhibiendo algunas topoisomerasas en la cadena de replicación y transcripción del ADN cromosómico bacteriano.

Quinolonas:

- No fluoradas o de primera generación: sólo utilizadas en infecciones urinarias.

- Ácido nalidíxico.
- Ácido pipemídico.

• Fluoradas:

- Segunda generación: ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino.
- Tercera generación: levofloxacino.
- Cuarta generación: moxifloxacino.

Se absorben bien tras administración oral, siendo sus niveles séricos similares tras la administración parenteral u oral. Varias se eliminan mayoritariamente por vía

renal (ácido pipemídico, ofloxacino, levofloxacino), otras por vías no renales (moxifloxacino) y otras por ambas vías (norfloxacino, ciprofloxacino). Dependiendo del porcentaje de eliminación renal de cada compuesto debe o no ajustarse la dosis en caso de insuficiencia renal.

Presentan unas interacciones farmacológicas comunes. Entre ellas destacan la reducción en su absorción y, por tanto, la reducción de su concentración sérica, hasta en un 90%, cuando son ingeridas entre 2 y 4 horas después de los cationes de calcio, aluminio, magnesio, hierro o zinc contenidos en los antiácidos, suplementos nutricionales, suplementos minerales o multivitamínicos o sucralfato. El uso concomitante con warfarina puede causar hemorragias. Con los antiinflamatorios no esteroideos aumenta el riesgo de convulsiones y de estimulación del sistema nervioso central. Con los antidiabéticos orales e insulina pueden provocar hipoglucemia e/o hiperglucemia. Y con la ciclosporina aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. Además, las quinolonas aumentan los niveles séricos de cafeína, ciclosporina, teofilina y zolmitriptan, mientras que reducen el efecto anticonceptivo de los estrógenos.

Los efectos adversos no son infrecuentes, y los más característicos son el retraso del crecimiento esquelético, molestias gastrointestinales que padecen un 3-17% de los pacientes (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal), alteración del sistema nervioso central en hasta el 10% de los pacientes y caracterizada por cefalea, anorexia, vértigo, mareos, somnolencia, confusión, insomnio, fatiga, parestesias, hipoestusias, agitación y temblores. Pueden presentarse exantemas, reacciones de fotosensibilidad, prurito, síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, fiebre, urticaria, angioedema, artralgias, mialgias, anafilaxia, eosinofilia, leucopenia, trombopenia, anemia hemolítica, insuficiencia renal, nefritis intersticial, disfunción hepática incluyendo, hepatitis e ictericia colestásica, alargamiento del intervalo QT en el electrocardiograma que puede ocasionar arritmias ventriculares fatales, lesión tendinosa incluida la rotura que se ha notificado raramente pudiendo suceder incluso a las 48 h de iniciar el tratamiento y que ocurre con mayor probabilidad en ancianos, en el uso concomitante de

corticoesteroides. Ante la aparición de esta lesión tendinosa, debe suspenderse el tratamiento.

Los efectos secundarios potencialmente graves contraindican el uso de quinolonas en niños, embarazadas y lactancia por su acción sobre el cartílago de conjunción, en situaciones de hipersensibilidad a quinolonas y en pacientes con antecedentes de lesiones tendinosas relacionadas con el uso de quinolonas. Además, se debe suspender el fármaco si ocurren reacciones psiquiátricas, neurológicas o de hipersensibilidad.

2.2.16.2.- SEGUNDA GENERACIÓN

Incorporan un átomo de flúor en la posición 6 y mejoran su espectro de acción. Presentan mayor actividad frente a gramnegativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*, y son activas frente a algunos patógenos atípicos, pero tienen una actividad moderada frente a grampositivos, y prácticamente nula frente a anaerobios. Sus concentraciones en suero y muchos tejidos son bajas, y su uso es muy limitado en infecciones sistémicas.

a) Ciprofloxacino

El ciprofloxacino es la quinolona más activa frente a *Pseudomonas*, enterococo y neumococo. Por otro lado, su absorción se inhibe por los productos lácteos.

Es la quinolona más potente frente a gramnegativos. Por otro lado, presenta interacciones farmacológicas con duloxetina y fenitoína (siendo preciso evitar el uso concomitante), probenecid (que inhibe su excreción), teofilinas (que aumentan sus concentraciones plasmáticas), y metotrexato (que ve reducida su excreción). Puede presentar efectos secundarios como flatulencia, disfagia, pancreatitis, taquicardia, hipotensión, edema, sofocos, sudoración, trastornos del movimiento, acúfenos, vasculitis, tenosinovitis, eritema nudoso, ampollas hemorrágicas, petequias, hiperglucemia, dolor y flebitis en el lugar de inyección. Su dosificación debe ajustarse en la insuficiencia renal. Puede administrarse por vía oral a dosis

de 250-750 mg/12 horas, por perfusión intravenosa (durante 30-60 min; 400 mg durante 60 min) a dosis de 200-400 mg/12 horas y por vía tópica en colirio asociado o no a corticoides (fluocinolona): 4-6 gotas/8 horas.

b) Ofloxacino

Puede administrarse por vía oral (200-400 mg/día), perfusión intravenosa (durante al menos 30 minutos para cada 200 mg). También puede aplicarse de forma tópica en colirio (2-3 gotas/8 horas).

