

Principios generales de la terapéutica antimicrobiana

Dra. LILLIAM CORDIÉS JACKSON,¹ Dr. LOONEY ANDRÉS MACHADO REYES² y Dra. MARÍA LILLIAM HAMILTON CORDIÉS³

RESUMEN

Se revisan las generalidades de la terapéutica antimicrobiana. Se señalan los diferentes mecanismos de acción y las clasificaciones que más se utilizan de estos fármacos. Además, se revisan los mecanismos de resistencia de los antibióticos y se resumen las manifestaciones de toxicidad más frecuentes de los antibióticos de mayor uso.

Descriptores DeCS: ANTIBIOTICOS/uso terapéutico; AGENTES ANTIINFECCIOSOS/uso terapéutico; ANTIBIOTICOS/historia; AGENTES INFECCIOSOS/historia; RESISTENCIA MICROBIANA A LAS DROGAS/fisiología; ANTIBIOTICOS/clasificación.

INTRODUCCIÓN

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

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

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

El empleo de agentes farmacológicos en el tratamiento de infecciones comienza cuando los chinos hace más de 2 500 años, utilizaron la cáscara enmohecida de la soja en el tratamiento de carbuncos, forúnculos e infecciones similares.¹ En el año 1877 *Pasteur y Joubert* reconocen las potencialidades clínicas de los microorganismos como agentes terapéuticos.² *Ehrlich* fue

el primero en formular los principios de la toxicidad selectiva y en reconocer las relaciones químicas específicas entre los parásitos y los medicamentos, el desarrollo de resistencia a medicamentos en los parásitos y el papel de la terapéutica combinada para combatir dicha resistencia. Los experimentos de *Ehrlich* en la primera década de este siglo condujeron al descubrimiento de las arsfenaminas, primer triunfo importante de la quimioterapia planeada.²

La era moderna de la terapéutica antimicrobiana se inicia en 1934 con la descripción de *Dogmak* de la efectividad de la primera sulfonamida en el tratamiento de las infecciones experimentales por estreptococos.²

La llamada "Edad de Oro" de los antibióticos comienza en 1941 con la producción de la penicilina a gran escala y su utilización con buenos resultados en ensayos clínicos.¹ En la actualidad se calcula que aproximadamente el 40 % de todos los pacientes hospitalizados reciben tratamiento con antimicrobianos, por lo que en la últimas décadas se han obtenido numerosos compuestos de esta índole, los que resultan de utilidad incuestionable, sin embargo, su amplio uso fomenta el aumento de la resistencia de los gérmenes, lo que crea una necesidad cada vez mayor de nuevas drogas, y se encarece el tratamiento.³⁻⁵ En este sentido, resulta imprescindible para nuestro trabajo diario, conocer los criterios farmacológicos y microbiológicos que permitan el uso más racional de estos compuestos.

Es propósito de este artículo esbozar los principios generales que rigen el uso de los agentes antimicrobianos específicamente los antibióticos.

¹ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna.

³ Especialista de I Grado en Neurofisiología.

CONCEPTO

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por diferentes especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) o sintetizados por métodos de laboratorio, suprimen el crecimiento de otros microorganismos y pueden eventualmente destruirlos. Estos compuestos difieren marcadamente en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, así como en su mecanismo de acción y espectro antimicrobiano.^{2,6,7}

Con frecuencia se han utilizado de manera indistinta los términos antibiótico, antimicrobiano y quimioterápico para designar sustancias químicas definidas con actividad contra microorganismos específicos, como ya señalamos, el antibiótico es una sustancia producida en la naturaleza por microorganismos vivos o sintetizada en el laboratorio, por lo que se considera un producto de la evolución y puede conferir una ventaja selectiva a quienes los producen en un ecosistema específico.

