



Generalidades de la quimioterapia antimicrobiana

DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES PEÑA MACHADO

En la historia de la medicina el descubrimiento, desarrollo y aplicación clínica de los antimicrobianos se consideran unos de los mayores avances en el campo de la terapéutica, ya que permitieron un cambio radical en la morbilidad y mortalidad de las enfermedades infecciosas, aunque la utilización indiscriminada de estos ha provocado nuevos problemas.

Los antimicrobianos constituyen un grupo de numerosos fármacos; antes de estudiar individualmente los que resultan esenciales para la atención de las afecciones más frecuentes, es necesario abordar aspectos generales donde se integran muchos de los contenidos de los capítulos precedentes de este libro, que son principios básicos para lograr que el medicamento seleccionado sea efectivo y seguro para el paciente y se administre correctamente, tarea difícil si tenemos en cuenta que existe gran cantidad de microorganismos capaces de producir enfermedades infecciosas que pueden provocar alteraciones locales y sistémicas, algunas muy graves y potencialmente irreversibles, como el *shock* séptico y la falla múltiple de órganos.

El término antimicrobiano incluye a los medicamentos utilizados en la prevención y el tratamiento de las enfermedades infecciosas, ya sean de origen natural o biosintético (antibióticos) como los de origen sintético puro (quimioterápicos). Genéricamente, cuando nos referimos a los antimicrobianos también incluimos los antivirales y los antimicóticos, mientras que se consideran antiparasitarios a los antiprotozoarios y los antihelmínticos.

En materia de infecciones hay términos que parecen sinónimos, pero no lo son; infección implica la implantación, desarrollo y acción morbosa de agentes patógenos en el organismo; sepsis es una respuesta generalizada y grave a una infección; antimicrobianos, antisépticos y desinfectantes, como veremos a continuación, también se relacionan, pero son diferentes.

La toxicidad selectiva que poseen los antimicrobianos permite su administración por vía sistémica. Los antisépticos y los desinfectantes también se emplean para prevenir y tratar infecciones superficiales porque son sustancias que inhiben el crecimiento o destruyen los microorganismos

patógenos, pero en general son muy tóxicos. Los antisépticos solo se aplican tópicamente en los tejidos vivos como la piel y las mucosas intactas, por ejemplo, antes de operar o inyectar, mientras que los desinfectantes se utilizan en objetos inanimados, como equipos o instrumentos quirúrgicos. Algunos antisépticos, en concentraciones elevadas, se comportan como desinfectantes. En la tabla 12.1 se muestran ejemplos de estos agentes agrupados por su estructura química.

Tabla 12.1. Antisépticos y desinfectantes

Grupos químicos	Ejemplos
Fenoles, cresoles y resorcinoles	Fenol
Alcoholes	Etanol
Aldehídos	Formaldehído
Ácidos	Ácido acético
Halógenos	Iodo e yodoforo Cloro y cloroforo
Agentes oxidantes	Peróxido de hidrógeno
Metales pesados	
Mercuriales orgánicos	Merbromina, timerosal
Compuestos de plata	Nitrato de plata
Sales de zinc	Oxido de zinc
Compuestos amonio cuaternarios	Cloruro de benzalconio
Otros	Clorhexidina

El éxito del tratamiento en las enfermedades infecciosas es el resultado de un proceso complejo que depende de la interacción de numerosos factores relacionados (Fig. 12.1):

1. Microorganismo o agente causal:
 - a) Tipo de microorganismo.
 - b) Sensibilidad a los antimicrobianos.
 - c) Resistencia microbiana.
 - d) Cinética del crecimiento.

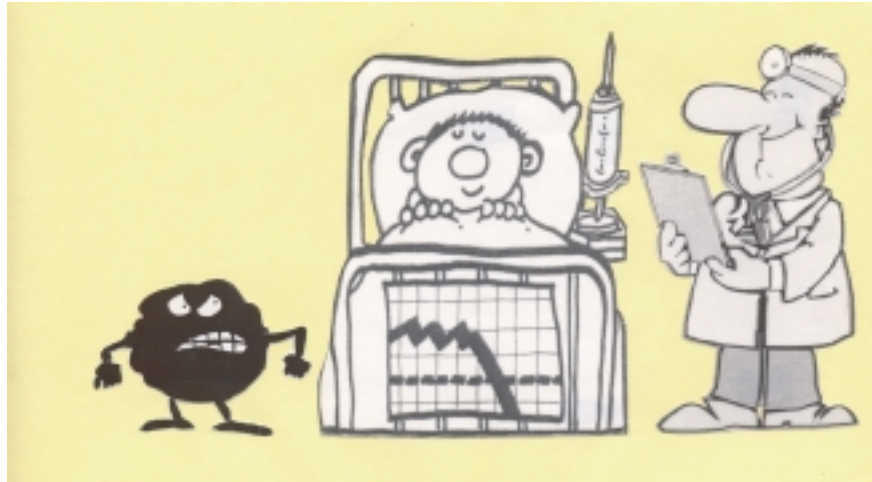


Fig. 12.1. Factores que se deben tener en cuenta para lograr el éxito en el tratamiento de las infecciones.

2. Antimicrobiano:
 - a) Familia o grupo farmacológico.
 - b) Espectro antimicrobiano.
 - c) Farmacocinética.
 - d) Dosificación.
 - e) Duración del tratamiento.
 - f) Farmacodinamia.
 - g) Eficacia /seguridad/costo.
 - h) Asociaciones.
3. Huésped o paciente:
 - a) Localización de la infección.
 - b) Condiciones del foco.
 - c) Problemas terapéuticos especiales:
 - Fisiológicos (edad, gestación, lactancia).
 - Patológicos (traumatismos o procedimientos invasivos que alteran los sistemas protectores o barreras naturales, inmunodepresión, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, gravedad de la infección, etc.).

Microorganismo o agente causal

Es importante recordar que la vida en nuestro planeta no sería posible sin la presencia de los microorganismos, que no todos son perjudiciales y que algunos, además, son beneficiosos. Todas las superficies del cuerpo humano poseen una flora bacteriana propia que lo protege de las infecciones por diversos mecanismos. También es cierto que al utilizar un antimicrobiano, los microorganismos que la componen sufren alteraciones, pueden proliferar y causar suprainfecciones.

En medicina, el término microorganismo patógeno se reserva para aquel que es capaz de producir enfermedad. Actualmente, el número y la diseminación de estos agentes se han incrementado como consecuencia de muchos facto-

res entre los que podríamos mencionar la destrucción del equilibrio ecológico natural, los avances tecnológicos, el aumento de la población, el incremento de las migraciones, etcétera.

Tipo de microorganismo. Los agentes causales en el terreno de las infecciones son abundantes; se habla de microbios cuando se incluyen bacterias, virus y hongos; para los protozoos y los helmintos se utiliza el término de parásitos. Se considera que las bacterias, además de ser un grupo heterogéneo, causan más infecciones que el resto de los microorganismos.

Según la capacidad de retener o no un colorante básico, las bacterias se agrupan en grampositivas o gramnegativas, respectivamente, pero existen otras diferencias estructurales y funcionales que tienen implicaciones sobre el efecto de los antimicrobianos y de su toxicidad selectiva.

Los microorganismos aerobios necesitan oxígeno para desarrollarse, los anaerobios no. La mayor parte de las infecciones por anaerobios derivan de la extensión de la flora endógena a lugares adyacentes como consecuencia de traumatismos o intervenciones quirúrgicas.

Sensibilidad. Resulta indispensable recoger muestras de sangre, orina, esputo, etc., en dependencia del sitio de la infección para realizar el diagnóstico microbiológico, es decir, identificar el agente causal y conocer su sensibilidad *in vitro* por medio del antibiograma, lo cual permite conocer la idoneidad de uno o varios antimicrobianos para el tratamiento de una infección particular (Fig. 12. 2).

El análisis de las muestras por medio de microscopia, tinción de Gram u otros métodos puede proporcionar información confiable en una hora o más acerca del agente patógeno microbiano. La bacteriología anaerobia es más compleja, por lo que los resultados pueden demorar.

A estas muestras, además, se les realizan pruebas cualitativas (método por difusión en disco de Kirby-Bauer) y cuantitativas que incluyen la determinación de la



Fig. 12.2. La toma de muestra es muy importante para realizar el diagnóstico microbiológico.

concentración inhibitoria mínima (CIM), capaz de inhibir la proliferación o el crecimiento de la cepa estudiada y la concentración bactericida mínima (CBM), que provoca la muerte del microorganismo. Alcanzar o superar la CIM es suficiente para tratar la mayoría de las infecciones y la CBM es necesaria en caso de endocarditis, meningoencefalitis, osteomielitis u otras infecciones en pacientes inmunodeprimidos.

La respuesta del tratamiento *in vivo* a veces no se corresponde con lo esperado por los resultados de las pruebas de sensibilidad *in vitro*, ya que este medio tiene limitaciones como veremos en la tabla 12.2. Además, *in vivo* influyen otros factores relacionados con las propiedades farmacocinéticas del medicamento. Así, la *Salmonella typhi* es sensible *in vitro* a varios antimicrobianos, entre ellos los aminoglucósidos. Este microorganismo se disemina por vía linfática y se desarrolla intracelularmente en el huésped. Los aminoglucósidos no pueden acceder a esos sitios, mientras que otros antimicrobianos como el cloranfenicol, cotrimoxazol y ampicilina sí llegan y alcanzan excelentes concentraciones.