2.2.16.3.- TERCERA GENERACIÓN

Actualmente no se comercializan en Ecuador, salvo levofloxacino, y tienen unas propiedades que, comparándolas con las previas, presentan ventajas significativas, por tener un amplio espectro con marcada actividad frente a grampositivos y gramnegativos, incluyendo anaerobios y patógenos intracelulares.

El incremento de la actividad frente a las bacterias grampositivas constituye un significativo avance terapéutico de las quinolonas de tercera generación.

a) Levofloxacino

Es más activo que el resto del grupo frente a grampositivos y presenta una buena actividad frente a anaerobios. Presenta un pico sérico lo suficientemente alto como para obtener un buen índice terapéutico sistémico. Se administra por vía oral 250-500 mg/día o bien en perfusión (500 mg durante al menos 60 min) 1 o 2 veces al día.

2.2.16.4.- CUARTA GENERACIÓN

a) Moxifloxacino

Mejora la actividad frente a grampositivos y presenta una buena actividad frente a anaerobios. También es el más activo de todas las quinolonas frente a

neumococo. El empleo con amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, eritromicina, sotalol, pentamidina, haloperidol, febituazina, pimozida, sertindol y antidepresivos tricíclicos aumenta el riesgo de alteraciones del electrocardiograma, por lo que se recomienda evitar su asociación. La olanzapina ve aumentada su concentración sérica al administrarse concomitantemente con moxifloxacino. Se administra por vía oral 400 mg/24 horas.

b) Metronidazol

Posee una gran actividad frente a las anaerobios, en especial *Bacteroides fragilis* y protozoos.

La toma simultánea con alcohol provoca reacción de tipo disulfiram. Está contraindicado en el embarazo y la porfiria, recomendándose vigilancia clínica cuando el tratamiento excede los 10 días de duración, por riesgo de neuropatía periférica, crisis epileptiformes transitorias y leucopenia.

Los efectos secundarios más frecuentes son los trastornos gastrointestinales, disgeusia, mucositis oral o la anorexia. Muy raramente causa hepatitis, ictericia, pancreatitis, somnolencia, mareos, cefalea, ataxia, alteraciones psicóticas, oscurecimiento de la orina, trombopenia, pancitopenia, mialgias, artralgias, alteraciones visuales, erupción, prurito y eritema multiforme.

Se puede administrar por vía oral: inicialmente 800 mg y luego 400 mg/8 h, o bien 500 mg/8 h durante 7 días. En niños se emplea cada 8 h durante 3 días y luego cada 12 h; se administran 125 mg hasta 1 año de edad, 250 mg entre 1 y 5 años de edad y 500 mg entre los 5 y 10 años de edad, considerándose dosis de adulto a partir de los 10 años. En perfusión intravenosa durante 20 minutos se emplean dosis de 500 mg/8 h, y en niños 7,5 mg/kg/8 h. Además, puede emplearse por vía rectal en dosis de 1 g/8 h durante 3 días, y posteriormente 1 g/12 h. En situación de profilaxis quirúrgica se emplea por vía oral una dosis de 400-500 mg 2 horas antes de la cirugía, y en niños, 7,5 mg/kg 2 h antes de la cirugía. En los

procedimientos de alto riesgo se puede administrar hasta 3 dosis separadas por 8 horas

2.2.17.- ANTIBIOTICOS QUE INTERFIEREN LAS VIAS METABOLICAS

2.2.17.1.- SULFAMIDAS

Son bacteriostáticos mediante la inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos bacterianos. Actúan sinérgicamente con pirimetamina y trimetoprima contra bacterias y algunos protozoos. El espectro de acción es amplio y abarca una gran variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos, aunque en la actualidad existen grandes resistencias, siendo las más características las de *Moraxella catarrhalis* (90%), *H. influenzae* (20-30%), *S. pneumoniae* (30-50%) o *S. aureus* (1 o 5-15% en cepas sensibles y resistentes a metililina, respectivamente).

Se absorben bien por vía oral y se distribuyen por todo el organismo, alcanzando concentraciones cercanas al 80% de los niveles séricos en el líquido sinovial, LCR, pleural o peritoneal. Se eliminan principalmente por la orina, en parte sin metabolizar.