Desde el punto de vista técnico, los antibióticos difieren de los quimioterápicos en que estos últimos son productos de síntesis química, aunque algunos como las sulfonamidas tienen actividad antibacteriana, por lo que se ha propuesto el término Aantimicrobiano@ para describir a todas las sustancias con esta actividad, ya sean naturales o de origen sintético.^{7,8}

CLASIFICACIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN

En la práctica diaria, las clasificaciones que más se utilizan son las que se basan en la acción del antibiótico sobre la bacteria, las que los clasifica según su mecanismo de acción, y al tener en cuenta la coloración de Gram y las que los agrupa según su estructura química.^{6,7}

Según el efecto que ejerzan sobre la bacteria pueden ser (tabla 1):

- a) Bacteriostáticos: aquéllos que inhiben la multiplicación bacteriana, la cual se reanuda una vez que se suspende el tratamiento.²
- b) Bactericidas: poseen la propiedad de destruir la bacteria, su acción es terapéutica *irreversible*.

Estas designaciones de bacteriostático o bactericida pueden variar según el tipo de microorganismo: la penicilina G suele ser bactericida para cocos grampositivos, pero sólo es bacteriostático contra enterococos (*Streptococcus faecalis*), en tanto que el cloranfenicol suele ser bacteriostático, incluso a concentraciones muy al-

TABLA 1. Clasificación de los antibióticos según su efecto bacteriano

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

tas, pero puede ser bactericida contra *Hemophilus Influenzae*.⁸

La clasificación que se basa en el mecanismo de acción de los antibióticos, resulta de gran utilidad, sobre todo si hay que utilizar simultáneamente varios agentes.

Según su mecanismo de acción, los antibióticos se clasifican como sigue (fig. 1, tabla 2):

1. Antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular.

Las bacterias son microorganismos hiperosmolares con respecto a los tejidos y al líquido intersticial de los mamíferos, por tanto, para mantener su integridad cuando infectan al hombre, necesitan una pared celular rígida.

La inhibición de la síntesis de la pared bacteriana tiene habitualmente un efecto bactericida.¹ La estructura de la pared celular es un polímero denominado peptidoglicano, cuya síntesis se divide en 3 etapas principales, cada una de éstas es inhibida por un grupo de antibióticos diferentes.

En la primera etapa se forma el UDP-N-acetil-muramyl-pentapéptido en el citoplasma bacteriano.^{2,6} En la segunda etapa, se polimerizan el UDP-N-acetil-muramyl-pentapéptido y la N-acetilglucosamina que son transportados a través de la membrana citoplasmática y se unen al punto de crecimiento de la pared bacteriana. Esta fase es inhibida por antibióticos como la vancomicina y la bacitracina.^{6,7} Por último, las cadenas de peptidoglicano, una vez fuera de la célula, quedan entrelazadas transversalmente y dan lugar a la formación de un polímero tridimensional, esta etapa, también conocida como reacción de transpeptidación es inhibida por las penicilinas y las cefalosporinas.⁹⁻¹¹

2. Antibióticos que ejercen su acción a través de la membrana celular y afectan su permeabilidad.

La membrana citoplasmática es fundamental para la regulación del medio intracelular de la bacteria.⁶ Esta membrana tiene estructura diferente para las bacterias y los hongos y puede lesionarse por algunos productos, de esta forma se obtiene una actividad antimicrobiana