Tabla 12. 2. Condiciones que influyen en el desarrollo de los microorganismos

	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
Cantidad del microorganismo inoculado	Constante	Variable
Concentración del antimicrobiano	Constante	Variable
Tiempo de incubación	Constante	Variable
Sistema inmunitario del huésped	No participa	Sí participa

También existe la posibilidad de informes falsos negativos o falsos positivos debidos a:

1. Una técnica deficiente de obtención de la muestra.
2. Muestras tomadas después de iniciado el tratamiento antimicrobiano.
3. Sobrecrecimiento de agentes patógenos por la flora normal.
4. Infecciones debidas a microorganismos no cultivables que requieren otro tipo de estudio como *Rickettsia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis* y muchos tipos de virus, entre otros.
5. Contaminación en los medios bacteriológicos por agentes que colonizan al huésped, pero que no le causan infección.

Para descartar estos errores deben repetirse los estudios, siempre que sea factible.

Frecuentemente en la práctica clínica, en el momento de comenzar el tratamiento, se ignora el agente o microorganismo patógeno, ya sea porque no es posible hacer el estudio o no se tienen los resultados, y existe un riesgo importante de morbilidad grave si se permite que la infección continúe sin tratarse, lo cual justifica iniciar el tratamiento empírico basado, en parte, en la experiencia clínica y la situación epidemiológica.

Resistencia. El empleo masivo de los antimicrobianos en medicina, veterinaria y agricultura, ha contribuido de forma importante a la aparición, el incremento y la diseminación de la resistencia microbiana. Es un problema global que disminuye las opciones terapéuticas, se presenta tanto en infecciones hospitalarias como comunitarias y al aumentar las posibilidades de fracaso no solo aumenta la mortalidad, sino que también incrementa los costos de los tratamientos, ya que muchos microorganismos son resistentes a múltiples antimicrobianos, entre ellos podemos mencionar a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* spp., *Neisseria gonorrhoeae* y *Mycobacterium tuberculosis*.

Cuando un agente patógeno puede multiplicarse en presencia de un antimicrobiano al que fue sensible anteriormente es porque ha sufrido alguna modificación o ha adquirido nuevas propiedades que le permiten resistir a su acción. No es igual resistencia que insensibilidad; un microorganismo se considera insensible porque no posee el sitio diana o sitio de acción que permite la acción de ese antimicrobiano, por ejemplo, el *Mycobacterium tuberculosis* siempre fue insensible a las penicilinas; con los hongos y los virus ocurre lo mismo.

Este fenómeno no es más que la expresión de la historia evolutiva de los organismos vivos en su intento de adaptarse a un medio que le es hostil y está presente también en los parásitos multicelulares y en las células malignas. La resistencia puede ser específica cuando se presenta para un antimicrobiano determinado, cruzada si incluyen otros químicamente afines, múltiple cuando alcanza varios antimicrobianos, aunque no estén relacionados químicamente.

Cuando un nuevo antimicrobiano amenaza la supervivencia de un microorganismo, este desarrolla complejos mecanismos de resistencia para sobrevivir, y como general-

mente el fármaco se sigue utilizando, los gérmenes sensibles mueren, pero los resistentes se siguen multiplicando. Se produce una selección de cepas resistentes y su población se incrementa hasta que aparece un nuevo medicamento capaz de destruirlo. Los patógenos resistentes no son más virulentos que los sensibles, pero resultan más difíciles de eliminar.

Si analizamos la historia de la resistencia del *Staphylococcus aureus*, podemos entender lo rápido que se disemina este mecanismo de defensa en los microorganismos:

- 1928. Sir Arthur Fleming descubre la penicilina.
- 1941. Aplicación clínica de este antimicrobiano.
- 1944. Aparecen las primeras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la penicilina.
- 1948. Entre el 60 y 65 % de este microorganismo es resistente en los hospitales.
- 1956. Comienza a utilizarse esporádicamente la vancomicina.
- 1959. Se introduce la meticilina.
- 1961. Aparecen las primeras cepas de *Staphylococcus aureus* hospitalario, resistente a la meticilina.
- 1979. Entre el 60 y 80 % de este microorganismo en la comunidad es resistente a la penicilina.
- 1986. El 8 % del *Staphylococcus aureus* hospitalario es resistente a la meticilina (SARM).
- 1992. La resistencia a la meticilina se incrementa al 40 % en los hospitales. Aumenta el uso de vancomicina como primera elección.
- 1997. Se detectan cepas de SARM hospitalario resistente a la vancomicina (SARV).

Debemos destacar que la resistencia aparece primero en los hospitales, debido a múltiples condiciones que lo favorecen. En estos centros se calcula que entre el 30 y 50 % de los pacientes ingresados reciben tratamiento con antimicrobianos, a esto se añaden malas prácticas de uso como administrar dosis subterapéuticas, tratamientos innecesariamente largos, utilizar compuestos de amplio espectro cuando un espectro reducido puede ser efectivo, entre otros.

El abuso de antisépticos y desinfectantes en la fabricación de jabones, detergentes y otros artículos, las aplicaciones no médicas como mezclar antimicrobianos con el pienso de animales o en forma de aerosoles para proteger los árboles frutales, son factores que favorecen la aparición y diseminación de la resistencia en la comunidad.

La resistencia en las poblaciones bacterianas se transmiten:

1. De persona a persona por la bacteria.
2. De bacteria a bacteria por plásmidos.
3. De plásmido a plásmido (o cromosomas) por transposones.

Como todo organismo vivo, las bacterias poseen una estabilidad genética que mantiene las características de la

especie, pero también tienen tendencia a la variabilidad (fenotípica y genotípica), base de la evolución de las especies. Las variaciones genotípicas se transmiten de forma hereditaria, a diferencia de las fenotípicas.

En los microorganismos, los cambios genotípicos pueden producirse al nivel del cromosoma por mutación o extracromosómico por plásmidos. La mutación cromosómica generalmente se produce de manera espontánea, provocando un cambio en la secuencia de nucleótidos de un locus específico, no tiene mucha relevancia clínica, pero es importante en SARM y en el *Mycobacterium tuberculosis*.

Los plásmidos son moléculas de ADN extracromosómico libres en el citoplasma que se replican de forma independiente; en cada bacteria pueden encontrarse varias copias de un plásmido o varios tipos de plásmidos. Los que contienen genes portadores de resistencia a los antibióticos se denominan plásmidos -R- que son capaces de transmitirla de forma verdaderamente epidémica, por lo que son de gran importancia.

El transposón es un segmento del plásmido que se integra a un aceptor de ADN y traspasa uno o más genes portadores de resistencia de un plásmido a otro, o también de un plásmido a un cromosoma y viceversa. La resistencia multidroga se disemina de una forma particularmente eficiente y rápida por un nuevo mecanismo al que se le ha llamado *genes cassettes* y que contiene, al menos, 3 elementos básicos:

1. Gene cassette: consiste en uno o varios genes de resistencia, atados a un sitio de reconocimiento pequeño.
2. Integrón: también llamado transposón especializado por ser una unidad de ADN móvil grande que puede estar localizado en un transposón.
3. Integrasa o recombinasa: es la enzima que inserta el o los *genes cassettes* en sitios únicos sobre el integrón.

La transferencia de la resistencia entre bacterias de la misma o de diferentes especies ocurre por 3 mecanismos: conjugación, transducción y transformación.

La *conjugación* es el mecanismo más rápido e importante de transmisión de resistencia. El paso del ADN requiere del contacto o apareamiento entre la bacteria resistente y la sensible (Fig. 12.3); la resistente o macho posee la capacidad de sintetizar una estructura denominada puentes o pilis sexuales para establecer contacto con la aceptora o hembra y pasarle su ADN (cromosómico o extracromosómico) y, además, puede transmitir la fertilidad o capacidad para sintetizar pilis sexuales; así la bacteria hembra, sensible y aceptora se convierte en macho, resistente y donadora. Usualmente ocurre con la misma especie, cuando se presenta en especies diferentes se habla de plásmidos promiscuos.

La *transducción* consiste en el paso del ADN cromosómico o extracromosómico desde una bacteria resistente hasta una sensible de la misma especie por medio de un bacteriófago, tiene importancia para la transmisión entre especies de *Staphylococcus* o de *Streptococcus*.

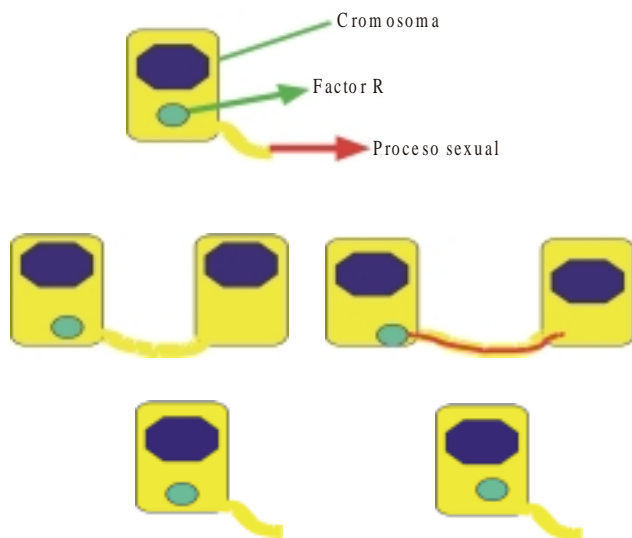


Fig. 12.3. Transmisión de la resistencia por el mecanismo de conjugación.

