

ANTIBIOTICOS DE APARICION RECIENTE

JOSÉ RUILOBA-BENÍTEZ¹

LA TERAPÉUTICA contra las infecciones es cada día más compleja. Desde los descubrimientos de Domagde y Fleming se han ensayado centenares de sustancias con acción antimicrobiana; algunas han sido aceptadas temporalmente en el armamentario terapéutico del clínico; otras, en número limitado, siguen siendo utilizadas, pero sus cualidades e inconvenientes exigen que su empleo sea bien meditado.

Toda persona en el ejercicio de la Medicina tiene la necesidad más o menos frecuente de emplear antimicrobianos. Los numerosos artículos que se publican anualmente sobre nuevas experiencias con los medicamentos ya consagrados y la aparición de otros, exige una renovación constante, algunas veces difícil, de los conocimientos al respecto.

El objeto de esta revisión es la de resumir para el médico no especializado en enfermedades infecciosas, las características más importantes de algunos de los nuevos antibióticos. También es conveniente presentar en forma breve, ciertos conceptos generales de

interés actual, acerca de estos medicamentos.

Los adelantos logrados en el último decenio acerca de la estructura, composición química y función metabólica de las bacterias, han permitido aclarar con más precisión el mecanismo de acción de los antimicrobianos sobre los gérmenes patógenos. Se sabe la forma específica en que actúan ya sobre una parte de la estructura celular, o bien sobre determinada función de la bacteria.

De acuerdo con estos mecanismos de acción los antibióticos de uso común se pueden distribuir en cuatro grupos (Fig. 1):

I. Los antibióticos que alteran la síntesis indispensable para la integridad de la pared celular. A este grupo pertenecen: 1) vancomicina; 2) cefalosporinas; 3) penicilina; 4) ristocetina; 5) bacitracina, y 6) cicloserina.

II. Los que interfieren con la función de la membrana citoplásmica: 1) gramicidina; 2) tirotricina; 3) polimixinas; 4) anfotericina, y 5) nistatina.

III. Los que modifican la síntesis de las proteínas en el ribosoma; ya sea por inhibición: 1) cloranfenicol; 2) tetraciclina; 3) eritromicina, y 4) lin-

¹ Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

SITIOS DE ACCION DE LOS ANTIMICROBIANOS SOBRE LA BACTERIA

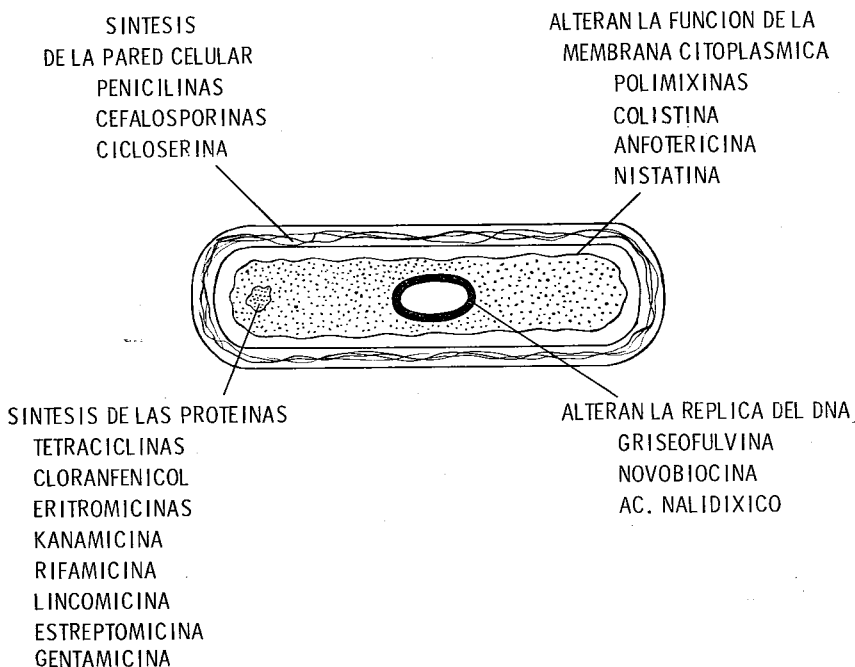


FIGURA 1

comicina; o bien porque causan la formación de proteínas defectuosas; 5) kanamicina; 6) neomicina; 7) estreptomina, y 8) paramomicina. Los cuatro primeros son bacteriostáticos, los otros bactericidas.

IV. Los que interfieren con la réplica del ácido desoxirribonucleico (A DN) en los cromosomas: 1) griseofulvina; 2) novobiocina, y 3) ácido nalidíxico.

Por otra parte los cambios que constantemente se hacen a la estructura química de estas sustancias, modifican el espectro antimicrobiano y sus pro-

piedades farmacológicas, lo cual crea confusión en el clínico; para facilitar su elección se han hecho varios agrupamientos de los antibióticos de uso común.

Es así que desde el punto de vista práctico y basados en características comunes de estructura química, espectro antimicrobiano, toxicidad y resistencia cruzada, se pueden reunir en unos cuantos grupos, lo cual permitirá al clínico recordar fácilmente la inutilidad que existe, con raras excepciones, de sustituir o de asociar medicamentos de un mismo grupo (Tabla I).

TABLA I

GRUPOS DE ANTIBIOTICOS SEMEJANTES POR SU COMPOSICION QUIMICA Y OTRAS PROPIEDADES

I. <i>Beta-lactámicos:</i> Penicilinas - Cefalosporinas
II. <i>Oligosacáridos o aminósidos:</i> Estreptomina - Kanamicina Neomicina - Gentamicina Paramomicina - Framicetina Cicloserina.
III. <i>Macrolidos y semejantes:</i> Eritromicina - Oleandomicina Espiramicina - Leucomicina Novobiocina - Rifamicina
IV. <i>Tetraciclinas.</i>
V. <i>Cloranfenicol.</i>
VI. <i>Polipéptidos:</i> Polimixina B - Colistina Bacitracina - Gramicidina
VII. <i>Fungistáticos:</i> Nistatina - Anfotericina Griseofulvina.

Otra división de mayor aplicación clínica, es la que agrupa los antimicrobianos en bactericidas y bacteriostáticos (Tabla II). Se sabe que un medicamento bactericida es aquél que destruye las bacterias en fase de multiplicación y que si por algún motivo hay detención de la reproducción bacteriana, estos antibióticos bactericidas no son efectivos. Un bacteriostático es aquel agente que previene o impide el crecimiento de los microorganismos, no obstante lo cual el dominio completo de la infección va a depender fundamentalmente de los mecanismos de defensa del huésped. Sin embargo, un bacteriostático a dosis adecuadas y administrado por un tiempo suficiente puede ser también bactericida.

TABLA II

CLASIFICACION DE ANTIMICROBIANOS

<i>Bactericidas</i>	<i>Bacteriostáticos</i>
Penicilinas Cefalosporinas Polimixina Colistina Gentamicina Kanamicina Estreptomina Lincomicina Rifamicina Vancomicina.	Tetraciclinas Cloranfenicol Sulfonamidas Eritromicinas Novobiocina

Es frecuente que cuando un enfermo se encuentra en condiciones precarias, sus mecanismos de defensa contra la infección sean deficientes o estén inhibidos artificialmente por sustancias depresoras de los mismos, lo cual hace necesario administrar un bactericida de acción rápida o bien recurrir a combinaciones de antibióticos. Para ello cabe recordar el tradicional esquema de Jawetz y Gunnison acerca del comportamiento de estas combinaciones:

Bacteriostático + bacteriostático = acción aditiva.