Presenta efectos secundarios muy frecuentes, y destacan las reacciones de hipersensibilidad (exantema, fiebre, anafilaxia, eritema multiforme, dermatitis necrosante, síndrome de Stevens-Johnson), alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y trastornos hepáticos raros), alteraciones hematológicas como anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y anemia megaloblástica, por su acción antifólica y cálculos ureterales.

El empleo de sulfamidas está contraindicado en el último trimestre de embarazo, ya que pueden desencadenar kernicterus. No se recomiendan durante la lactancia ni en los primeros meses de vida.

Las sulfamidas potencian el efecto de los anticoagulantes y antidiabéticos orales, metotrexato, diuréticos tiazídicos, uricosúricos, indometacina, fenilbutazona y tiopental. Por otro lado, el empleo de salicilatos y probenecid potencia el efecto de las sulfamidas, mientras que el aminobenzoato potásico inhibe sus efectos. El uso concomitante con prilocaína aumenta el riesgo de metahemoglobinemia, con metenamina aumenta el riesgo de cristaluria, con pirimetamina aumenta el efecto antifolato, con clozapina aumenta el riesgo de agranulocitosis y con ciclosporina aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.

Por último, las sulfamidas reducen el efecto anticonceptivo de los estrógenos (riesgo probablemente bajo).

Todas las sulfamidas tienen reacciones cruzadas alérgicas entre ellas y sus derivados, como los diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica, tiazidas, furosemida y otros agentes cumarínicos.

2.2.17.2.- Sulfadiazina

Se puede administrar por vía tópica, en aerosoles (pulverizar 1-3 veces/día) y en crema (1 aplicación 1-2 veces/día, y en heridas muy contaminadas 1 aplicación/4-6 h) o vía oral, siempre en ayunas, siendo la dosis de adultos inicialmente 2-4 g seguidos de 0,5-1 g/6 h. En niños, la dosis oral inicial es de 75 mg/kg seguidos de 37,5 mg/kg/6 h.

2.2.17.3.- Cotrimoxazol (combinación de sulfametoxazol con trimetoprima)

La trimetoprima inhibe las enzimas de síntesis de ácido fólico bloqueando su síntesis, y potencia así la acción de sulfamidas.

Mejora la sensibilidad de las sulfamidas añadiendo la actividad bacteriostática de la trimetoprima. Su espectro incluye además *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *K. pneumoniae*, entre otros. Aunque presentan amplio espectro de acción, algunos países recomiendan su uso como fármaco de elección en la neumonía por *Pneumocystis carinii*, la toxoplasmosis y la

nocardiasis. Hoy sólo se plantea su uso en las exacerbaciones de la bronquitis crónica y en las infecciones urinarias. Sólo debe emplearse en cuadros otorrinolaringológicos cuando haya buenas razones para preferirlas.

Su empleo también puede desencadenar glositis, estomatitis, anorexia, pancreatitis, colitis asociada a los antibióticos, miocarditis, tos, disnea, infiltrados pulmonares, meningitis aséptica, depresión, convulsiones, neuropatía periférica, ataxia, acúfenos, vértigo, alucinaciones, hipoglucemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, hiperpotasemia, hiponatremia, nefritis intersticial, artralgia, mialgia, vasculitis y lupus eritematoso Sistémico. Está contraindicado en las porfirias. Se administra por vía oral (480 mg de cotrimoxazol corresponden a 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprima), siendo la dosis de adultos de 960 mg/12 h y la de niños de 6 semanas a 5 meses 120 mg; niños de 6 meses a 5 años 240 mg; niños de 6 a 12 años 480 mg. También puede administrarse en perfusión 960 mg/12 h, que se aumentan a 1,44 g/12 h si la infección es grave; niños 36 mg/kg/día repartidos en dos administraciones.

2.2.18.- ANTIBIOTICOS QUE ALTERAN LA MEMBRANA CITOPLASMICA

2.2.18.1.- POLIMIXINAS

Son detergentes al interactuar con los fosfolípidos de membrana y presentan su acción frente a gramnegativos.

Pueden provocar nefrotoxicidad dependiente de la dosis (prevalencia del 20%), neurotoxicidad (parestesias, vértigo, mareo, ataxia, somnolencia, confusión), bloqueo respiratorio reversible con sales de calcio y dolor bucal, tos y broncoespasmo en los tratamientos inhalados. No presentan contraindicaciones formales,

pero su empleo junto a aminoglucósidos, capreomicina, anfotericina y ciclosporina aumentan el riesgo de nefrotoxicidad, mientras que administrados junto a

teicoplanina, vancomicina y derivados platinados aumenta el riesgo de nefro y ototoxicidad. El

riesgo de ototoxicidad también aumenta al administrarse con diuréticos de asa. La polimixina posiblemente reduce el efecto anticonceptivo de los estrógenos (riesgo probablemente bajo), potencia el efecto de los miorrelajantes no despolarizantes y suxametonio y antagoniza los efectos parasimpaticomiméticos de la neostigmina y piridostigmina.