La *transformación* es el paso de ADN cromosómico libre a una bacteria y su posterior integración en su cromosoma carece de importancia en la práctica clínica.

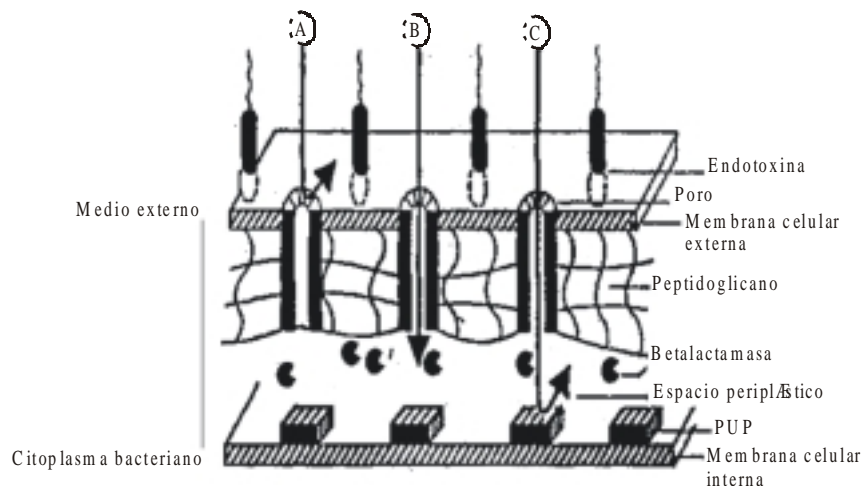
Los mecanismos por los cuales los microorganismos resisten a la acción de los antimicrobianos son variados (Fig. 12.4):

1. Impedir la entrada alterando la permeabilidad.
2. Impedir la entrada por expulsión activa o reflujo.
3. Destruirlo antes que actúe mediante la producción de enzimas que lo inactivan.
4. Impedir la unión al sitio diana o receptor alterando su estructura a ese nivel.
5. Desarrollar una vía metabólica alternativa.

Estos mecanismos se tratarán con más detalles en otro capítulo.

Legenda: A: impedir la entrada, B: destruir el antimicrobiano. C: impedir la unión al sitio receptor.

Fig. 12.4. Principales mecanismos de resistencia.



Cinética del crecimiento. Los microorganismos que se multiplican lentamente son menos sensibles a la acción del antimicrobiano que los de multiplicación rápida.

En la tuberculosis, el *Mycobacterium tuberculosis* se multiplica rápido en las cavernas, intermitente en los focos caseosos y lento dentro de los macrófagos, por lo tanto la eficacia del tratamiento va a depender de la actividad de los medicamentos contra las 3 poblaciones de bacilos, lo cual no se ha podido lograr con monoterapia.

Antimicrobiano

La primera decisión que debe tomar el médico es la que determina si la administración del antimicrobiano está indicada o no, de serlo, debe hacer una selección adecuada. Su administración puede estar justificada en presencia, o incluso en ausencia de signos clínicos y microbiológicos de infección.

La iniciación de un tratamiento antimicrobiano puede ser profiláctica cuando el objetivo es prevenir la infección. Se considera terapéutica empírica, si en el momento de comenzar el tratamiento se ignora el agente o microorganismo patógeno, ya sea porque no es posible hacer el estudio o no se tienen los resultados y el inicio del tratamiento no puede demorarse. Cuando al elegir el antimicrobiano se aisló e identificó el agente causal y se conoce su sensibilidad, el tratamiento es específico.

Familia o grupo farmacológico. Los antimicrobianos se pueden agrupar por su estructura química. No es objetivo de este capítulo enumerar todos los medicamentos incluidos en esta clasificación, no obstante en la tabla 12.3 se muestran algunos ejemplos de cada grupo. Las diferencias en la respuesta clínica dependen más de una utilización adecuada o no, que de la selección de uno u otro fármaco dentro del mismo grupo o familia. Como ocurre con otros fármacos "es mejor aprender a utilizar pocos bien, que emplearlos todos mal".

Tabla 12.3. Clasificación de los antimicrobianos por familia

– Aminociclótoles	Espectiomocina ⁵
– Aminoglucósidos	Estreptomocina, ⁵ neomicina, kanamicina, gentamicina, ⁵ tobramicina, amikacina, dibekacina, netilmocina
– Betalactámicos	
• <i>Penicilinas</i>	
Bencilpenicilinas	Penicilina G (cristalina, ⁵ procaínica, ⁵ benzatínica, ⁵) fenoximetilpenicilina ⁵
Aminopenicilinas	Ampicilina, ⁵ amoxicilina ⁵
Isoxazolipenicilinas ¹	Oxacilina, cloxacilina, ⁵ meticilina, nafcilina
Carboxipenicilinas ²	Carbenicilina, ticarcilina, carfencilina
Ureidopenicilinas ²	Azlocilina, mezlocilina, piperacilina, alpalicilina
• <i>Cefalosporinas</i>	
1ra. generación	Cefalexina, cefazolina, cefalotina, cefadroxil
2da. generación	Cefamandol, cefonicid, cefoxitin, ⁵ cefuroxime
3ra. generación	Cefotetan, cefotaxime, ceftazidime, ⁵ ceftriaxona ⁵
4ta. generación	Cefepime, cefpirome
• <i>Carbapenémicos</i>	Imipenem, ⁵ meropenem
• <i>Monobactámicos</i>	Aztreonam, carumonam, tigemonam
• <i>Inhibidores de las betalactamasas</i>	Ácido clavulámico, ⁵ sulbactam, tazobactam
– Diaminopiridinas	Trimetoprima, ⁵ metioprime, pirimetamina
– Estreptograminas	Pristinamicina, virginamicina, quinopristina/dalfopristina
– Fenicoles	Cloranfenicol, ⁵ tianfenicol
– Fosfomicinas	Fosfomicina, fosmidomicina
– Fusidanos	Ácido fusídico
– Glicopéptidos	Vancomicina, ⁵ teicoplanina, ramoplanina
– Lincosamidas	Lincomocina, clindamicina ⁵
– Imidazoles	Miconazol, ketoconazol, fluconazol
– Macrólidos	Eritromocina, ⁵ oleandomocina, josamicina, roxitromocina, azitromocina, claritromocina
– Nitroimidazoles	Metronidazol, ⁵ tinidazol, ornidazol, secnidazol
– Nitrofuranos	Nitrofurantoína, ⁵ nitrofurazona, furazolidona
– Nucleótidos antivirales	Aciclovir, ⁵ vidarabina, citarabina, zidovudina ⁵
– Polienos	Nistatina, ⁵ anfotericín B ⁵
– Polipéptidos	Polimixina B, colistina, bacitracina
– Quinolonas	
• 1ra. generación	Ácido, nalidíxico, ⁵ ácido oxolínico, cinoxacina, ácido pipemídico
• 2da. generación ³	Ciprofloxacina, ⁵ norfloxacina, ofloxacina, enoxacina
• 3ra. generación ⁴	Temafloxacina, difloxacino, lomefloxacino
– Rifamicinas	Rifamicina, rifampicina ⁵ , rifaximena
– Sulfonas	Dapsone ⁵
– Sulfonamidas	Sulfacetamida, mafenida, sulfasalacina, ftalil sulfatiazol, sulfadiacina, ⁵ sulfisoxazol, sulfimetoxazol, ⁵ sulfadoxina.
– Tetraciclinas	Clortetraciclina, tetraciclina, doxiciclina, ⁵ minociclina

Leyenda:

¹ También llamadas resistentes a las penicilinasas.² También llamadas antipseudomónicas.³ También llamadas quinolonas monofluoradas o fluoroquinolonas.⁴ También llamadas quinolonas bi y trifluoradas.⁵ Incluidos en la oncenena lista de medicamentos esenciales de la OMS.

También se clasifican en *bacteriostáticos* si disminuyen el crecimiento de los microorganismos (macrólidos, tetraciclinas, sulfamidas, fenicoles, lincosamidas) y en *bactericidas* si los destruyen o los eliminan totalmente (betalactámicos, aminoglucósidos, glicopéptidos, quinolonas, cotrimoxazol, fosfomicina, nitrofuranos, rifamicinas). En la práctica esta división es relativa, ya que los bacteriostáticos pueden ser bactericidas a elevadas con-

centraciones, sin embargo, en los pacientes graves o inmunodeprimidos se deben indicar siempre los bactericidas.

Los antimicrobianos se han clasificado, además, por sus mecanismos de acción, es decir, por los sitios potenciales de unión y ataque a las células de los microorganismos; este aspecto lo abordaremos detalladamente más adelante.

Espectro antimicrobiano. Ningún antimicrobiano es capaz de inhibir todos los microorganismos en dosis

clínicamente tolerables. Por su actividad frente a los diversos tipos de microorganismos pueden agruparse en: espectro amplio, intermedio o reducido. Siempre que sea posible deben utilizarse los de espectro reducido, porque mientras más amplio es el espectro mayor es la alteración en la microflora normal y se incrementa la posibilidad de suprainfecciones.

Cuando se sospecha el agente causal, la selección puede realizarse de las siguientes agrupaciones:

1. Principalmente contra grampositivos (bencilpenicilinas, cefalosporinas de 1ra. generación, glicopéptidos, macrólidos, lincosamidas, rifamicinas, bacitracina, ácido fusídico).
2. Principalmente contra gramnegativos (aminoglucósidos, monobactámicos, polimixinas).
3. Amplio espectro (amino, carboxi y ureidopenicilinas, cefalosporinas de 2da. 3ra. y 4ta. generación, carbapenémicos, fenicoles, quinolonas, cotrimoxazol y tetraciclinas).
4. Anaerobios (penicilinas, cefoxitina, carbapenémicos, fenicoles, macrólidos, lincosamidas, metronidazol).