Bactericida + bacteriostático = acción indiferente o "antagónica".

Bactericida + bactericida = acción sinérgica.

Otro aspecto de importancia referente al manejo de los antimicrobianos, es la resistencia que desarrollan los microorganismos a ellos. En Bacteriología médica, una bacteria es resistente cuando no puede ser atacada por alguno de los antimicrobianos usuales.

Hasta ahora este fenómeno sólo se ha observado en un número limitado de infecciones. Hay especies bacterianas cuya susceptibilidad a los antibióticos no se modifica en el curso de los años; en cambio hay otras con cepas progresivamente resistentes. Son éstas las que requieren un estudio cuidadoso de su susceptibilidad *in vitro* a los quimioterápicos y una selección cuidadosa de los medicamentos utilizados para combatirlas.

La resistencia bacteriana se debe a una modificación de la información genética de la bacteria; el cromosoma puede sufrir modificaciones espontáneas, estables y hereditarias, o sean las llamadas mutaciones cromosómicas.

Además, en cada bacteria existen elementos no cromosómicos, también

extracromosómica es la más común y la más importante en Bacteriología médica.

Como puede observarse, los mecanismos íntimos de la resistencia bacteriana son muy complejos; por ello es fundamental para el clínico conocer los medicamentos capaces de producirla y los microorganismos que con más frecuencia la presentan (Tabla III).

Esta enumeración es útil para ayudar a prevenir o atenuar los riesgos de crear resistencia. Se aconseja para ello restringir, rotar, diversificar y combinar correctamente los medicamentos.

Ahora pasaremos a referir las propiedades más importantes de algunos de los antibióticos de aparición reciente y que tienen mayor interés en la terapéutica clínica diaria.

TABLA III

MEDICAMENTOS QUE FACILMENTE PUEDEN CREAR RESISTENCIA

Rápida	Menos rápida	
Estreptomina, rifamicina	Penicilina	Polimixina B
Eritromicina, ácido nalidíxico	Tetraciclina	Gentamicina
Novobiocina	Cloranfenicol	Cicloserina
Lincomicina	Colistina	

MICROORGANISMOS SUSCEPTIBLES DE HACERSE RESISTENTES

Rápidamente	Lentamente	
<i>Staphylococcus</i>	<i>Streptococcus fecalis</i>	<i>Shigella</i>
<i>Escherichia</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Klebsiella</i>
<i>Mycobacterium</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Pseudomonas</i>

portadores de información genética, los episomas, que son capaces de pasar de una bacteria a otra por tres mecanismos: transformación, transducción y conjugación. Este tipo de resistencia

Penicilinas

La historia de descubrimiento de la penicilina es bien conocida. Su primera aplicación clínica, hecha por Chain y

Florey en 1941, es una de las etapas más notables en la historia de la Medicina.

Otro paso también histórico en la guerra contra las enfermedades infecciosas fue el aislamiento en 1957, del núcleo, ácido 6-aminopenicilánico y el conocimiento de que cuando se le adicionan diversas cadenas laterales se logra obtener por síntesis, numerosas penicilinas; hasta ahora se conocen más de 2000. De ellas se han seleccionado unas cuantas para su empleo en la terapéutica antimicrobiana, todas con propiedades nuevas e interesantes.

Las penicilinas semisintéticas actualmente empleadas se pueden dividir en dos grandes grupos: a) las resistentes a los ácidos, y b) las resistentes a la penicilinasasa.

La fenoximetilpenicilina o penicilina V, fue el primer antibiótico de ésta familia resistente a los ácidos, y por lo tanto útil para ser administrado por vía bucal. Posteriormente se obtuvo la meticilina, que también fue la primera penicilina semisintética resistente a la penicilinasasa, eficaz para tratar infecciones causadas por estafilococos resistentes a la penicilina G, pero de muy baja absorción por vía bucal. Más adelante se lograron obtener las isoxazolilpenicilinas resistentes a la penicilinasasa y a los ácidos, lo que permite su administración por vía digestiva; en este grupo están la oxacilina, la cloxacilina y la dicloxacilina.

La oxacilina aislada por Doyle y colaboradores en 1961 es una 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilpenicilina. La cloxacilina difiere de la anterior en que tiene

un átomo de cloro añadido al anillo fenílico. Para la dicloxacilina son dos átomos de cloro los que se adicionan. La presencia del cloro en la fórmula química da lugar a mayor actividad en la sangre y mejor respuesta antiestafilocócica *in vitro*. Las sales sódicas de estos compuestos son fácilmente solubles en agua.

Actividad antibacteriana

Como ya se dijo estos compuestos combinan la resistencia a los ácidos con la resistencia a la penicilinasasa de los estafilococos, aunque aparentemente, esta misma enzima puede destruirlos cuando proviene de otros gérmenes. Además, tampoco la resistencia a la penicilinasasa de los estafilococos es absoluta; los tres medicamentos son hidrolizados lentamente por la enzima y en ocasiones capaces de estimular a estos gérmenes para producir mayores cantidades de penicilinasasa. Tales estudios han sido demostrados *in vitro* y se desconoce su importancia clínica.

Lo que si es un hecho aplicable es que ya existen numerosas cepas de estafilococos insensibles a penicilinas resistentes a la penicilinasasa, probablemente por virtud de diferencias bioquímicas de la pared celular, independientes de la producción de la enzima o de la acción del medicamento.

En general, la concentración inhibidora mínima para los estafilococos oscila entre 0.12 y 1.6 mg por ml; su actividad es menor que la de la bencilpenicilina contra los gérmenes sensibles. Estas concentraciones se obtienen fá-

cilmente en el suero a dosis terapéuticas.

Las isoxazolilpenicilinas son los antibióticos de elección en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas y de ellas, la cloxacilina y la dicloxacilina tienen la ventaja de poder ser administradas por las tres vías habituales: bucal, intramuscular o intravenosa. Sin embargo, se debe insistir que son menos efectivas que la penicilina G contra las infecciones por cocos susceptibles a este antibiótico.

La dicloxacilina mantiene concentraciones séricas más prolongadas, se considera que es ligeramente superior a los otros compuestos de su grupo en el tratamiento bucal contra estreptococos del grupo A.

Independiente de la actividad antibacteriana de este grupo de antibióticos es un acuerdo tácito entre los especialistas el que estas penicilinas deben usarse exclusivamente contra estafilococos productores de penicilinas.

Propiedades farmacológicas

Administradas por vía bucal, la absorción de estas penicilinas se hace a nivel de duodeno e íleon, y es muy variable de un enfermo a otro. Las concentraciones máximas se observan dos a tres horas después de administradas. Cuando se administran durante o después de las comidas, los niveles séricos máximos aparecen más lentamente y pueden ser más bajos.

La administración intramuscular de cloxacilina y dicloxacilina da lugar a niveles mucho más altos que cuando se emplea la vía bucal. La cloxacilina pro-

porciona mayor actividad antibacteriana que la oxacilina, y cuando las tres se administran por vía bucal, es la dicloxacilina la que muestra una actividad sérica superior a las otras.

La asociación de cualquiera de estos antibióticos al probenecid por vía bucal permite obtener, al igual que con todas las penicilinas, concentraciones séricas más altas y sostenidas del antibiótico.

Además de la fijación y la absorción, la eliminación del antibiótico se refleja en las concentraciones séricas. La excreción ocurre en parte en el riñón, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular, aunque en pacientes con función renal, deficiente, en el hígado se destruye y elimina gran cantidad del medicamento. La destrucción hepática es menor con los compuestos clorados. La eliminación por el riñón sano es muy rápida, y se le describe como 90% en las primeras seis horas después de su administración. Los informes acerca del paso de estas penicilinas al líquido cefalorraquídeo, líquido ascítico, humor acuoso, líquido pleural y líquido sinovial son incompletos y algunos de ellos son contradictorios.