2.2.18.2.- Colistina

Contraindicada en la miastenia gravis, el embarazo y la lactancia. Se administra por vía intravenosa: adultos de menos de 60 kg:50.000 UI/kg (4 mg/kg), dosis máxima 75.000 UI (6 mg)/kg/24 h en 3 dosis cada 8 h; de más de 60 kg: 1-2 MU/8 h; dosis máxima 6 MU (480 mg)/día en 3 dosis cada 8 horas. Vía oral: adultos y niños mayores: 2,5-3,33 mg/kg/día, en 3-4 tomas. Lactantes y primera infancia: 0,33-0,5 mg/kg/día, en 3-4 tomas.

2.2.18.3.- Polimixina B

Aplicación cutánea asociada a corticoides y antibióticos tópicos (neomicina y trimetroprima).

2.3.- Identificación de las variables.-

Variable independiente:

Análisis de los sitios de acción de los antibióticos en las bacterias

Variable dependiente:

Determinación de las causas por el cual el antibiótico no elimina las bacterias

Variable Interviniente:

Signos y síntomas de las enfermedades infecciosas

2.4.- Operacionalizacion de las variables

	TEMA	DEFINICION	INDICADORES	ITEM
Variable Independiente	Análisis de los sitios de acción de los antibióticos en las bacterias	Los antibióticos se clasifican en grandes y deferentes familias las cuales cada una actúan sobre estructuras y ciclos bacterianos especificas en las mismas	La función de los antibióticos es eliminar las células bacterianas actuando específicamente Sobre las estructuras especializadas bacterianas	Desactivan los mecanismos de defensa bacteriana para poder penetrar y ejercer su acción
Variable Dependiente	Determinación de las causas por las cuales los antibióticos no eliminan las bacterias	Todos los antibióticos no actúan sobre las mismas estructuras y etapas bacterianas debido a que presentas defensas impidiendo la acción farmacológica	Las bacterias presentan mecanismos de defensa en cada estructura de la misma impidiendo la absorción del antibiótico	Mediante la correcta utilización y dosificación de antibióticos, se mitigara el agente infeccioso y por ende la patologia

CAPITULO III

3.- METODOLOGIA:

3.1. LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación se realizo a cabo en la clínica de cirugía maxilo-facial y la biblioteca de la facultad piloto de odontología en la universidad estatal de Guayaquil.

3.2.- PERIODO DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación fue llevada a cabo en el periodo de estudiante egresado en un lapso de 3 meses (Abril-junio) del año 2012

3.3.- RECURSOS EMPLEADOS

3.1.- Recursos Humanos

Docentes de la facultad piloto de odontología en el especialistas en cirugía bucal, farmacología y pacientes

3.2 Recursos materiales

- Vademécum farmacológico 2011-2012
- Vademécum clínico
- Computadora e internet
- Libros de farmacología aplicada
- Cuadernos
- Lápiz

3.4.- UNIVERSO Y MUESTRA

El análisis de la investigación se basa en buscar las diferentes bibliografías aplicadas a este caso teniendo como objetivo realizar un estudio mas profundo para conocer las nuevas generaciones de antibióticos e innovar los tratamientos farmacológicos y sobre todo conocer los sitios de acción de los mismos como a su vez los diferentes casos en los cuales se utilizan para aumentar en un alto porcentaje la efectividad del tratamiento y disminuir las complicaciones después del tratamiento.

3.5.- TIPO DE INVESTIGACIÓN

El proyecto de investigaciones de tipo descriptiva dado a que recopilamos información es concreto y específico para la actualización de tratamientos con nuevos antibióticos y tratamientos innovadores

3.6.- DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

La presente investigación presenta un enfoque cualitativo ya que se evaluó la realidad de los tratamientos farmacológicos con poca efectividad a través de la aplicación y análisis de los instrumentos de la recolección de información: la observación y las entrevistas no estructuradas.

Asimismo tiene un enfoque cuantitativo debido a que se recopilaron y analizaron los nuevos datos sobre las nuevas generaciones de antibióticos para determinar aspectos relacionados con los innovadores tratamientos farmacológicos.

CAPITULO IV

4.1.- CONCLUSIONES

El tratamiento de las infecciones odontogénicas se basa, en general, en terapéuticas combinadas (farmacológica/odontológica/quirúrgica) donde la antimicrobiana no siempre es necesaria ni suficiente. En los casos en los que un antimicrobiano esté indicado la elección del mismo es empírica y debe adaptarse a cada paciente y situación. En la actualidad la selección del antibiótico se basa en consensos de expertos elaborados a partir de criterios clínicos y microbiológicos y/o de las propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas.