Conviene aclarar que no son categorías tan exactas, por ejemplo, la *Neisseria gonorrhoeae* y la *N. meningitidis* pueden ser sensibles a la bencilpenicilina, el *Staphylococcus aureus* cuando es sensible a la meticilina (SASM) puede tratarse con aminoglucósidos. Pero además, influyen otros factores, por ejemplo, los aminoglucósidos no tienen actividad frente a los anaerobios, debido a que estos microorganismos requieren para desarrollarse de ambientes con un potencial bajo de óxido-reducción que se logra en condiciones de pH bajo, destrucción hística, etcétera, precisamente en este medio los aminoglucósidos son inactivados.

Farmacocinética. Conocer de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los antimicrobianos tiene mucho valor en el éxito del tratamiento.

La vía de administración está en dependencia de la absorción y de la gravedad de la infección. En las infecciones severas se utiliza la vía parenteral: e.v. lenta o en infusión continua para efecto inmediato, i.m. si existen preparaciones disponibles (se debe tener en cuenta que la absorción por esta vía disminuye si la irrigación en el sitio de administración está alterada por *shock*, deshidratación o lesión medular). Cuando se observa mejoría del cuadro clínico se puede pasar de e.v. a i.m. o directamente a la vía oral, si el medicamento posee una excelente biodisponibilidad cuando se administra por esta vía como ocurre con el cloranfenicol.

En infecciones ligeras o moderadas se puede comenzar con la vía oral por su comodidad y si la absorción de los medicamentos de elección por esta vía es óptima, como es el caso del cloranfenicol, rifampicina, cotrimoxazol, metronidazol, ciprofloxacina. No se debe olvidar que en algunos casos la administración con alimentos reduce la biodisponibilidad oral, por ejemplo, las tetraciclinas.

Tras la administración se obtienen las concentraciones séricas máximas y posteriormente las hísticas máximas. En general, se plantea que para obtener concentraciones efectivas en los tejidos, los niveles séricos deben ser de 4 a 8 veces las CIM para la mayoría de las infecciones y de 8 veces la CBM para endocarditis, meningoencefalitis, osteomielitis, pacientes inmunodeprimidos, etc.

La distribución hística de los antimicrobianos depende de muchos factores como liposolubilidad, tamaño molecular, unión a proteínas plasmáticas, perfusión del tejido u órgano donde está localizada la infección. Los antimicrobianos con escasa unión a proteínas plasmáticas se distribuyen ampliamente, incluso en pacientes con compromiso nutricional importante; sin embargo, hay excepciones, los aminoglucósidos tienen un bajo por ciento de unión, pero debido a su tamaño molecular se ve reducida su distribución.

Para las bacterias capaces de residir y replicarse dentro de la célula fagocítica como la *Salmonella typhi*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium* spp. y *Chlamydia* spp., el antimicrobiano debe penetrar y actuar en el interior de las células.

La biotransformación puede ocurrir en el hígado. El cloranfenicol, los macrólidos, el metronidazol, las lincosamidas son metabolizados en este órgano. Otros lo hacen en el riñón o en el intestino; algunos se convierten en metabolitos activos, mientras que otros se inactivan en este proceso.

Antimicrobianos como el cloranfenicol, las sulfonamidas, la nitrofurantoina y la vancomicina se eliminan únicamente por vía renal; los betalactámicos, aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas, lincosamidas y rifamicinas utilizan la vía biliar, además de la renal. La excreción biliar resulta provechosa cuando se van a tratar infecciones de estas vías, pero en caso de obstrucción la eficacia puede reducirse.

La duración del efecto de una dosis depende de la tasa de eliminación. El tiempo de vida media ($t_{1/2}$) es un indicador de la tasa de eliminación y es el parámetro farmacocinético más utilizado en la práctica clínica; permite determinar el intervalo óptimo entre dosis. En algunos antimicrobianos existe la posibilidad de prolongar el ($t_{1/2}$) de diversas formas, por ejemplo: la bencilpenicilina tiene un $t_{1/2}$ muy corto, sin embargo, en presentaciones que contienen sustancias que la liberan lentamente en el sitio de administración (penicilina procaínica y benzatínica), o al administrar dosis muy elevadas, o indicarla asociada con probenecid, permite su administración a intervalos menos frecuentes.

Dosificación. Los errores más frecuentes en el tratamiento con antimicrobianos están relacionados con las dosis, los intervalos entre ellas, además de realizar cambios antes que transcurran 48 h de haber comenzado la administración, sin tener justificación para hacerlo. Como ocurre con la mayoría de los fármacos, la dosificación no puede definirse en términos fijos, por eso se utilizan rangos de dosis. Es igualmente perjudicial el exceso o el defecto en la

dosificación; si se superan las dosis máximas se producen efectos indeseables o tóxicos y por debajo de las mínimas el tratamiento es ineficaz. Por otra parte, cuando está comprometida la excreción del fármaco hay que hacer ajustes de dosis para evitar efectos tóxicos, como ocurre en las edades extremas de la vida o en los pacientes con insuficiencia renal.

Se indican las dosis máximas no tóxicas en las infecciones graves, tejidos poco accesibles y para microorganismos sensibles con respuesta pobre a dosis mínimas. Se administran las dosis mínimas en las infecciones leves provocadas por microorganismos muy sensibles.

Cuando el régimen de administración es intermitente, en cada intervalo de administración los niveles séricos fluctúan entre niveles máximos (pico) y mínimos (valle). A continuación le explicaremos qué ocurre cuando se violan la dosis o los intervalos:

1. Si duplicamos la dosis o aumentamos la frecuencia de administración podemos acercarnos a niveles tóxicos que resultan peligrosos, si el medicamento tiene un estrecho margen de seguridad. Si administramos la mitad de la dosis o duplicamos los intervalos, el nivel sérico medio se aleja de la concentración mínima efectiva, lo que puede provocar fracaso del tratamiento y favorecer la resistencia bacteriana.
2. Si administramos una dosis inicial mayor no hay retraso en alcanzar los niveles séricos medios deseados (dosis saturación) → (dosis sostén). Por ejemplo, en algunos casos se puede iniciar un tratamiento con dosis elevadas no tóxicas o en intervalos más frecuentes y a las 24 o 48 h modificarlo a su esquema habitual, esto acorta el tiempo necesario para lograr el comienzo del efecto terapéutico.

Duración del tratamiento. Además del factor concentración, es preciso considerar el factor tiempo o duración del contacto del antimicrobiano con el microorganismo.

Muchas veces las infecciones mucosas superficiales se curan con una sola dosis de tratamiento, por ejemplo, en la gonorrea genitourinaria no complicada. Por lo general, bastan de 3 a 5 días para observar el inicio del efecto beneficioso de un tratamiento antimicrobiano, salvo en endocarditis, procesos tuberculosos que pueden demorar semanas o infecciones en pacientes inmunodeprimidos, donde debe mantenerse hasta que los datos clínicos objetivos demuestren ausencia de infección.

Si al transcurrir el tiempo mínimo no hay una respuesta adecuada, debe considerarse un cambio de antimicrobiano, no obstante, previamente deben descartarse las causas posibles que entorpecen su acción. Debe tenerse en cuenta que el tratamiento excesivamente prolongado incrementa la posibilidad de efectos adversos, la aparición de resistencia bacteriana y los costos.

Farmacodinamia. El principio fundamental de la quimioterapia antimicrobiana es la toxicidad selectiva, lo cual es posible por las diferencias que existen entre las células de los agentes causales de la infección y las del huésped.

Los sitios diana o receptores donde los antimicrobianos ejercen su acción pueden ser estructuras celulares o reacciones bioquímicas esenciales para el agente infeccioso, blancos que no existen en la célula del mamífero, o si existen, los del microorganismos son más vulnerables. En la figura 12.5 está representada la estructura de una célula bacteriana: la pared celular le confiere su forma y le garantiza protección osmótica, ya que impide su ruptura en las soluciones hipotónicas en que suele existir; en ella se encuentra el péptido glicán, un polímero complejo que no está presente en la célula eucariótica; su síntesis involucra numerosas enzimas que pueden ser bloqueadas por diversos antimicrobianos en varios puntos. En los microorganismos grampositivos es más grueso (15-50 nm) y se encuentra cerca de la superficie celular, en los gramnegativos es más fino (2 nm) y está alejado de esta (Fig. 12. 6).

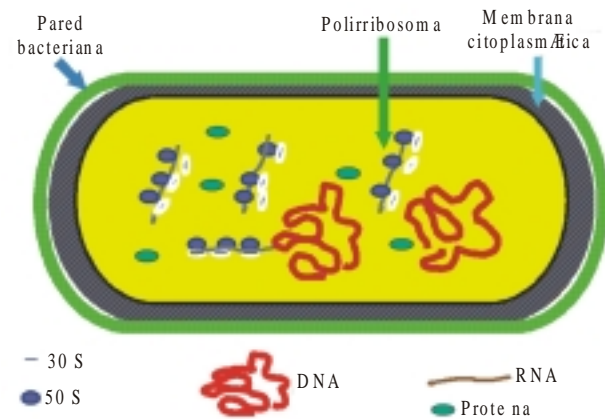


Fig. 12.5. Representación esquemática de una célula bacteriana.