Las isoxazolilpenicilinas se excretan por la bilis y la leche materna, cruzan la barrera placentaria a concentraciones antibacterianas útiles y pueden aparecer en la sangre del cordón umbilical y en el líquido amniótico.

Estos antibióticos, al igual que todas las penicilinas semisintéticas, se unen a la molécula de albúmina sérica con gran rapidez, sin embargo, este fenómeno es reversible también en forma

rápida y casi completa. El equilibrio entre el complejo antibiótico-proteína y proteína libre se observa tanto en el suero como en el líquido extracelular y en los tejidos. Por lo tanto aunque la penicilina unida a la proteína es esencialmente inactiva y poco difusible, siempre actuará como una reserva para sustituir el antibiótico libre que ha sido eliminado o destruido. Este problema tan discutido ha sido motivo de numerosas publicaciones de especial interés para el especialista.

Toxicidad

La administración bucal de estos medicamentos es en general bien tolerada, aunque algunos enfermos pueden presentar malestar gástrico, eructos, náuseas y diarrea, sobre todo cuando se administran a dosis elevadas.

Como con otras penicilinas semisintéticas puede haber aumento pasajero de las transaminasas y se ha informado un caso de ictericia colostática reversible.

Las manifestaciones alérgicas y de sensibilidad cruzada son iguales que para todos los compuestos que poseen el núcleo 6-APA.

Se han descrito algunos casos de sobreinfecciones por gramnegativos y por monilias especialmente en niños y en enfermos desnutridos.

Aplicación clínica

Las dosis recomendadas por vía bucal varían de 1 a 4 gramos diarios. En las infecciones estafilocócicas graves, es preferible la vía parenteral a dosis de 2 a 8 gramos diarios.

Las isoxazolilpenicilinas han demostrado su eficacia en las infecciones estreptocócicas y estafilocócicas graves de tejidos blandos, abscesos, erisipelas, impétigo, furunculosis y otras. Se han empleado también con éxito en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas de las vías respiratorias bajas. Son medicamentos eficaces en el tratamiento de las osteomielitis y de las artritis estafilocócicas.

Los informes de su utilidad en el tratamiento de las bacteremias y de las endocarditis son todavía escasos y aparentemente poco alentadores; en estas casos es útil asociarlas al Probenecid.

Ampicilina

La ampicilina fue descrita por Robinson y Stevens en 1961 como un compuesto semisintético (alfa-aminobencilpenicilina) resistente a los ácidos y poco soluble en agua. La propiedad más importante consiste en que fue la primera penicilina activa contra bacterias gramnegativas. Es actualmente la penicilina de mayor consumo en el mundo.

Desde los estudios de Tosoni y colaboradores se sabía que la adición de un grupo amínico a la penicilina N, le podía conferir actividad contra gérmenes gramnegativos. De todas las sustancias ensayadas se seleccionaron dos con esta propiedad, la ampicilina sintetizada por Doyle y la hetacilina.

En ambos preparados la sustitución se hace a nivel del carbón alfa, lo que además les da propiedades de ácido-resistencia.

Actividad antibacteriana

La ampicilina es destruida por la penicilinasas de los estafilococos. Es menos activa contra bacterias grampositivas que la penicilina G. Su acción al igual que todos los antibióticos del grupo beta lactámicos es bactericida. Inhibe el crecimiento de *Hemophilus influenzae* a concentraciones de 0.25 microgramos por ml. Empleando concentraciones un poco mayores de 0.5 a 4 microgramos, muestra acción inhibidora contra la mayoría de las cepas de *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella* y algunas variedades de *Proteus*, *Klebsiella* y *Streptococcus faecalis*.

Propiedades farmacológicas

Como ya se dijo, la ampicilina se absorbe bien por vía digestiva, porque no es destruida por los ácidos. Una dosis de 500 mg en el adulto o de 25 mg por kg de peso en el niño da lugar, en dos horas, a niveles máximos en sangre de (2 a 3 microgramos por ml), los que descienden progresivamente hasta 6 horas después; una dosis de un gramo, duplica estos niveles séricos. El 30% de las dosis administradas se recupera sin cambio en la orina, donde puede alcanzar concentraciones hasta de 100 a 450 microgramos por ml. Las mismas dosis por vía intramuscular duplican los niveles del antibiótico tanto en sangre como en orina. El Probenecid aumenta y sostiene estas concentraciones en la sangre.

La inyección continua intravenosa de ampicilina a razón de 500 mg por

hora ocasiona niveles sanguíneos hasta de 30 microgramos y de 45, si además se administra Probenecid. Estas altas concentraciones también se observan en pacientes con insuficiencia renal.

La ampicilina adquiere concentraciones 40 veces mayores en la bilis que en la sangre; son menos elevadas, aunque todavía terapéuticamente útiles, en los enfermos con infecciones no obstructivas de las vías biliares; en las obstructivas los niveles son muy bajos. Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo oscilan entre 10 y 40% de los niveles en sangre; son ligeramente más altas en enfermos con meningitis inflamadas. La ampicilina atraviesa fácilmente la placenta; penetra en el feto y en el líquido amniótico en cantidades importantes. Cuando las concentraciones en sangre son mayores de 20 microgramos por ml, lo que se puede lograr con la ayuda del Probenecid, la ampicilina llega a dosis útiles al humor acuoso del ojo.

Toxicidad

La ampicilina tiene una toxicidad tan baja como la de la penicilina G. Como todas las penicilinas, da reacción cruzada en pacientes alérgicos a cualquiera de ellas. Para algunos investigadores estas reacciones son menos frecuentes y graves que las observadas con la penicilina G. Las reacciones cutáneas leves y tardías se presentan en 9.5% de los enfermos tratados con ampicilina y generalmente ocurren después de la segunda semana de tratamiento.

En ocasiones pueden observarse lengua negra y molestias gástricas; en 20% de los casos aparece diarrea. Se ha informado de numerosos casos, especialmente en niños, con elevación de las transaminasas, durante el tratamiento con ampicilina. Esta alteración regresa a lo normal, al suspender su administración.

Aplicación clínica

La ampicilina se usa a dosis de 50 a 80 mg por kg de peso por día por vía bucal. En infecciones graves estas dosis pueden aumentar a 100 ó 200 mg por kg de peso por día, utilizando la vía intramuscular o endovenosa y prolongarse por varias semanas.

La inyección intramuscular es ligeramente dolorosa. La excelente absorción digestiva permite, en la mayoría de las infecciones leves o moderadas la administración por vía bucal, aunque la parenteral causa menos molestias gastrointestinales.

La ampicilina ha sido ensayada con buenos resultados en todo tipo de infecciones causadas por gérmenes susceptibles. Su fácil administración, baja toxicidad y espectro antibacteriano hacen de este antibiótico un excelente antimicrobiano, aunque con frecuencia se le usa a dosis insuficientes y en forma indiscriminada, lo que ocasiona fracasos terapéuticos. Conviene insistir en que no es útil contra *Pseudomonas*, *Proteus* y estafilococos productores de penicilinasa.

Las altas concentraciones que adquiere en la orina hacen de la ampicilina el antibiótico de elección en la

mayoría de las infecciones urinarias debidas a gérmenes susceptibles, como son *Streptococcus faecalis*, *Escherichia*, *Proteus mirabilis* y algunas cepas de *Klebsiella*. Está indicada en el tratamiento de las infecciones por *Hemophilus influenzae*, otitis, sinusitis, bronquitis, neumonía y meningitis.