La escasa investigación disponible se orienta fundamentalmente a la detección de resistencias “in vitro” y en ellas basan las recomendaciones. Se echa de menos diseños de ensayos clínicos que analicen la eficacia del tratamiento antimicrobiano comparando distintas pautas terapéuticas y su comportamiento en la práctica clínica, que aporten criterios para una práctica basada en la investigación.

El antimicrobiano debe ser bactericida y de amplio espectro al tratarse de infecciones polimicrobianas y mixtas. Existe un considerable acuerdo en que los antibióticos de elección para el tratamiento de la infección odontógena son los derivados betalactámicos. Menos unanimidad existe en cuanto a cual: amoxicilina simple o su combinación con ácido clavulánico. En caso de alergia a penicilinas, estaría indicada como alternativa la clindamicina. Otra alternativa pueden ser los macrólidos (azitromicina, espiramicina), aunque suelen presentar altas tasas de resistencia.

El metronidazol, cuando se sospecha predominio de anaerobios gramnegativos (gingivitis ulcerativa necrotizante), puede utilizarse a dosis de 250 mg/8 h, pero por su escasa actividad frente a los cocos grampositivos se debe asociar a betalactámicos o espiramicina. Se debe potenciar la continua actualización sobre los antimicrobianos mediante estudios epidemiológicos de sensibilidad.

4.2.- RECOMENDACIONES

Puesto que son los propios antibióticos los responsables de grandes problemas en el organismo, estamos obligados a reducir en lo posible, su consumo. Esta acción está, al menos en el entorno actual, en nuestras manos. Los antibióticos sólo curan infecciones producidas por bacterias, no se debe administrar antibióticos para enfermedades causadas por otros agentes ya que estaríamos provocando un gran daño al organismo y posiblemente empeorando dicha patología.

Debemos tener conciencia en el uso y la toxicidad que poseen estos fármacos y una gran responsabilidad al recetarlos y sobre todo educar a nuestros pacientes sobre el uso adecuado y el gran problema que causa la auto medicación sin conocimiento del antibiótico y sobre todo de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) THOMSON, 2010 – diccionario de especialidades farmacéuticas,- Quito-Ecuador,- Editorial PLM,
- 2) V. Fattorusso, 2003,- Vademecum clínico del diagnóstico al tratamiento,- Argentina-Buenos Aires,- Editorial El Ateneo,- Pags 19-57.
- 3) Dr. David Lozano. 2001,- Penicilinas, indicaciones y usos,- Buenos Aires-Argentina, Editorial ateneo,- Pags 28-39 Disponible en web:
http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act04198.pdf
- 4) Mandell GL, Petvi WA Jr: 2000,- Agentes antimicrobianos penicilinas y cefalosporinas. En: Goodman Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9 ed. México DF: Mc Graw B Hill Interamericana,; Pags 41-58
- 5) Mar Martín y Francesc Gudiol.- 2003,- Antibióticos betalactámicos, Barcelona-España.- pags 42-53 Disponible en web
http://www.hcqho.sld.cu/Farmacologia%20II/recursos/tema2/bibliografia_complementaria/Antibi%C3%B3ticos%20betalact%C3%A1micos%202.2A.pdf
- 6) J.A Martínez. 2005.- Mecanismo de acción de los antibióticos.- Barcelona-España,- Pags 28-34 Disponible en web:
<http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1660/28/1v0n1660a13108119pdf001.pdf>
- 7) Dr. Rodrigo Álvarez, 2009.- Los antibióticos, monografía,- Barcelona-España.- disponible en web:
<http://www.monografias.com/trabajos10/antib/antib.shtml>
- 8) Goodman y Gilman,- 2009.- " Las Bases Farmacológicas de la terapéutica" Caracas-Venezuela.-disponible en web:
<http://www.monografias.com/trabajos10/antib/antib.shtml>
- 9) García-Valdecasas Bernal J., Aviñoa Arias A., Ballesteros, Navarro J.M., Sainz Quevedo M. 2008, Barcelona-España,- Farmacología infecciosa, protocolos y tratamientos,- Pags:63-80.- Disponible en web:
<http://www.panamorl.com.ar/PONENCIA%20SEORL%202011.pdf#page=65>

10) Dra. Liliam Cordies,- 2005,- Principios generales de la terapéutica antimicrobiana,- Habana-Cuba. Disponible en web:
http://www.bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act03198.htm