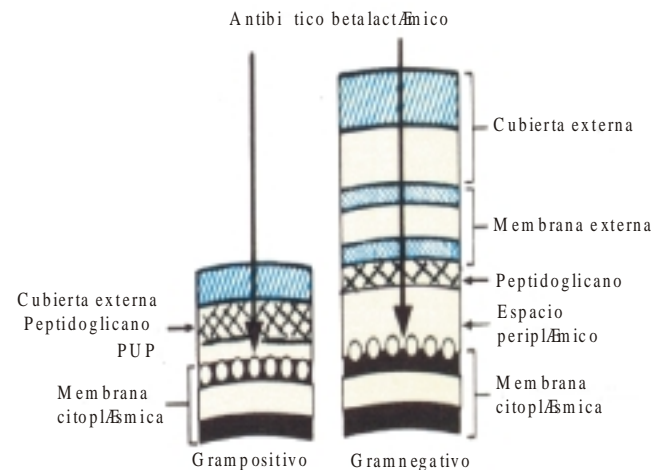


Fig. 12.6. Esquema de la pared bacteriana.

La pared celular de los microorganismos gramnegativos es más compleja, poseen una membrana externa de lipopolisacáridos que dificulta la penetración de antimicrobianos como penicilina G, meticilina, macrólidos, rifampicina, vancomicina, bacitracina o ácido fusídico. Los antimicrobianos hidrofílicos penetran por canales o poros llamados porinas, cuyo número varía según el tipo de bacteria gramnegativa y que solo permiten el paso de moléculas con peso molecular inferior a 600 dalton.

La membrana citoplasmática, por su parte, es una estructura bastante similar a la de los mamíferos y en algunas bacterias y hongos puede ser alterada fácilmente su permeabilidad.

El ribosoma es una nucleoproteína fundamental en la síntesis de proteínas de la célula, cada subunidad ribosomal tiene un coeficiente de sedimentación que para las células eucarióticas es 60S y 40S y para las procarióticas es 50S y 30S. Los 3 tipos de ARN están involucrados en la síntesis proteica. El ARN ribosomal es parte integral del ribosoma, el mensajero lleva la información genética y el de transferencia transporta los aminoácidos.

Para iniciar la síntesis de ADN participan varias enzimas que son también sitios diana de acción de antimicrobianos como: la topoisomerasa o girasa del ADN. Esta enzima se encarga del desenrollamiento y superenrollamiento de la molécula del ADN, la cual es estructuralmente diferente en los mamíferos, en otra parte de la síntesis son puntos vulnerables la ADN y la ARN polimerasa.

El ácido fólico es necesario para la síntesis del ADN bacteriano y humano, pero las bacterias y algunos protozoos como el *Plasmodium* spp. tienen que sintetizarlo, mientras que las células humanas lo obtienen de la dieta. Su síntesis puede ser inhibida en 2 pasos secuenciales, con un medicamento que sea un análogo estructural de una sustancia elemental para que esta síntesis ocurra, y bloqueando la acción de una enzima que está presente en la célula de los microorganismos y de los humanos, pero más sensible a ser inhibida en las bacterias y en protozoos.

En los helmintos los sitios diana pueden ser organelos intracelulares o fibras musculares, lo cual se explicará con más detalles en el capítulo correspondiente.

Las estructuras celulares o reacciones bioquímicas anteriormente señaladas, donde los antimicrobianos ejercen su acción, permiten agruparlos como sigue:

1. Los que inhiben la síntesis de la pared bacteriana: penicilinas, cefalosporinas y otros betalactámicos, vancomicina y otros glicopéptidos, fosfomicina, cicloserina, bacitracina y antimicóticos imidazólicos (miconazol, ketoconazol, etc.).
2. Los que afectan la permeabilidad de la membrana citoplasmática del microorganismo: polimixinas y antimicóticos poliénicos (nistatina y anfotericín B).
3. Los que inhiben la síntesis proteica a nivel ribosomal: aminoglucósidos y tetraciclinas (subunidad 30S), macrólidos, fenicoles y lincosamidas (subunidad 50S).
4. Los que afectan la síntesis o el metabolismo de los ácidos nucleicos: ciprofloxacina y otras quinolonas (girasa

del ADN), rifampicina (ARN polimerasa), aciclovir (ADN polimerasa), metronidazol y clofazimina.

5. Antimetabolitos que bloquean la síntesis del ácido fólico: sulfonamidas, sulfonas, trimetoprima y pirimetamina.

Se ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* que el efecto de la mayor parte de los antimicrobianos sobre los microorganismos persiste un tiempo después de su exposición al mismo, al que se le ha denominado *efecto posantibiótico* (EPA).

El mecanismo por el cual se produce no es bien conocido. En el caso de los antimicrobianos que inhiben la síntesis proteica al nivel ribosomal (aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol, etc.) podría reflejar el tiempo necesario para que el fármaco libere el ribosoma, y en los betalactámicos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana puede estar relacionado con el tiempo requerido por la bacteria para sintetizar nuevas enzimas transpeptidasas.

La importancia clínica de este fenómeno es que permite administrar estos fármacos con menor frecuencia que la calculada según su tiempo de vida media. Esto ha sido útil para los aminoglucósidos; actualmente estos se pueden administrar hasta una vez al día, sin variar la dosis total, lo que no afecta su efectividad y al parecer con menos toxicidad.

Eficacia/Seguridad/Costo. La mayor parte de los antimicrobianos tienen un amplio margen de seguridad y son bien tolerados, no obstante todos tienen efectos adversos, pero no siempre su aparición exige suspender el tratamiento. No se trata de estar predispuestos frente a antimicrobianos valiosos, por su toxicidad, ni de confiarlos y no tenerla en cuenta.

En general, se recomienda que en infecciones severas se puede aceptar un riesgo mayor de toxicidad si el antimicrobiano es superior a otros para el microorganismo causante; en infecciones ligeras o moderadas y tratamientos profilácticos se debe elegir el menos tóxico que posea efecto comprobado para el agente causal.

La intolerancia gastrointestinal suele ser frecuente con las tetraciclinas, la eritromicina, el cotrimoxazol, la nitrofurantoína y la rifampicina. No debe olvidarse que la administración parenteral puede provocar irritación local, sobre todo en tratamientos prolongados. En la tabla 12.4 se resumen los efectos adversos más relevantes de antimicrobianos de uso frecuente.

Los antimicrobianos más nuevos suelen ser más caros, por otra parte, las toxicidades graves o el fracaso del tratamiento puede incrementar los costos, por ejemplo, cuando debe dializarse a un paciente con insuficiencia renal aguda que ha sido causada por aminoglucósidos.

Asociaciones. Lo ideal es usar un solo antimicrobiano, siempre que sea posible. Salvo contadas excepciones en pacientes muy graves, las combinaciones de antimicrobianos no son más eficaces que el tratamiento con una sola droga. Un tratamiento combinado puede indicarse hasta que se reciban los resultados de los cultivos, entonces el

Tabla 12.4. Efectos adversos más relevantes de algunos antimicrobianos de uso frecuente

Antimicrobiano	Efectos adversos
Penicilinas	Urticaria, broncospasma, anafilaxia, diarrea, colitis pseudomembranosa, convulsiones en dosis elevadas
Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad, ototoxicidad, bloqueo neuromuscular
Quinolonas	Alteraciones en el SNC, intolerancia gastrointestinal
Sulfonamidas	Alteraciones hematológicas y renales, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson
Cloranfenicol	Aplasia medular, síndrome gris del recién nacido
Rifampicina	Hepatotoxicidad

tratamiento debe modificarse con un agente menos tóxico y de espectro más reducido, que posea eficacia comprobada para el microorganismo causal.

La necesidad de un tratamiento combinado se reduce cuando se dispone de medicamentos de amplio espectro como los carbapenémicos, cefalosporinas de 3ra. y 4ta. generación, fluoroquinolonas, etc.

Debe evitarse el uso frecuente de combinaciones que no se hayan validado mediante estudios clínicos o al menos pruebas *in vitro* o en animales.

El uso frecuente de combinaciones o de antimicrobianos de amplio espectro cubre la imprecisión diagnóstica, ofrece una falsa sensación de seguridad y tiene las siguientes desventajas:

1. Mayor costo.
2. Aumento de la tasa de superinfecciones.

3. Aumento de las bacterias resistentes a los antimicrobianos.
4. Aumento de las reacciones adversas debidas a las interacciones.
5. Aparición de antagonismos entre antimicrobianos.

Situaciones clínicas en las que el uso combinado de antimicrobianos resulta beneficioso y por lo tanto está justificado:

1. Para tratar infecciones bacterianas mixtas (Fig. 12.7) conocidas o desconocidas, las cuales no son sensibles a un agente común, por ejemplo, paciente con sepsis intrabdominal secundaria ocasionada por una perforación intestinal que incluye gérmenes anaerobios (*Bacteroides. fragilis*) y bacilos aerobios gramnegativos del tracto gastrointestinal. En forma similar, las infecciones ginecológicas, las neumonías aspirativas, o la sepsis de cabeza o cuello a punto de partida de focos odontógenos son situaciones donde el polimorfismo de los agentes causales no puede ser cubierto por un solo antimicrobiano.
2. En infecciones causadas por organismos que hacen rápida resistencia a la monoterapia, por ejemplo, tratamiento de la tuberculosis, o de la sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*.
3. Para prevenir la inactivación del agente antimicrobiano, por ejemplo, muchas cepas de *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y otros microorganismos elaboran betalactamasas que inactivan a la mayoría de las penicilinas; actualmente hay drogas capaces de inhibir esas enzimas como es el ácido clavulámico, sulbactam y tazobactam.
4. En infecciones donde el agente pasa por diferentes estadios de evolución y no existe un medicamento capaz de actuar con eficacia en todos, por ejemplo, tratamiento del paludismo.