En las meningitis por meningococos, estreptococos y neumococos es menos eficaz que la penicilina G. Sin embargo, para algunos investigadores es el medicamento de primera aplicación en las meningitis donde el diagnóstico bacteriológico no ha sido establecido.

Los informes sobre el tratamiento de la gonorrea en soldados y población civil en Vietnam, señalan que una sola dosis bucal de 3.5 g de ampicilina, asociada a probenecid, curó al 99% de 200 enfermos de esta infección. La ampicilina es el medicamento de elección en el tratamiento de las osteitis por salmonelas.

Existen numerosos informes, algunos bien fundados, acerca de la eficacia de la ampicilina en el tratamiento de la fiebre tifoidea y otras infecciones entéricas por *Salmonella*. Las conclusiones a que podemos llegar es que es útil, pero que no desplaza al cloranfenicol como el antibiótico de elección. Es indudable que el uso de ampicilina en un individuo no sensibilizado a las penicilinas, no implica el grave riesgo de anemia aplásica que esporádicamente causa el cloranfenicol; sin embargo, la respuesta terapéutica es más lenta. En el adulto requiere dosis mínimas de 4 a 6 g diarios; puede producir diarrea y al cabo de varios días

las manifestaciones cutáneas que ya se mencionaron. Por otra parte, la erradicación de *Salmonella* es más constante con ampicilina que con cloranfenicol, entre otras razones, gracias a las altas concentraciones que adquiere en la bilis, lo que hace de este antibiótico el medicamento de elección en portadoras o en enfermos con infecciones de las vías biliares debidas a estos gérmenes.

Recientemente se han hecho estudios utilizando la combinación de cloranfenicol y ampicilina en el tratamiento de las salmonelosis; los resultados parecen ser ligeramente mejores que con la administración individual de cada una de ellas.

La ampicilina es muy efectiva contra la mayoría de *Shigellas*. Estudios comparativos, tanto *in vitro* como *in vivo*, muestran que es superior a tetraciclinas, sulfanilamidas y cloranfenicol.

Se recomienda como eficaz en el tratamiento inicial de las infecciones postquirúrgicas, en tanto que se puede obtener el diagnóstico bacteriológico y la susceptibilidad específica de los gérmenes causantes. En infecciones graves, bacteriemias o septicemias, también ha mostrado su eficacia. Frecuentemente se recomienda su asociación con kanamicina o gentamicina.

Hetacilina

La hetacilina es un penicilato, con características farmacológicas y antimicrobianas muy semejantes a la ampicilina. Es un derivado del ácido 6-amino-penicilánico, donde el grupo

6-amino forma parte de un anillo imidazolidínico.

Actividad antibacteriana

La actividad antibacteriana de la hetacilina es, como ya se mencionó, muy semejante a la ampicilina. Es bactericida y actúa modificando, al igual que todas las penicilinas, la síntesis de la pared bacteriana, mediante el bloqueo de la formación de un mucopéptido. Por este mecanismo altera la presión osmótica intracelular de la bacteria, que estalla gracias a los cambios concomitantes de presión.

Propiedades farmacológicas

La diferencia fundamental de la hetacilina con la ampicilina estriba en que es más estable y se excreta más lentamente. Por esta razón se puede administrar a intervalos de cada 12 horas, con lo que se mantienen niveles útiles en la sangre. Algunos investigadores como Sutherland y Robinson han observado que la hetacilina se hidroliza, tanto *in vitro* como *in vivo* y que se transforma en ampicilina. Esta hidrólisis es rápida y completa.

Toxicidad

La hetacilina tiene una toxicidad muy baja, en todo semejante a la ampicilina.

Aplicaciones clínicas

Las dosis recomendadas son ligeramente menores que para la ampicilina: un gramo por vía bucal cada 12 horas

para las infecciones comunes en que está indicada. En niños, la dosis promedio es de 25 mg por kg de peso, también repartida en dos tomas al día.

En enfermos graves se puede administrar por vía intramuscular o intravenosa, a dosis de 4 a 8 g al día repartidas en tres o cuatro aplicaciones.

Está indicada en los mismos padecimientos infecciosos que la ampicilina. Los resultados terapéuticos son semejantes.

Carbencilina

La carbencilina es la primera de las nuevas penicilinas semisintéticas de eficacia clínica contra *Proteus* y *Pseudomonas*.

Fue descubierta por los laboratorios de investigación médica de la casa Pfizer y al mismo tiempo por investigadores de los laboratorios Beechman de Londres.

Los carbencilina es una alfa-carboxifenil-penicilina, químicamente relacionada con la bencilpenicilina y la ampicilina. La característica principal de su estructura química es que posee un ácido carboxílico que sustituye al átomo del carbón alfa. La ampicilina tiene una amina como sustituto, en la misma posición. Esta sustitución hace que la carbencilina sea fácilmente soluble en agua fría para producir soluciones neutras.

Se fija en un 50% a las proteínas del suero y se elimina del organismo por excreción urinaria. Después de administrar un gramo de carbencilina intramuscular, se logra recuperar 98%

en menos de 8 horas, y los niveles urinarios alcanzan cifras hasta de 300 microgramos por ml de orina.

Las sales desecadas de carbencilina son muy estables; la sal disódica que se emplea en clínica se puede conservar por más de un año a 37° sin perder su potencia. Las soluciones neutras preparadas para ser inyectadas se conservan por más de 24 horas. Sin embargo, en soluciones ácidas su vida media se reduce considerablemente y es una de las razones por las cuales no se puede administrar por vía bucal.

Actividad antibacteriana

Como todas las penicilinas es bactericida mediante la inhibición de la síntesis del componente glucopéptido de la pared celular de la bacteria, bloqueando selectivamente la transpeptidasa, enzima que efectúa el cierre de la cadena.

La carbencilina es un antibiótico de amplio espectro. Actúa contra gérmenes grampositivos y gramnegativos; es efectiva contra mayor número de bacterias que la ampicilina, en especial contra las infecciones debidas a *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *P. morganii* y *P. rettgeri*, que habitualmente son resistentes a este antibiótico.

Los estafilococos productores de penicilinas son muy resistentes a la carbencilina. Igual puede decirse de *Klebsiella* y los enterococos. Las *salmonellas* son poco susceptibles.

Farmacología

Los altos niveles que se obtienen rápida y fácilmente con la administra-

ción de la carbencilina son un factor importante en la eficacia del medicamento, en especial contra *Pseudomonas*, que como se sabe son con frecuencia resistentes *in vitro*.

Al igual que como sucede con otras penicilinas, la eliminación renal y otros mecanismos de inactivación extrarrenal son los factores responsables para mantener niveles séricos útiles.

Cuando a un adulto se inyecta por vía intravenosa un gramo por hora de carbencilina, se obtiene una concentración media de 160 microgramos por ml, cantidad muy superior a la concentración inhibidora mínima para la mayoría de las cepas de *Pseudomonas*. Los niveles plasmáticos alcanzados son dos veces más altos que con la ampicilina y cuatro veces superiores a los que se logran con la penicilina G. Si se añade Probenecid, los niveles aumentan en 50%. La vía de administración intramuscular de carbencilina también da niveles altos en la sangre y en la orina.

Estas concentraciones se deben a la lenta eliminación renal (aproximadamente 100 ml/min/1.73 m² de superficie corporal) y a la baja inactivación que sufre por mecanismos extrarrenales, lo que se manifiesta por una vida media de 15 horas en enfermos urémicos.