ANEXOS

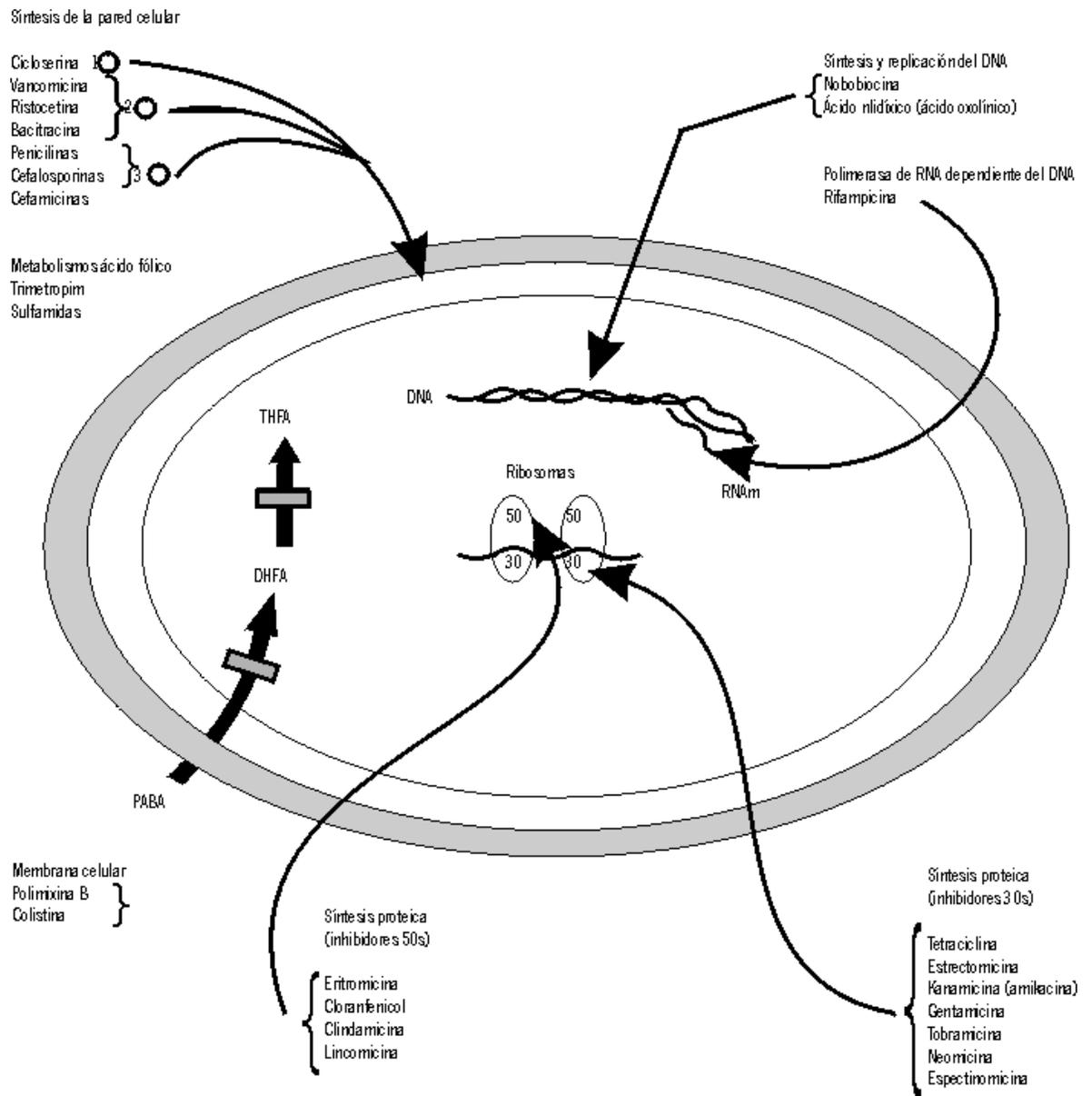


Figura 1. Mecanismos de Transferencias de Resistencias a AB Levy S. 1998

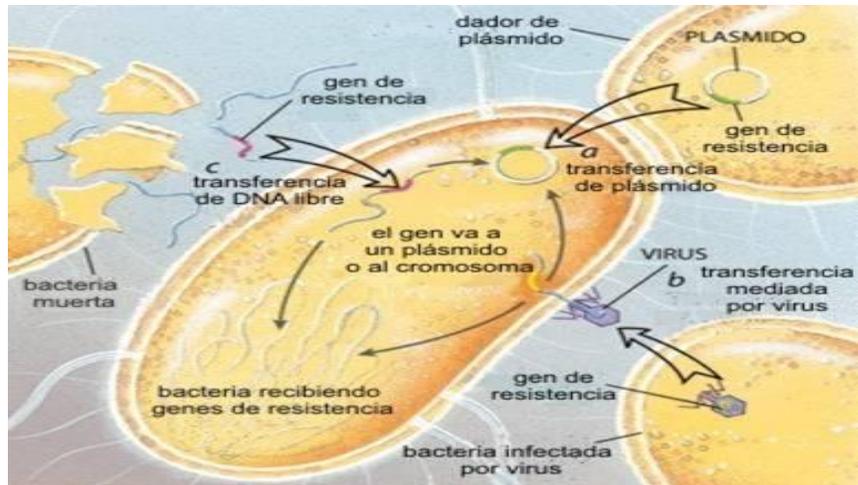


FIG.2 . Mecanismos de acción de los distintos antimicrobianos.