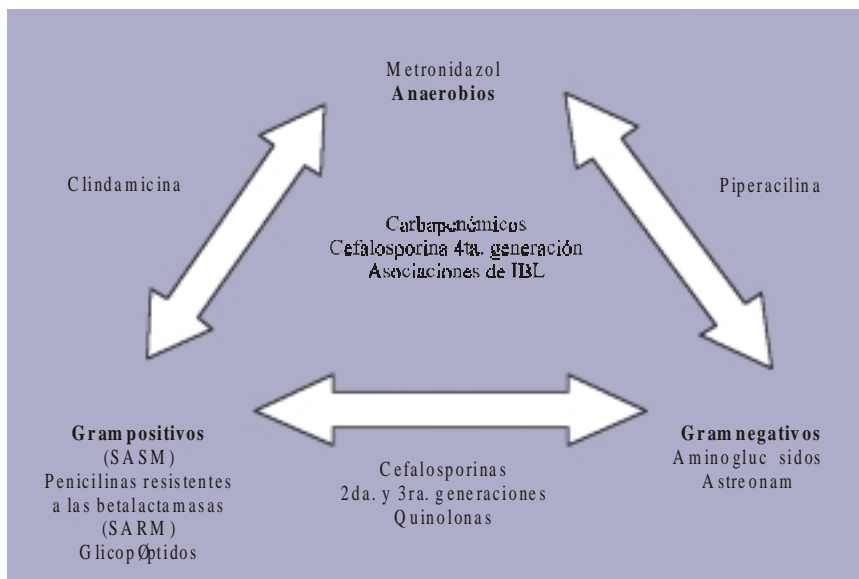


Fig. 12.7. Propuesta de tratamiento para infecciones mixtas. Posibilidades: 1. Asociar uno de un vértice con uno del lado opuesto. 2. Asociar uno de cada vértice. 3. Monoterapia con uno de los medicamentos del centro del triángulo.

- Para lograr un efecto sinérgico que supere la actividad individual de cada droga, por ejemplo, sulfametoxazol (bacteriostático) + trimetoprima (bacteriostático) = cotrimoxazol (bactericida).
- Para disminuir las reacciones adversas del agente más efectivo, por ejemplo, anfotericina B y 5 fluorocitosina en las meningitis por *Cryptococcus neoformans*. La anfotericina B como monoterapia requiere 10 semanas de tratamiento y es muy tóxica, con fluorocitosina sola se produce rápida resistencia a este fármaco.

Mecanismos básicos de actividad sinérgica de los antimicrobianos. En ocasiones, al asociar 2 antimicrobianos se logra un efecto significativamente mayor que la suma de los efectos de cada medicamento, esto puede deberse a:

- Un aumento de la permeabilidad de la pared bacteriana, provocado por la acción de uno de los antimicrobianos que facilita el acceso del otro al interior del germen y acelera la actividad antimicrobiana, por ejemplo, betalactámicos más aminoglucósidos.
- La inhibición por uno de los antimicrobianos de las enzimas bacterianas capaces de degradar al otro medicamento, por ejemplo, inhibidor de betalactamasas más betalactámico.
- Un bloqueo simultáneo de pasos sucesivos en una secuencia metabólica del microorganismo por los 2 compuestos:
 - Sobre la síntesis de ácidos nucleicos: sulfonamidas más trimetoprima.
 - Sobre la síntesis proteica: macrólidos más tetraciclinas.

Mecanismos básicos de actividad antagónica de los antimicrobianos:

- Si por definición las drogas bactericidas requieren del crecimiento bacteriano para ejercer su acción y las bacteriostáticas lo inhiben, si se asocian se comportan de forma antagónica, sobre todo cuando ambas se administran en dosis mínimas, a veces esto ha ocurrido *in vitro* y no *in vivo*, lo que puede deberse a que el antimicrobiano bacteriostático se comporte como bactericida para el agente causal, además de la contribución inmunológica del enfermo.
- Cuando se combina un inductor de betalactamasas como los carbapenémicos o la cefoxitina con un antimicrobiano lábil a la enzima, se produce una inactivación rápida *in vitro* e *in vivo* de cefalosporinas de 3ra. generación si se utilizan para tratar infecciones por *Pseudomonas* spp., *Serratia marcesens*, *Enterobacter aerogenes* y *Citrobacter* spp.

Huésped o paciente

Localización de la infección. Generalmente, en los tejidos accesibles y bien perfundidos como pulmón, riñón e hígado se obtienen concentraciones hícticas mayores y en los que son poco accesibles como ojo, hueso, meninges (SNC) puede ser necesaria la instilación local, además de la administración sistémica. La vancomicina, gentamicina y anfotericina B se utilizan por vía intratecal en el tratamiento de las meningoencefalitis.

No obstante, aun cuando se hayan logrado concentraciones plasmáticas efectivas, el deterioro de la circulación o la isquemia pueden afectar la llegada del antimicrobiano al foco, por ejemplo, diabéticos, *shock*, escaras, trastornos circulatorios, etc.

Como se observa en la tabla 12.5 no todos los antimicrobianos alcanzan niveles terapéuticos en el sistema nervioso central. La inflamación meníngea puede incrementar las concentraciones del fármaco a este nivel, incluso para los aminoglucósidos, pero en este caso los niveles alcanzados son inadecuados para las *Pseudomonas* y limítrofes para las enterobacterias. La eficacia no solo depende de la concentración en el líquido cefalorraquídeo; las sulfonamidas alcanzan niveles adecuados, sin embargo, la mayoría de las cepas del meningococo son resistentes a estos antimicrobianos.

Tabla 12.5. Concentraciones terapéuticas de antimicrobianos en el líquido cefalorraquídeo

Buena	Aciclovir, amoxicilina, ampicilina, carbapenémicos, carbenicilina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacina, cloranfenicol etambutol, fluconazol, fluorocistocina, fosfomicina, isoniacida, metronidazol, penicilina G; piperacilina, piracinamida, rifampicina, sulfonamidas, ticarcilina, trimetoprima
Regular	Astreonom, cefoxitina, doxiciclina, meticilina, sulbactam
Escasa o nula	Aminoglucósidos, anfotericina B, ácido clavulámico, cefalosporinas de 1ra. y 2da. generación, ketoconazol, lincosamidas, macrólidos, polipéptidos, tetraciclinas, vancomicina.

Condiciones del foco. La presencia de pus, el medio ácido o hipóxico puede favorecer la inactivación del antimicrobiano como ocurre con los aminoglucósidos y glicopéptidos. Sin embargo, las tetraciclinas y la nitrofurantoína son más activas en medio ácido.

Un cuerpo extraño, ya sea una articulación artificial o prótesis en válvulas cardíacas o una sonda uretral permanente, o el paciente con litiasis biliar o renal, puede

interferir con la acción antimicrobiana, pues los microorganismos se acumulan en su superficie y se cubren de una capa de glicocáliz que los protege del antimicrobiano y de los leucocitos, lo cual ocasionan recaídas que solo se resuelven con la remoción del material extraño.

Problemas terapéuticos especiales:

1. Fisiológicos

- Edad. En los niños no solo se usan dosis menores que en el adulto, además hay antimicrobianos que no se pueden usar, por ejemplo, las sulfonamidas, responsables de la aparición de kernicterus, y el cloranfenicol que puede provocar el llamado síndrome gris en el recién nacido. Las tetraciclinas en menores de 13 años causan alteraciones en la coloración de los dientes. Otros como las quinolonas deben usarse en situaciones donde el beneficio supere la posibilidad del riesgo de padecer artropatía observada en estudios preclínicos. En los ancianos hay que hacer ajuste de dosis porque disminuye el aclaramiento de muchos medicamentos.
- Gestación. El riesgo para el feto o el lactante debe ser cuidadosamente analizado, solo deben indicarse los que son seguros o inocuos (tabla 12.6).

Tabla 12.6. Seguridad y riesgo de los antimicrobianos en el embarazo

A	Amoxicilina, ampicilina, carbenicilina, cefalexina, cefalotina, cefoxitina, cloranfenicol, ¹ eritromicina, fenoximetilpenicilina, isoniacida, penicilina G
B	Azitromicina, azlocilina, aztreonam, ciprofloxacina, ² claritromicina, lincosamidas, metronidazol, ³ piperacilina, ticarcilina, vancomicina
C	Aciclovir, amantadina, cotrimoxazol, dapsone, ketocanazol, nitrofurantoína, pirimetamina, ⁴ rifampicina, sulfonamidas ⁵
D	Aminoglucósidos, cloroquina, tetraciclinas

Legenda: A: Se consideran seguros. B: Aparentemente seguros (usados en un número limitado de gestantes). C: Provocan alteraciones por sus acciones farmacológicas sin ser teratógenos. D: Primariamente teratógenos.

¹ Síndrome gris a término.

² Riesgo de artropatía.

^{3 y 4} No usar en el 1er. trimestre.

⁵ Kernicterus a término.