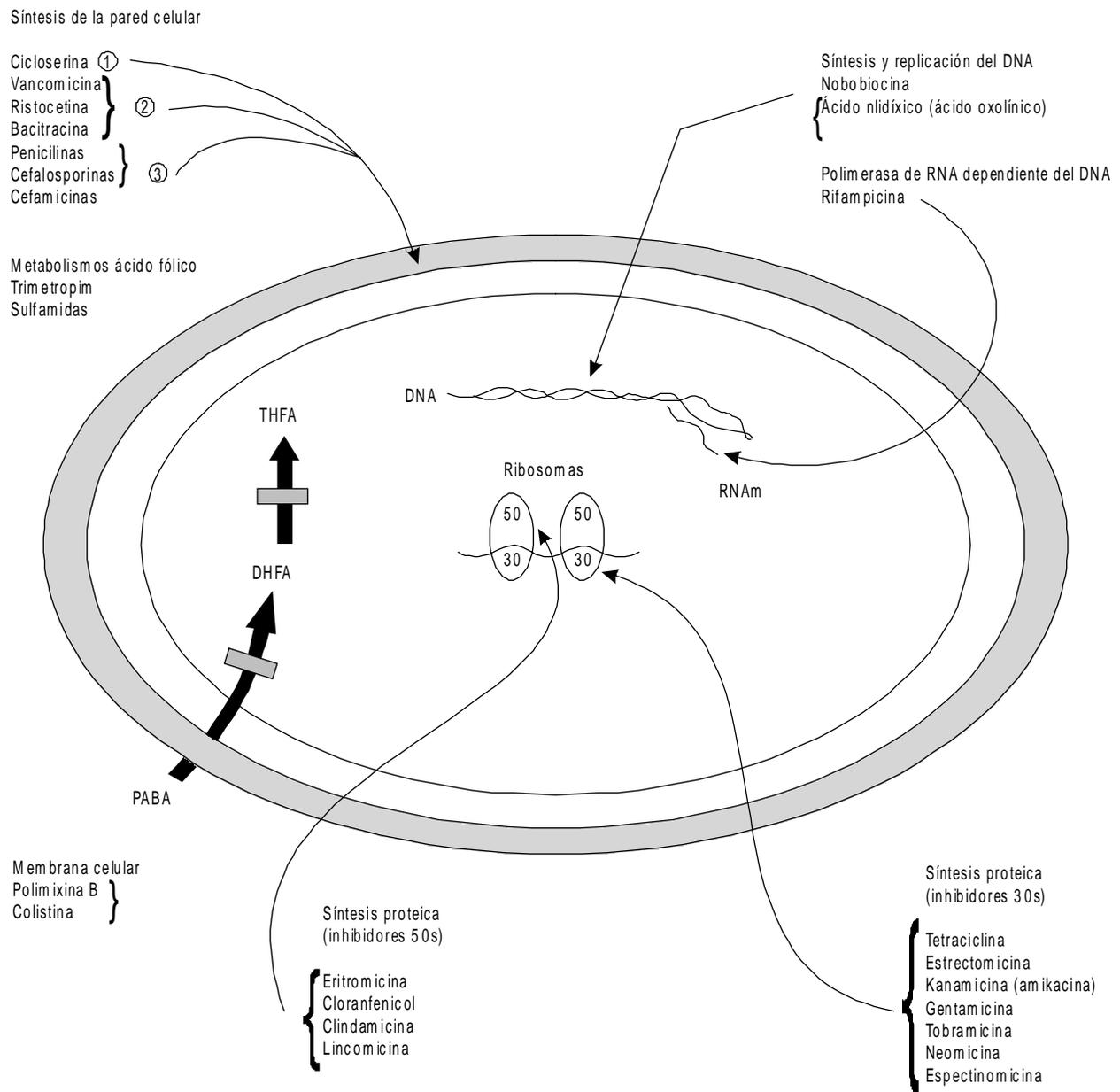


FIG. 1. Mecanismos de acción de los distintos antimicrobianos.

selectiva;¹ antibióticos como polimixina, pristanamicina y anfotericin B poseen esta acción. Las polimixinas, tienen una afinidad especial para los receptores de polifosfatos situados en la membrana celular de las bacterias, producen toxinas, que si bien es letal para la bacteria, no es tóxico para el hombre.¹²

3. Fármacos que inhiben la síntesis proteica (es decir, inhibición de la traducción y transcripción del material genético).