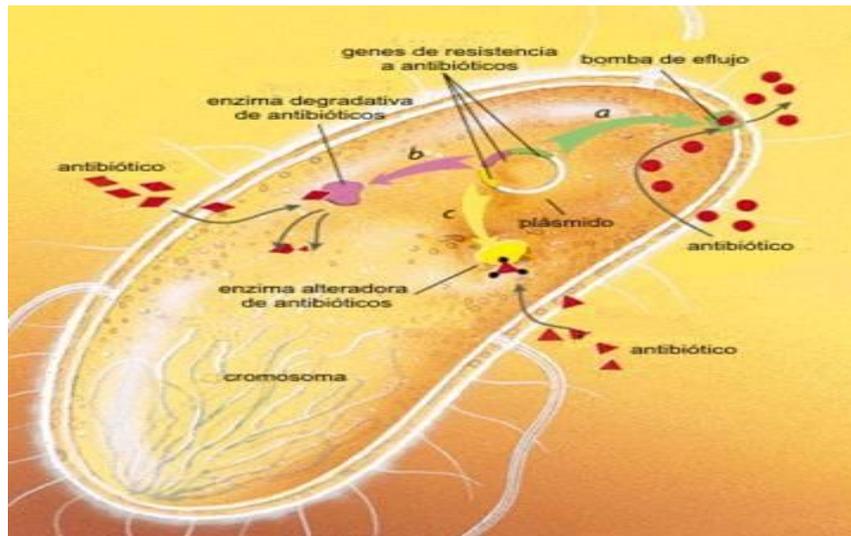
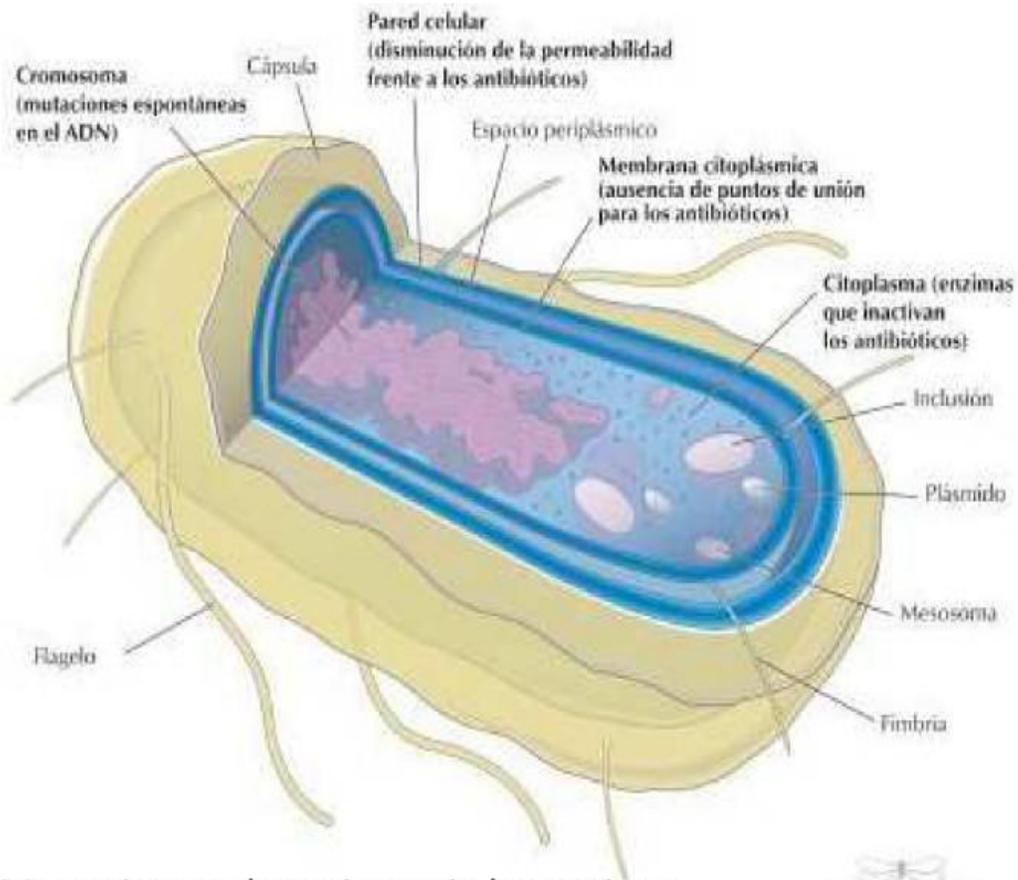
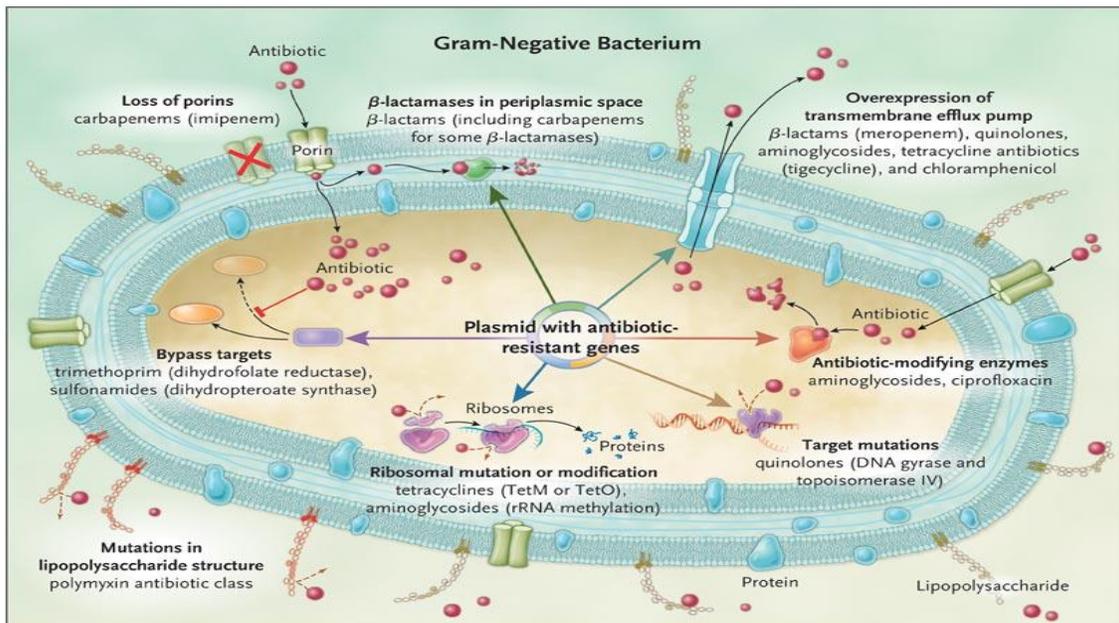