2. Patológicos

- Ambiente o lugar donde se adquirió la infección: extrahospitalaria o comunitaria e intrahospitalaria o nosocomial. No es igual adquirir una infección en la comunidad, en un paseo por el campo, en el ascensor o el ómnibus, que en el hospital. El hospital y en especial los servicios cerrados como las unidades de cuidados intensivos pueden ser sitios peligrosos, allí

no solo abundan los gérmenes sino que estos tienen mayor resistencia a los antimicrobianos (Fig. 12.8). Además de que la susceptibilidad del huésped está aumentada porque los mecanismos protectores o barreras defensivas en la puerta de entrada de piel y mucosas están alteradas, ya sea como resultado de traumatismos, fracturas, quemaduras o de procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos (agujas, drenajes, suturas, etc.) (Fig. 12.9).

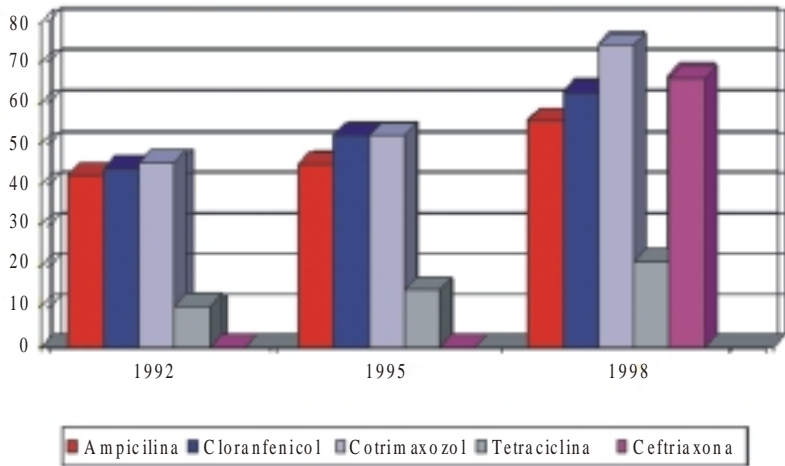
Por último en las instituciones hospitalarias el medio de transmisión está garantizado; el más común de persona a persona a través de las manos, el descuido de las normas de asepsia, ropas, instrumentos, soluciones parenterales, aire contaminado y vectores.

- Immunodepresión. Cuando la contribución inmunológica humoral y celular del huésped está deteriorada, el paciente es más susceptible de infectarse y además la evolución suele ser tórpida, por ello, además de prevenir la adquisición de la infección y mejorar las defensas del paciente se deben elegir antimicrobianos bactericidas de amplio espectro como ureidopenicilinas, cefalosporinas de 3ra. y 4ta. generación, monobactámicos, carbapenémicos, quinolonas, vancomicina, antimicóticos y antivirales.
- Insuficiencia renal o hepática. La velocidad de eliminación de algunos antimicrobianos disminuye en los ancianos y en pacientes con insuficiencia renal crónica; en esos casos debe hacerse ajuste de dosis, para ello, primero es necesario calcular el aclaramiento de creatinina (Cl_s), ya sea por fórmulas o normogramas. El Cl_s es el volumen de plasma que es “aclorado”, en este caso de la creatinina (Cs) por unidad de tiempo y es un indicador confiable de la eficiencia del funcionamiento renal. En los pacientes con insuficiencia renal, el Cl_s se reduce mucho más si la alteración es grave:

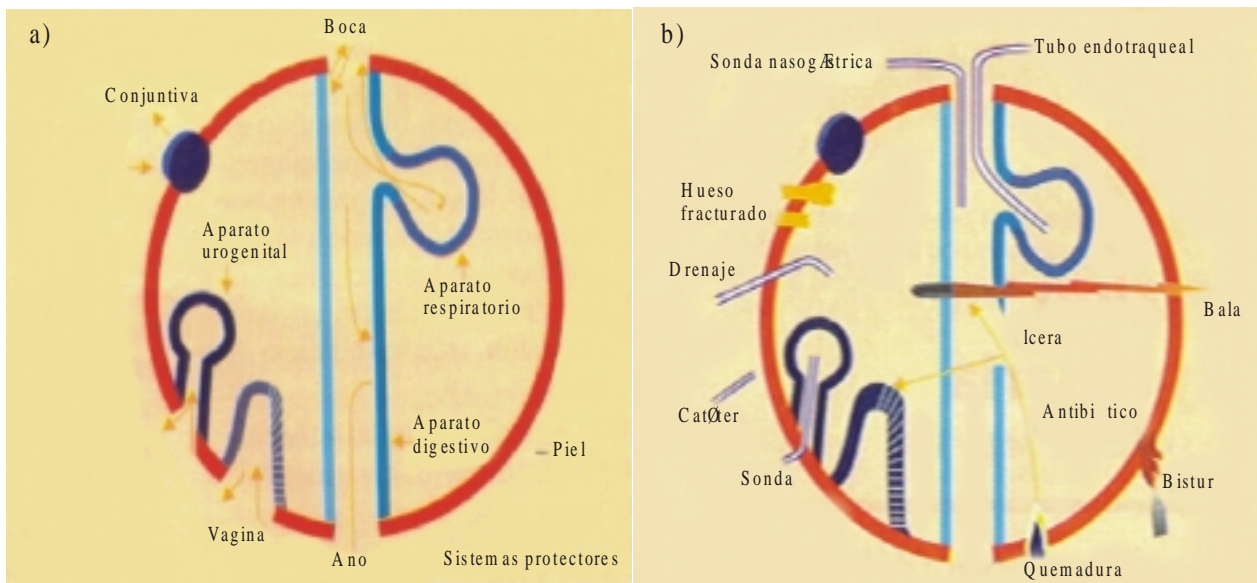
$$\text{Cl}_s = \frac{(140 - \text{edad}) (\text{peso en kg})}{72 - \text{Cl}_s (\text{mg} \times 100 \text{ mL})} \times (0,85 \text{ en la mujer})$$

Existen tablas que indican cómo incrementar los intervalos sin cambiar la dosis basados en el Cl_s. Otra posibilidad sería reducir la dosis sin cambiar los intervalos; en este caso el Cl_s se expresa en por ciento y se multiplica por la dosis que le corresponde al paciente si no tuviera insuficiencia renal.

Los fármacos que sufren alteraciones severas de su excreción en la insuficiencia renal son los aminoglucósidos, cefazolina, colistina, fosfomicina, vancomicina, tetraciclinas, etambutol y flucistocina. En estos casos o cuando el antimicrobiano es nefrotóxico, o si tiene un margen estrecho de seguridad, puede considerarse la posibilidad de un fármaco alternativo. En la insuficiencia hepática severa deben modificarse las dosis de cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, vancomicina, cefoperazona, isoniacida, piracinamida y rifampicina.



Fuente: Rev Pan Infect 1999:3S1.
Fig. 12.8. Resistencia microbiana por *Haemophilus influenzae* en procesos invasivos.



Fuente: Factores determinantes de la infección. Meakins JL, Puyana JC, 1989.

Fig. 12.9. a) Vías de acceso de los microorganismos al cuerpo humano. b) Alteración de los sistemas protectores que permiten la invasión bacteriana.

d) Otras afecciones. El antecedente de hipersensibilidad debe explorarse, si la reacción fue intensa (anafilaxia) constituye una *contraindicación* para el antimicrobiano que la provocó y todos los que tengan estructura similar, como suele ocurrir con los betalactámicos. Si fue leve, puede valorarse la relación beneficio-riesgo y tomar las precauciones necesarias. Si un paciente tiene uno o varios factores de riesgo que contribuyen a la toxicidad de un medicamento, deben valorarse cuidadosamente antes de decidir su uso, por ejemplo, evitar los aminoglucósidos en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal, deshidratados, en *shock* o que toman diuréticos. De esta forma, evitamos producir iatrogenia y ahorramos

recursos, ya que la atención y la rehabilitación será más rápida y menos costosa. Los pacientes con antecedentes de epilepsia pueden tener elevada predisposición a las convulsiones por altas dosis de betalactámicos.

Causas comunes de fracaso del tratamiento antimicrobiano

1. Del microorganismo:
 - a) Desarrollo de resistencia.
 - b) Infección dual al principio (detectar y tratar solo una).

- c) Superinfección.
 - d) Reporte erróneo de la susceptibilidad del microorganismo.
2. Del antimicrobiano:
- a) Selección inadecuada.
 - b) Vía de administración y dosis inadecuada.
 - c) Nivel en sangre y tejido inadecuado (por mala absorción, inactivación local, etc.).
3. Del paciente:
- a) Abscesos de pus no drenado.
 - b) Cuerpo extraño infectado o retenido.
 - c) Inmunodeficiencia.

Quimioprofilaxis

Se habla de quimioprofilaxis cuando los antimicrobianos se indican antes de que se manifieste la enfermedad, para prevenir la adquisición y establecimiento de los microorganismos patógenos endógenos o exógenos, es decir, que forman o no parte de la flora normal. En algunas situaciones resulta beneficiosa y su eficacia está comprobada en: los contactos cercanos de pacientes con meningococcia o tuberculosis, los contactos sexuales de gonorrea y sífilis, las personas que viajan a zonas endémicas de paludismo, los pacientes con riesgo de endocarditis, las exacerbaciones de bronquitis crónicas, las mujeres con más de 3 episodios anuales de infecciones genitourinarias y durante la fase neutropénica del trasplante de médula ósea.