Aplicación clínica

Con el empleo cada vez más frecuente de los antimicrobianos, las infecciones por *Pseudomonas* y *Proteus* han aumentado considerablemente. A ello se agrega el problema de la resis-

tencia de estas bacterias a la mayoría de los antibióticos comunes. Hay numerosas cepas de *Pseudomonas* susceptibles *in vitro* a las polimixinas; sin embargo la poca difusión de estos antibióticos en los tejidos infectados hace que la respuesta terapéutica sea muy pobre.

La gentamicina es actualmente el antibiótico más efectivo contra las infecciones por *Pseudomonas*, sin embargo su toxicidad renal y del octavo par craneal hacen que se limite su administración.

Por lo tanto es recomendable que la carbencilina no se use indiscriminadamente para cualquier tipo de infección y menos aún contra las debidas a gérmenes resistentes. Además, cuando esté indicada deberá administrarse a dosis altas, suficientes para destruir totalmente las bacterias y con ello evitar la aparición de mutantes resistentes.

Por último, también se aconseja que en el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas* o *Proteus* se asocie con otros antibióticos que muestren cierto grado de acción contra estas bacterias, tales como gentamicina y polimixinas. Hay estudios que demuestran la acción sinérgica de carbencilina y gentamicina *in vivo*.

Puesto que los niveles de carbencilina llegan a ser muy altos en la orina, una de sus principales indicaciones será en el tratamiento de las infecciones del aparato urinario debidas a *Proteus* y *Pseudomonas*.

La dificultad para obtener niveles de carbencilina en el suero sanguíneo

y en los tejidos, suficientemente altos para destruir *Pseudomonas* hace que la respuesta terapéutica en neumonías y otros tejidos infectados no sea tan espectacular como lo que se observa en el aparato urinario.

Está también indicada en el tratamiento y prevención de los quemados, puesto que en ellas la infección más grave y frecuente es debida a *Pseudomonas*.

Cefalosporinas

Las cefalosporinas fueron aisladas en 1945 por Grotzu de un hongo del género *Cephalosporium* obtenido del mar que baña las costas de Cerdeña. Posteriormente Abraham y Newton encontraron que este hongo producía tres clases diferentes de antibióticos; cefalosporina N, penicilina N o acidilina, idéntica a la sinematina B; la cefalosporina P o fucidina; y la cefalosporina C, de la cual se derivan los antibióticos de esta familia que se emplean actualmente.

Estructura química

Químicamente las cefalosporinas se consideran como parientes cercanos de las penicilinas, ya que el anillo lactámico-tiazolidina de cinco elementos de las penicilinas está sustituido por otro de 6 elementos, lactámico-dihidro-tiazina. El núcleo de las cefalosporinas es un ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) el cual se logró obtener eliminando la cadena lateral de la cefalosporina C, mecanismo muy semejante al que operó con las penicilinas semisintéticas. También la sustitución

de las cadenas laterales por diferentes compuestos ha permitido seleccionar cuatro antibióticos de gran importancia terapéutica, la cefalotina, la cefaloridina, la cefaloglicina y la cefalexina. Las dos primeras son de administración parenteral exclusivamente y las dos últimas ácido resistentes y absorbibles por vía bucal.

La cefaloglicina es la fenilglicina de la cefalotina sódica. Se absorbe menos por vía digestiva que el más reciente descubrimiento de esta familia de antibióticos, el monohidrato de cefalexina, que es un derivado desaxetilico de la cefaloglicina.

Actividad antibacteriana

Todas las cefalosporinas tienen un espectro antimicrobiano muy semejante. Su mayor o menor eficacia terapéutica está en relación con la fijación a las proteínas y las propiedades farmacodinámicas de cada una de ellas, como absorción y eliminación.

Son bactericidas; su mecanismo de acción, como ya se dijo, interfiere con la síntesis de la pared celular de la bacteria. En distinto grado son resistentes a la penicilinas del estafilococo, particularmente la cefalotina.

La cefaloridina es más activa que la cefalotina contra microorganismos grampositivos, exceptuando algunas cepas de estafilococos. Su potencia es comparable con la de las mejores penicilinas.

La cefalexina es quizá la menos potente *in vitro*, pero la excelente actividad antibacteriana *in vivo* se debe a su total absorción y mayor estabi-

lidad, pues al no sufrir degradación importante, circula en forma activa en el organismo y así también se elimina sin cambio por la orina. Esto significa que el antibiótico es continuo y plenamente activo en el enfermo.

Las cefalosporinas son eficaces para la mayor parte de las bacterias gram positivas: *S. aureus*, *S. hemolyticus*, *D. pneumoniae* y *C. diphteriae*; también tienen acción antibacteriana contra numerosas cepas de gérmenes gramnegativos como *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella*, *S. typhi*, *S. typhimurium*, *Shigella* sp., *N. gonorrhoeae* y *H. influenzae*.

No tienen acción antibacteriana contra *Proteus morgagni* o *vulgaris*, pues son destruidas por la enzima betalactamasa que producen estas bacterias; tampoco tienen actividad contra *Pseudomonas*.

Propiedades farmacológicas

Son estas propiedades las que más variaciones presentan en la familia de las cefalosporinas, por lo que su descripción tiene que ser individual.

Cefalotina. No se absorbe por vía digestiva. La administración intramuscular de 0.5 a 1 g produce niveles máximos en sangre a los 15 ó 30 minutos y alcanza concentraciones de 10 y 20 microgramos respectivamente. Estos niveles se mantienen durante una hora, y después caen rápidamente hasta casi desaparecer al cabo de cuatro horas.

La administración intravenosa de un gramo de cefalotina en el adulto sigue una curva semejante, aunque los

niveles séricos máximos pueden llegar, en 30 minutos, a 40 microgramos por mililitro.

La cefalotina penetra rápidamente a los líquidos pleural y pericárdico, así como a los espacios articulares, a concentraciones semejantes a las séricas. Se sabe que alcanza niveles elevados en piel, músculo, corazón, hígado, bazo y riñones. En cerebro y líquido cefalorraquídeo, las concentraciones alcanzan la mitad de las existentes en sangre.

La eliminación de la cefalotina se hace a través de los túbulos renales y puede ser bloqueada por Probenecid. La administración de 0.5 g por vía intramuscular permite concentraciones en orina hasta de 8000 microgramos por ml. Dosis mayores y repetidas aumentan proporcionalmente estos niveles. Sin embargo, una tercera parte del producto llega en forma de desacetilcefalotina de menor actividad antibacteriana. La desacetilación se efectúa en el hígado.

La inyección intramuscular de cefalotina es dolorosa. Cuando se emplea la vía intravenosa, a dosis elevadas y repetidas, es frecuente que se presenten tromboflebitis.

Cefaloridina. Al igual que la cefalotina no se absorbe por vía digestiva. La inyección intramuscular es casi indolora. Las concentraciones en el suero después de la administración intramuscular o intravenosa alcanzan el doble de las cifras obtenidas con la cefalotina. Al mismo tiempo, los niveles en la sangre se mantienen altos hasta 6 horas después de la adminis-

tración. Esto se debe a la mayor estabilidad de la cefaloridina en el organismo y a que es eliminada más lentamente que la cefalotina. La semidesintegración sérica de la cefaloridina es de 90 minutos y de 30 para la cefalotina. El 75% de la dosis administrada se puede recuperar en la orina ya que la mayor parte se excreta por los túbulos renales. La difusión de este antibiótico en los diferentes tejidos y líquidos del organismo es igual que la cefalotina. Quizá la diferencia más importante entre estas dos cefalosporinas sea la nefrotoxicidad de la cefaloridina. Dosis mayores de 4 g diarios de cefaloridina puede causar necrosis de los túbulos renales. Este riesgo es proporcionalmente mayor según el grado de insuficiencia renal que exista en el enfermo. Las primeras manifestaciones de nefrotoxicidad se expresan por elevación de la urea y de la creatinina en la sangre. Estas lesiones pueden ser reversibles si se suspende a tiempo el antibiótico.