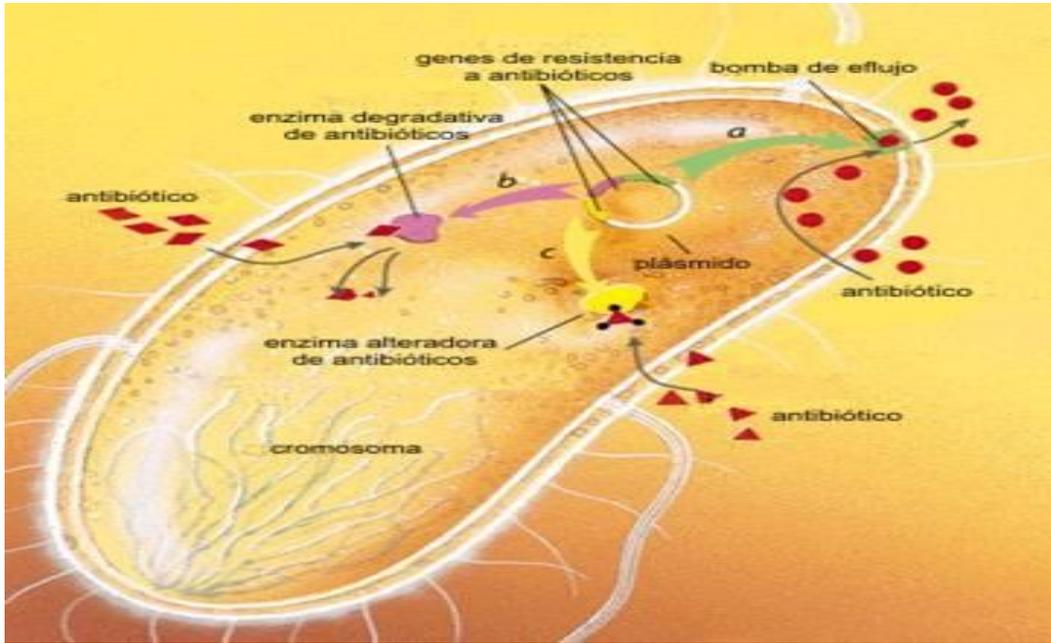
Figura 3. Mecanismos de resistencia a los AB (Levy S. 1998)



Mecanismos de resistencia bacteriano



MECANISMOS DE DEFENSA DE LAS BACTERIAS



RESISTENCIA ADQUIRIDA DE LAS BACTERIAS