En cirugía se aplica en el período perioperatorio para prevenir las complicaciones posquirúrgicas, cuando el riesgo de infección en la incisión bajo condiciones óptimas es mayor del 5 %, ya sea porque implica sección de la mucosa respiratoria, gastrointestinal o del tracto genitourinario.

También se indica en otras intervenciones consideradas limpias, como en cirugía cardiovascular u ortopédica, donde si se produce una infección, esta puede ser letal o severa.

El objetivo de la quimioprofilaxis en cirugía es garantizar niveles séricos adecuados del medicamento antes de la posible contaminación, para prevenir las complicaciones infecciosas inherentes a la intervención (Fig. 12.10). Para lograrlo se indica un antimicrobiano bactericida por el tiempo más breve posible, se recomienda administrar 2 h antes y repetir la dosis entre 12 y 24 h después de la intervención. Hay evidencias de beneficios máximos con una sola dosis preoperatoria, aunque esto depende de la duración de la intervención y de la farmacocinética del medicamento usado.

La quimioprofilaxis no está indicada en:

1. Infecciones virales agudas (excepto en epidemias de influenza).
2. Exacerbaciones del asma bronquial.
3. Pacientes con alteración de las defensas por diabetes mellitus.
4. Enfermos con terapia esteroidea.
5. Pacientes comatosos.
6. Pacientes con cateterismo, sonda vesical o instrumentación en la unidad de cuidados intensivos.
7. Cirugía limpia.

Probióticos

Los efectos benéficos de la microbiótica intestinal están demostrados, no solo protegen las enzimas digestivas y ejercen un efecto trófico sobre esta; además, impiden la



Fuente: *Antimicrobial prophylaxis in surgery*. Geroulanos MD, 1983:113.
Fig. 12.10. Antibioticoterapia perioperatoria. El uso perioperatorio, cuando está indicado, puede prevenir las complicaciones infecciosas, pero pierde eficacia si no se cumplen las medidas de asepsia y antisepsia o cuando la técnica quirúrgica es deficiente.

multiplicación de gérmenes patógenos, modulan la acción de las toxinas y ejercen un efecto inmunoestimulante.

El concepto de probióticos es muy antiguo, el uso de la fermentación como tratamiento fue descrito desde los tiempos bíblicos, se retomó a principios del siglo xx y se revitaliza en la década del 90.

Los probióticos se definen como microorganismos que estimulan las funciones protectoras del tracto digestivo, que han sido afectadas como consecuencia de la acción de los antimicrobianos, cambios en la alimentación o el estrés. Son importantes aliados en el tratamiento preventivo y terapéutico de las diarreas aguda y crónica, lo que ha demostrado que se pueden emplear microorganismos para luchar contra microorganismos.

En la actualidad se dispone de preparados en gránulos o cápsulas. De acuerdo con los trabajos reportados en la literatura, las bacterias lácticas como el *Lactobacillus* spp. y las levaduras *Saccharomyces boulardii* son los más prometedores en cuanto a eficacia y seguridad. En infecciones digestivas el tratamiento con microorganismos y no con antimicrobianos, no solo es más lógico sino que puede ofrecer más beneficios.

Políticas de antimicrobianos

El uso de los antimicrobianos debe ser científico y racional, es decir responsable, el personal médico desempeña una función importante con sus conocimientos y su experiencia. Sin embargo, su aplicación no carece de problemas, se han realizado numerosos estudios de utilización de antimicrobianos que han detectado diferencias en el consumo por países, regiones e instituciones y deficiencias relacionadas con su prescripción como:

1. Utilización excesiva.
2. Selección inadecuada.
3. Dosis, tiempo y vía de administración incorrectas.
4. Aparición de efectos adversos evitables.
5. Combinaciones inapropiadas.
6. Desconocimiento de los patrones de resistencia.
7. Escasa o nula utilización de procedimientos para controlar su eficacia.

Las tendencias de prescripción y consumo pueden estar influidas por muchos factores como las preferencias del médico, disponibilidad de medicamentos e incluso propaganda de la industria farmacéutica.

En muchos países se han aplicado políticas farmacéuticas nacionales con el objetivo de garantizar la calidad de la atención médica, haciendo un uso óptimo de los recursos, las *políticas de antimicrobianos* son parte de ellas. Aunque pueda parecer paradójico, los primeros en preocuparse por esta actividad fueron los países desarrollados que poseen amplios recursos, de ahí que su extensión está más que justificada a los que están en vías de desarrollo.

Conceptualmente el término *política* en una de sus acepciones significa “arte de conducir un asunto para alcanzar un fin”, desde el punto de vista de los antimicrobianos se define como “el conjunto de actividades o tareas realizadas por un grupo multidisciplinario de profesionales, con el objetivo de lograr el uso racional de estos medicamentos en una institución y, por lo tanto, contribuir a reducir la resistencia bacteriana”

La tarea más difícil para implantar una *política de antimicrobianos* es sensibilizar al personal médico de su necesidad. La tarea más importante para comenzarla es obtener los mapas microbiológicos, se trata de un informe de los niveles de resistencia de la institución. Otras actividades no menos importantes son la creación de un grupo técnico asesor, la categorización de los antimicrobianos en *no controlados, semicontrolados y restringidos o de reserva*. Se deben elaborar guías internas o de tratamientos por afecciones (elección y alternativas) en cada servicio, que pueden coincidir o no con los que aparecen en la literatura y que no son estáticas porque dependen de la situación de la resistencia bacteriana de ese lugar y en ese momento. Por último, es necesario aplicar planes educacionales y realizar el control de su ejecución.

Los antimicrobianos son un recurso al que se debe acudir solo cuando son realmente necesarios. La estrategia presente y futura para enfrentar la inmensa versatilidad de las bacterias en su afán de sobrevivir, no puede descansar únicamente en el ingenio de los investigadores para crear antimicrobianos superiores, también se deben usar de manera correcta y adoptar las medidas que eviten la transmisión de microorganismos multirresistentes.

Bibliografía

- Cabrera LN, Peña MM, Cires MP, Acosta GJ. Comportamiento de la resistencia *in vitro* después de aplicar una política de antimicrobianos. Rev Cubana Hig Epidem 1993; 31(2):100-8.
- Finch R, Ball P. Infection Reference Guide: General principles of Chemotherapy. Volumen 3. Ed. Blackwell Science, 1998: 177-85.
- Fisby AJ. Introduction on the Use of Antibiotics Guideline. Thomas Jefferson University, 1995 [INTERNET (<http://jeffline.tju.edu/cwis/oac/antibiotics-guide/into.html>)].
- García SJ. Criterios para la aplicación de una política de antibióticos en hospitales. Rev Cubana Salud Pública 1991;17 (2): 74-8.
- Georgopapadakou NH. Penicillin-binding proteins and bacterial resistance to betalactams. Antimicrob. Agents and Chemotherapy 1993; 3710:2045-53.
- Grupo MSD. Fármacos antibacterianos. Merck Sharp & Dohme de España. SA., 2000, [INTERNET (<http://www.msd.es/publicaciones/mmerck/MM-13-153.htm>)].
- Halloway WJ, Palmer D. Clinical applications of a new parenteral antibiotic in the treatment of severe bacterial infections. Am J Med 1996; 24:100(6A):52S-59S.
- Hernández-Sampelayo T, Gómez JA, Navarro ML, Cristóbal P. Infección en el paciente pediátrico y neonatal. Medicina 1995; 7(77):3405-19.
- Livornese LL, Díaz SC, et al. Hospital acquired infection with vancomycin resistant enterococcus faecium transmitted by electronic thermometers. Ann Intern Med 1992; 117: 112-6.

- Madoff LC, Kasper DI. Introduction to infection disease: host-parasite interaction. En: Harrison TR. Principles of Internal Medicine. 13th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1994:485-9.
- Mandell GL. Introducción a las enfermedades microbianas. En: Wyngaarden JB, Smith LIH, Bennet JC (eds). CECIL. Tratado de Medicina Interna. 19ª ed. Vol 2, Part 20, Cap 282. México DF: Interamericana-Mc Graw-Hill, 1994:1823-4.
- Mensa PJ et al. Etiología y tratamiento empírico de algunos síndromes de causa infecciosa. En: Guía de la Terapéutica antimicrobiana. 6ta. ed. Capítulo 4. Barcelona: Ed Masson SA, 1996, 327-28.
- Murray BE. Can antibiotic resistance be controlled? New England J Medicine 1994; 330(17):1229-30.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Basic Principles of Chemotherapy in Pharmacology. 4ta. ed. Londres: Ed. Churchill Livinston, 1999: 648-63.
- Rockefeller University Workshop. Multiple-antibiotic-resistan pathogenic bacteria. New England J Medicine 1994; 330(17): 1247-51.
- Rhodes KH, Henry NK. Antibiotic therapy for severe infections in infants and children. Mayo Clin Proc 1992;66:59-68.
- Sande MA, Kapusnik-Uner JE, Mandell GL. Agentes anti-microbianos. Consideraciones generales. En: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8ª ed. Parte XI, Capítulo 44. México DF: Ed. Médica Panamericana, 1993:991-1017.
- Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sandem. A. Guía Terapéutica Antimicrobiana 26ta. ed. Madrid: Ed. Díaz Santos SA, 1997: 140-43.
- Strachan KI. Antibioterapia profiláctica perioperatoria. Acta Med del HHA 1998;8 (1): 105-9.
- Vandenplis Y. Mitos y realidades de los probióticos. Rev Enf Infecc Ped 1998;XI (46):184-9.
- WHO. Drug Information 1999;13:245-58.