Algunos antibióticos (cloranfenicol, lincomicina, aminoglucósidos y las tetraciclinas) son capaces de inhibir la síntesis de las proteínas en las bacterias.¹²

El ribosoma bacteriano más pequeño que el de los mamíferos, consta de 2 subunidades denominadas 50s y 30s; el antibiótico se une a los ribosomas bacterianos y bloquean la acción del RNA mensajero, este bloqueo en ocasiones es reversible. En el caso de los aminoglucósidos, éstos se unen a la subunidad ribosomal 30s y producen la acumulación de complejos iniciales de la síntesis proteica, lectura errónea del código RNAm y producción de polipéptidos anormales que se comportan como bactericidas.⁷⁰

4. Inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos.

Las fluoroquinolonas, sulfonamidas, rifampicín, novobiocín y los nitroimidazoles actúan por este meca-

TABLA 2. Clasificación de los antibióticos según su mecanismo de acción sobre la estructura bacteriana

I. Inhibición de la síntesis de la pared celular	Penicilinas Cefalosporinas Vancomicina Fosfomicina Tercoplanina Bacitracina
II. Lesión en la permeabilidad de la membrana celular	Poliomixinas Colistinas Nistatina Anfotericín B
III. Inhibición de la síntesis proteica	Cloranfenicol Tetraciclina Aminoglucósidos Lincomicinas Eritromicina
IV. Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos	Quinolonas Sulfonamidas Rifampicina Trimetropín

nismo al inhibir de forma selectiva, la enzima RNA polimerasa dependiente del DNA, lo cual cataliza la transcripción de la información genética contenida en el RNA mensajero y se convierte así en un potente bactericida.^{11,13,14}

Mediante el método de tinción de Gram, las bacterias pueden clasificarse en grampositivas y gramnegativas (tabla 3). La naturaleza química de la pared celular bacteriana permite regir sus propiedades de tinción, por lo que pueden dividirse las bacterias en dos subgrupos en dependencia de la coloración que adopte el microorganismo, al ponerse en contacto con determinados colorantes: aquéllos que retienen el colorante y permanecen de color azul después de ser tratados con alcohol, se

TABLA 3. Clasificación de los gérmenes según coloración de Gram

Grampositivos	Gramnegativos
Staphylococcus aureus	Neisseria meningitidis
Streptococcus β hemolítico (A,B,C,G)	Neisseria gonorrhoeae
Streptococcus Grupo viridans	Acinetobacter
Streptococcus bovis	Bordetella pertussis
Enterococcus	Brucella
Streptococcus pneumoniae	Campylobacter fetus
Bacillus anthracis	Escherichia coli
Corynebacterium diptheriae	Haemophilus influenzae
Listeria monocytogenes	Klebsiella pneumoniae
	Legionella pneumophila
	Proteus mirabilis
	Pseudomonas aeruginosa
	Salmonella typhis
	Serratia marcescens
	Shigella
	Bacteroides fragilis
	Yersinia pestis

clasifican como grampositivos; ejemplos de ellos son: el estafilococo, estreptococos, corynebacterium. Las bacterias que se decoloran completamente con el alcohol y después se colorean en rojo por la safranina, son identificadas como gramnegativas; ejemplos de ellas son: las *Neisseria meningitidis* y la *Escherichia Coli*.^{2,7,14}

Por último, los antibióticos pueden clasificarse según su composición química (tabla 4). En el orden práctico esta clasificación es de utilidad sobre todo a la hora de seleccionar el antibiótico o las combinaciones que de ellos se deben emplear, cuando se trata de infecciones polimicrobianas.¹⁵⁻¹⁷

TABLA 4. Clasificación de los antibióticos según su composición química

I. Penicilinas	I. Grupo Benzilpenicilinas	Penicilina procaína Penicilina benzatónica Penicilina benetamine con clemizol
	II. Grupo (se absorben por vía oral, parecidas al primer grupo)	Azidocillín Fenoximetilpenicilina Fenoxietilpenicilina Fenoxipropilpenicilina
	III. Grupo (Meticillín resistente)	A Penicilinas isoxazólicas Cloxacillín Dicloxacillín Flucloxacillín Oxacillín
		B Meticillín
		C Nafcillín
	IV. Grupo Penicilinas de amplio espectro	- Ampicillín Hetacillín Melampicillín - Ésteres del Ampicillín Bacampicilina Levampicilina Pivampicilina Talompicilina - Ampicillín como componente Amoxicilina Cicloxícilina Epilina Mecilina Pivmecilina
	V. Grupo Penicilina activa contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	- Ureidopenicilina Apacilina Azlocillina Mezlocilina Piperacilina - Carboxipenicilina Carbencilina Caxfecilina Carindacilina Ticarcilina Sulbenicilina
	VI. Grupo Penicilina resistente a los Betalactamasas	Foramidocilina Temocilina