Ambos productos alteran la prueba de Coombs hasta en un 8% de los casos, aunque esto no necesariamente significa que exista anemia hemolítica. Esta enfermedad se ha descrito en dos enfermos que recibieron cefaloridina, pero en quienes se demostró además deficiencia de la glucosa 6-fosfatodeshidrogenasa.

En algunos enfermos pueden observarse reacciones falsamente positivas de glucosa en orina especialmente cuando se usan reductores como el reactivo de Benedict licor de Fehling, o tabletas reactivas comerciales.

La alergia cruzada de cefalotina y

la cefaloridina con las penicilinas es rara; sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando ésta existe en el enfermo.

Las reacciones alérgicas cutáneas se observan en 3% de los casos, urticaria, exantemas y hasta enfermedad del suero.

Cefalexina. La cefaloglicina y la cefalexina se absorben de 80 a 90% cuando se administran por vía bucal. Sin embargo, la cefaloglicina se metaboliza rápidamente a una sustancia menos activa que se elimina también con gran rapidez por la orina.

La fijación de la cefalexina a las proteínas es apenas de 10% en comparación con la cefalotina, que lo hace aproximadamente en un 25%.

La administración bucal de cefalexina induce niveles máximos a la hora los cuales varían de 8 microgramos con una dosis de 250 mg, a más de 30 microgramos con una de un gramo. Estos niveles son progresivamente decrecientes hasta desaparecer al cabo de las seis horas. Los niveles obtenidos son comparables a los que se obtienen con la administración parenteral de cefalotina y cefaloridina.

Del 75 al 100% de la droga se elimina por la orina, tanto por los túbulos como por los glomérulos renales. El ritmo de aclaramiento es más lento cuando se administra Probenecid, pero no ocasiona niveles tan altos de retención en la sangre como en el caso de la cefaloridina y la cefalotina.

Aplicación clínica

La cefalotina se administra por vía intramuscular o intravenosa a la dosis

de 0.5 a 1 g cada 4 a 6 horas en el adulto. En casos graves pueden emplearse hasta 12 g diarios. Para disolver 1 g de cefalotina deben usarse 4 ml de agua destilada, lo cual hace más dolorosa la inyección intramuscular. Para la vía endovenosa se pueden emplear 10 ml de solución salina por cada gramo, para administrarlos en 2 a 3 minutos de manera intermitente; también se utiliza la aplicación continua en solución salina o glucosada. Puesto que es un medicamento que irrita la pared de la vena y causa tromboflebitis frecuentes, es conveniente cambiar el sitio de aplicación cada 24 a 48 horas.

La dosis de cefaloridina requerida para mantener concentraciones útiles corresponde a la mitad de la de cefalotina. Para administración intramuscular en el adulto se recomienda la dosis de 0.5 g disuelta en 2 a 2.5 ml de solución salina o agua destilada cada 6 a 8 horas. En casos graves, puede duplicarse la dosis, aunque es preferible usar la vía endovenosa. Cuando se aplica directamente en la vena, la dosis es de 1 g en 10 ml de solvente cada 6 horas, o bien se puede disolver la cantidad requerida en las soluciones glucosada o salina que se estén administrando.

Debido a su acción nefrotóxica, es recomendable no excederse de 4 g diarios y vigilar la concentración de urea y creatinina en la sangre. En enfermos con insuficiencia renal la dosis debe ser proporcionalmente menor o administrarse a intervalos mayores.

La dosis en los niños es de 30 a 50 mg por kg de peso, y en infec-

ciones graves hasta de 100 mg por kg de peso por día.

La cefalexina se administra por vía bucal a la dosis promedio de 250 a 500 mg cada 6 horas. En infecciones agudas por estafilococos, gérmenes gramnegativos o infecciones mixtas, la dosis puede aumentarse a un gramo cuatro veces al día. Puesto que la cefalexina es resistente a los ácidos gástricos, se puede administrar con las comidas aunque se ha observado que puede haber un ligero retraso en su absorción.

Las cefalosporinas están indicadas en las infecciones por cocos gram positivos, especialmente contra infecciones graves por estafilococos resistentes a la penicilina, como neumonías, septicemias, endocarditis, meningitis y osteomielitis. Pueden sustituir a la penicilina en las neumonías y meningitis neumocócicas, y se han comunicado buenos resultados en el tratamiento de las endocarditis por *S. viridans*.

Están indicados en las infecciones por *Klebsiella*. En cambio las causadas por *Aerobacter*, aun cuando este germen pertenezca al mismo grupo *Klebsiella-Aerobacter*, son frecuentemente rebeldes al medicamento. En estos casos se recomiendan las dosis máximas del antibiótico.

Las infecciones de las vías respiratorias superiores, amigdalitis, otitis y sinusitis responden muy bien al tratamiento con cefalexina. Iguales resultados se observan en las infecciones de piel y tejidos blandos causadas por gérmenes susceptibles.

La cefalexina está indicada en las infecciones del aparato urinario, pielo-

nefritis, cistitis y prostatitis; la excelente respuesta se debe a las altas concentraciones que adquiere y a que conserva plenamente su actividad antibacteriana ya que la mayoría de los gérmenes que infectan las vías urinarias son susceptibles al antibiótico.

Gentamicina

La gentamicina fue aislada por Weinstein en 1963, aunque su aplicación en la terapéutica antiinfecciosa se inició varios años después. Perteneció al grupo de los antibióticos a los que por caracterizarse su composición química por contener dos moléculas de aminoácidos, se les incluye entre los aminósidos, oligosacáridos o aminoglicósidos. Son bactericidas de amplio espectro y actúan sobre las síntesis de las proteínas de la célula bacteriana.

Estructura química

La gentamicina se obtiene de la fermentación de diversos microorganismos del género *Micromonospora*, y es el primer antibiótico aislado de este hongo. El producto que se obtiene es una mezcla de tres componentes, gentamicina C₁, C_{1a}, y C₂. Como ya se dijo, su estructura química consta de dos aminoazúcares diferentes, ligados a través de la desoxiestreptamina. Su descubridor ha encontrado ciertas características estructurales propias, entre ellas la ausencia de una función de oxígeno en la posición 3, la cual hace que este antibiótico no esté afectado por el factor R genético o de transferencia de resistencia, como se

observa en otros muchos casos y que es motivo de grave preocupación en el manejo de los antimicrobianos.

La gentamicina es una sustancia básica incolora, soluble en agua, estable al calor y a grandes variaciones de pH. El producto disponible para uso clínico, es un sulfato.

Actividad antimicrobiana

Es un antibiótico bactericida, de espectro extraordinariamente amplio; actúa contra bacterias gram positivas y gram negativas, incluyendo la mayoría de las cepas de *Pseudomonas* y *Proteus*. Es poco activo contra meningococos y enterococos.

Numerosos estudios *in vitro* muestran que cerca del 90% de las cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia* y *Pseudomonas* son susceptibles a la gentamicina. La concentración inhibidora mínima para estos gérmenes es de 5 microgramos por mililitro o menos, concentraciones que se alcanzan en el suero sanguíneo cuando se administra el antibiótico a dosis terapéuticas.

Los microorganismos resistentes a la gentamicina también lo son a los otros aminósidos; el fenómeno inverso es común, pero no constante. Hasta ahora, en la práctica clínica el desarrollo de resistencia de gérmenes sensibles es muy poco frecuente, en contraste de lo que se observa con la estreptomomicina.

Propiedades farmacológicas

Aunque la gentamicina resiste grandes variaciones del pH, su actividad

antibacteriana es mucho más eficaz, en medio alcalino; lo cual puede ser importante en el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias.

Este antibiótico se fija en 25 a 35% a las proteínas del plasma, lo que teóricamente disminuye en la misma proporción, la actividad antibacteriana.

La gentamicina se absorbe muy poco por el tubo digestivo, por lo que nunca se debe emplear la vía bucal. Cuando se aplica por inyección intramuscular, la absorción es rápida y completa; las concentraciones máximas en sangre se observan a los 30 y los 60 minutos de su administración, y la actividad antibacteriana persiste durante 8 a 10 horas. Una dosis de 1 mg por kg de peso produce niveles séricos de 5 a 10 microgramos por ml. Dosis repetidas a intervalos de 6 a 8 horas, en personas con buen funcionamiento renal, no producen acumulación; en cambio, cuando la eliminación urinaria es deficiente, pueden ocurrir concentraciones tóxicas y peligrosas.

La gentamicina se elimina en forma activa y casi en su totalidad por filtración glomerular, con un ritmo paralelo al de la creatinina. Las concentraciones en orina varían con el volumen de ésta y la intensidad de la filtración glomerular, las cifras oscilan entre 5 y 100 microgramos por ml. Por la bilis se elimina en muy pequeña cantidad. En cambio se puede extraer eficazmente de la sangre por diálisis peritoneal o por hemodiálisis.

La gentamicina pasa en cantidades muy reducidas al líquido cefalorraquídeo y aún con meninges inflamadas,

las dosis terapéuticas no proporcionan niveles antimicrobianos útiles, razón por lo cual no se recomienda la vía parenteral en las infecciones meningéas; en caso de estar indicada, deberá aplicarse por la vía intrarraquídea o intraventricular.

Administrada a dosis terapéuticas y por periodos no mayores de 8 a 10 días, la toxicidad del medicamento es menor del 2%. La nefrotoxicidad común a todos los antibióticos de este grupo ocurre en enfermos con lesión renal previa y una de sus primeras manifestaciones es la elevación de la urea en sangre.

A diferencia de la kanamicina, que afecta fundamentalmente la función auditiva del octavo par craneal, la gentamicina ataca el aparato vestibular. Esta acción tóxica es proporcional a las concentraciones en la sangre y al tiempo de administración; por lo tanto el riesgo es mayor cuando el tratamiento se prolonga más de 8 a 10 días o cuando hay insuficiencia renal. La interrupción del tratamiento a los primeros signos de trastorno vestibular y la sordera permanentes, son permite, la mayoría de las veces, la regresión total de los síntomas. La frecuencia de estas manifestaciones es de 2%; sin embargo, la disfunción vestibular es excepcional. Las erupciones alérgicas son excepcionales. No se han informado manifestaciones de intolerancia hepática o de alteraciones hemáticas.

Dosis y aplicación clínica

La dosis promedio de gentamicina administrada por vía intramuscular es

de 2.5 mg por kg de peso por día repartida en dos a tres aplicaciones. En casos graves puede aumentarse a 5 mg por kg de peso por día. En los enfermos con insuficiencia renal se recomienda la dosis inicial de 1 a 1.5 mg por kg de peso y aplicar las dosis subsecuentes a intervalos mayores, en base a la concentración de nitrógeno ureico de la sangre. Por ejemplo, con 30 a 40 mg por 100 ml de nitrógeno ureico se debe aplicar cada 12 horas; con cifras de 40 a 70 mg por 100 ml, una vez al día, si las cifras son mayores, se debe espaciar la misma dosis a cada tercer día. Cuando se está haciendo diálisis, conviene administrarla inmediatamente después.

La administración tópica de gentamicina en pomadas o cremas es bien tolerada y parece desprovista de acción irritante local o de sensibilización.

Está indicada en el tratamiento de las septicemias por gérmenes gram negativos. La asociación de este antibiótico con la carbencilina, las cefalosporinas, la ampicilina, o las tetraciclinas, tiene, para algunos autores, una acción sinérgica importante. Los estudios comparativos de Martin *et al* demuestran que la combinación cefaloridina-gentamicina, fue útil en el 85% de las septicemias por bacterias gram negativas. El tratamiento de elección en las infecciones graves por *Pseudomonas* es en la actualidad la combinación carbencilina-gentamicina.

La gentamicina es un antibiótico de gran eficacia en las infecciones de las vías urinarias y son numerosos los estudios publicados que así lo demuestran. Prácticamente todos los micro-

organismos que infectan las vías urinarias, con excepción del enterococo, son susceptibles a este antibiótico. Las concentraciones que a dosis terapéuticas adquieren en la sangre y en la orina, hacen de la gentamicina uno de los antibióticos de primera elección en las infecciones del aparato urinario, tanto en el riñón como en las vías urinarias.

Otra aplicación eficaz de la gentamicina ha sido en los enfermos con quemaduras, donde se recomienda la aplicación tópica y parenteral, logrando con ello reducir considerablemente la mortalidad por septicemias debidas a *Pseudomonas*. Ha sido utilizado en infecciones de las vías respiratorias y los resultados obtenidos han sido satisfactorios.

En resumen, la gentamicina es un antibiótico que debe usarse particularmente en enfermos con infecciones debidas a cepas de gérmenes resistentes a otros antimicrobianos como son *Staphylococcus aureus*, *Proteus*, *Pseudomonas* y algunos coliformes.

Rifamicina

La familia de las rifamicinas, al igual que las penicilinas y las cefalosporinas constituye un grupo de antibióticos de extraordinario interés actual. Son antibióticos con muy amplias posibilidades de expansión en la terapéutica contra los microorganismos patógenos. La razón de estas posibilidades se debe a que la fórmula estructural de las rifamicinas es susceptible de sufrir constantes modificaciones, lo que ha dado lugar al

descubrimiento de nuevos compuestos con propiedades antibacterianas y farmacológicas superiores a los precedentes.

En 1957, Margalith y Beretta de los laboratorios de investigación de la casa Lepetit aislaron una nueva cepa de hongos, *Streptomyces mediterranei* y de la cual identificaron un complejo de antibióticos al que denominaron rifamicina.

Los estudios posteriores de Sensi y colaboradores demostraron que esta sustancia consta de varias fracciones, A, B, C, D, y E. La fracción B se puede separar fácilmente de los otros componentes del complejo debido a su buena estabilidad, naturaleza ácida y alta solubilidad en medios neutros.

Mediante diferentes procesos químicos modificaron la fórmula de la rifamicina B hasta obtener la rifamicina SV. Estos mismos investigadores sometieron la rifamicina B a diversos grados de oxigenación y temperatura en medios de acidez variable, y lograron aislar la rifamicina S; la que a su vez transformaron en rifamicina SV mediante reducción con ácido ascórbico.

Los estudios experimentales con este compuesto, señalaron que era un antimicrobiano diferente a los conocidos y que tenía las siguientes características: 1) acción bactericida *in vitro*, a bajas concentraciones contra microorganismos gram positivos y micobacterias; a concentraciones mayores inhibe el crecimiento de bacterias gram negativas; 2) mostró ser de gran efi-

cacia *in vivo* en el tratamiento de las infecciones por gérmenes grampositivos, en las infecciones de las vías urinarias producidas por gérmenes gram negativos y en algunas infecciones por *M. tuberculosis* en las que además mostraba acción sinérgica con los tuberculostáticos habituales; y 3) se hizo evidente que era un antibiótico muy poco tóxico, puesto que los niveles que alcanza en el organismo son muy superiores a las concentraciones mínimas necesarias para inhibir el crecimiento de las bacterias susceptibles y al mismo tiempo muy inferiores a las que pudieran interferir con la actividad celular del huésped.

Con estas cualidades se continuaron los estudios hasta lograr identificar la estructura química de las rifamicinas.

Las rifamicinas tienen una fórmula completamente diferente a la de los antibióticos conocidos; está constituida por una larga cadena alifática extendida sobre un núcleo aromático.

Desde su identificación se han hecho centenares de cambios a la fórmula original y entre los derivados obtenidos se seleccionaron la rifamida o rifamicina M, semejante a la rifamicina SV y recientemente, la rifampicina.

La rifampicina se define químicamente como la 3-(4-metil-1 priperazil-iminometil) rifamicina SV. Tiene la cualidad de que se absorbe casi en su totalidad cuando se administra por vía bucal, además conserva y en algunos casos aumenta, la actividad bactericida de las rifamicinas anteriores.

Actividad antimicrobiana

Las rifamicinas son bactericidas; actúan inhibiendo la síntesis de las proteínas esenciales para la vida de la célula bacteriana.

Se pueden clasificar como antibióticos de amplio espectro. Sin embargo, las concentraciones necesarias *in vitro* para inhibir los gérmenes gram negativos, oscilan entre 10 y 100 microgramos, niveles que a dosis terapéuticas se alcanzan únicamente en la bilis y en la orina. En cambio, su actividad es excelente contra microorganismos gram positivos, tales como estafilococos, estreptococos (excluyendo el *fecalis*), clostridias, neumococos, *B. anthracis* y *Corynebacterium* y contra *M. tuberculosis* y *Neisseria*; pues los inhibe a concentraciones de 0.01 a 0.10 microgramos por ml, niveles que como ya se dijo, se alcanzan fácilmente en la sangre.

Hasta ahora no se ha demostrado resistencia cruzada con otros antimicrobianos. Se debe insistir en que lo más espectacular de la actividad antibacteriana de las rifamicinas, en especial de la rifampicina, es su acción contra las infecciones por micobacterias, que las sitúa como "droga primaria", en el tratamiento de los enfermos tuberculosos.

Los trabajos de experimentación clínica y de laboratorio con la rifampicina son muy numerosos; los investigadores mexicanos, especialmente los fisiólogos, confirman la eficacia de este medicamento contra las infecciones por micobacterias. Su actividad

antituberculosa es 10 a 20 veces mayor que la rifamicina SV.

Propiedades farmacológicas

Después de administrar 250 mg de rifamicina SV en el adulto, por vía intramuscular, se observa que los niveles máximos en sangre se alcanzan al cabo de la primera hora, ascienden hasta 2 microgramos por ml y ocho horas después todavía rebasan las concentraciones activas contra las bacterias gram positivas más comunes.

Todas las rifamicinas alcanzan en la bilis, niveles diez veces superiores a los de la sangre; esto se debe en parte a que 25% de la cantidad eliminada por el hígado es reabsorbida a través de la circulación porta y vuelve al hígado para ser nuevamente eliminada por la bilis. Las concentraciones en hígado y vías biliares son muy superiores a las necesarias para inhibir las bacterias gram positivas y gram negativas que habitualmente infectan este órgano. El incremento de la dosis no produce aumento proporcional de los niveles del antibiótico en la bilis.

Las rifamicinas penetran en todos los órganos y tejidos del organismo, alcanzando en algunos órganos, como el pulmón y los riñones, concentraciones mayores a las observadas en la sangre. Se ha demostrado su presencia en el tejido óseo hasta 12 horas después de administrar una dosis de 450 mg. También atraviesan la barrera meníngea para producir niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo.

Las rifamicinas se ligan a las pro-

teínas del plasma en un 60 a 70%, ahí actúan como depósito para mantener los niveles del antibiótico libre. Su eliminación final se hace a través del intestino y del riñón.

Aplicación clínica

La rifamicina SV se administra por vía intramuscular a la dosis de 250 mg cada 8 horas; en infecciones graves se puede aplicar cada 6 horas. La inyección es dolorosa. Actualmente también se puede administrar por vía endovenosa.

La rifampicina se administra a la dosis de 300 mg dos a tres veces al día. En la tuberculosis se puede emplear una dosis de 300 mg dos a tres veces al día, o bien una sola dosis de 300 a 600 mg cada 24 horas.

La rifampicina es actualmente uno de los medicamentos de elección en el tratamiento de la tuberculosis. Se recomienda asociarla con otros tuberculostáticos, en especial la hidrazida del ácido isonicotínico. Esta combinación es por el momento, el tratamiento más efectivo y menos tóxico de las infecciones tuberculosas.

La rifamicina SV está indicada en las infecciones estafilocócicas por gérmenes susceptibles. Es eficaz en el tratamiento de la gonorrea. La abundante experiencia clínica ha confirmado su utilidad en las infecciones hepatobiliares, donde ocupa un lugar preferente como medicamento de elección al lado de la ampicilina y las tetraciclinas.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas se iniciaron en la terapéutica clínica cuando Duggar en 1948 aisló la clorotetraciclina. Desde entonces las variaciones a la fórmula original han permitido obtener nuevos compuestos con propiedades farmacológicas diferentes pero con variaciones intrascendentes en el espectro antimicrobiano original.

Las diferencias farmacológicas de mayor interés en las tetraciclinas disponibles radican en su mayor absorción gástrica y la duración y concentración en la sangre tanto las de administración bucal como las de vía parenteral.

Los dos preparados más recientes son la doxiciclina y la minociclina, ambas de absorción digestiva, que mantienen concentraciones de tetraciclina, a igualdad de dosis, tres y cuatro veces más alta que los productos precedentes. La eliminación y la degradación en el organismo es lenta, por lo que con una sola dosis se mantienen niveles terapéuticos hasta por 24 horas. Todas las tetraciclinas muestran resistencia cruzada entre sí.

Aplicación clínica

Actualmente las tetraciclinas siguen siendo antibióticos de primera elección en las infecciones causadas por *Brucella*, *Rickettsiae*, *Pasteurella*, *D. pneumoniae* (en sustitución de la penicilina), *V. cholerae*, *Bacteroides*, *Mycoplasma* y *Actinomyces*, y también en las infecciones como la psitacosis, el linfogranuloma, la fiebre recurrente y la conjuntivitis de inclusión.

Están indicadas en infecciones por cepas susceptibles de *Shigella* y *Escherichia coli* patógena. Son eficaces en enfermos con gonorrea, sífilis y chancro blando; en infecciones por *Clostridia* (tétanos y gangrena); en el carbunco por *B. anthracis* y en algunas estreptococcias.

*

*

*

En esta presentación se han omitido algunos otros antimicrobianos de re-

ciente adquisición. Lo extenso del tema obliga a limitar la descripción a los más usuales. Tal omisión no significa que otros antibióticos, tales como lincomicina, colistimetato, y kanamicina, que han demostrado ser de gran utilidad en las infecciones por gérmenes susceptibles a ellos, sean de menor eficacia que los descritos.

NOTA: Bibliografía a solicitud, en la Academia Nacional de Medicina.

“Entonces será el tiempo de la muerte súbita, la que pega y derriba, la que derriba y golpea sacando vómitos de sangre, la que ablandará las amarras del Katum”.