TABLA 4. (Continuación)

II. Cefalosporina(*)	I. Grupo	Cefazaflur (1ra G.) Cefazolina (1ra G.) Ceforadine (1ra G.) Ceftezole (1ra G.) Cefasetrile (1ra G.) Cefaloridine (1ra G.) Cefalotina (1ra G.) Cefaprín (1ra G.)		
	II. Grupo	Cefaclor (1ra G.) Cefadroxil (1ra G.) Cefatrizine (1ra G.) Cefroxadine (1ra G.) Cefalexín (1ra G.) Cefaloglicín (1ra G.) Cefaridine (1ra G.)		
	III. Grupo	Cefamandole (2da G.) Cefbuperazone (2da G.) Cefmetazole (2da G.) Cefodizime (2da G.) Cefonicid (2da G.) Cefotetán (3ra G.) Cefotiam (2da G.) Cefoxitín (2da G.) Cefuroxime (2da G.)		
	IV. Grupo	Cefepime (4ta G.) Cefetamet (3ra G.) Cefmenoxime (3ra G.) Cefodizime (3ra G.) Cefotaxime (3ra G.) Cefpirome (4ta G.) Cefpodoxime (3ra G.) Ceftazidime (3ra G.) Ceftizoxime (3ra G.) Ceftriaxone (3ra G.) Latamoxef (3ra G.)		
	V. Grupo	Cefixime (3ra G.) Ceftibutén (3ra G.)		
	VI. Grupo	Cefoperzona (3ra G.) Cefpimizole (3ra G.) Cefpiramide (3ra G.) Cefsulodín (3ra G.)		
	III Betalactámicos	Carbapenems	Imipenem Imipenem + Cilastatín Meropenem Thienamicim	
		Monobactámicos	Aztreonam Carumonán Tigemonán	
		Inhibidores de las betalactamasas	Amoxicilina + Ácido clavulánico Ampicillín + Subbactom Ticarclina + Ácido clavulánico Piperacilina + Tazobactam Ácido halopenicilínico	
		IV. Macrólidos	Azitromicina	
			Claritromicina	
			Eritromicina	
			Josamicina	
			Kitasamicina	
			Midecamicina	
			Miocamicina	
	Micinamicina			
	Oleandomicina			
	Rosaramicina			
	Roxitromicina			
Spiramicina				

TABLA 4. (Continuación)

V. Tetraciclinas	Clortetraciclina		
	Clomociclina		
	Demeclociclina		
	Doxiciclina		
	Limeciclina		
VI. Cloranfenicol	Cloranfenicol		
	Tianfenicol		
	VII. Amminoglucósidos	Estreptomina	
		Neomicina	
		Kanamicina	
Gentamicina			
Tobramicina			
Amikacina			
Dibekacina			
Habekacina			
Isapemacina			
Kasugamicina			
VIII. Sulfonamidas	Para usos generales (han disminuido su uso por altos efectos colaterales, el que más se emplea es la triplesulfa)	Sulfatiazol Sulfadiazine Sulfadimidine B.P. Triplesulfa	
	Sulfa con compuestos altamente solubles (alcanzan grandes concentraciones en orina, principal uso en tratamiento de infecciones urinarias)	Sulfafurazole Sulfametizole Sulfasonidine	
	Compuestos de baja solubilidad	Talilsulfatiazol Succinilsulfatiazol Sulfaguanidine Sulfaloxante de Calcio	
	Compuestos de larga y media actividad	Sulfametoxazole Sulfametoxipiridoxine Sulfadimetoxine Sulfadoxine Sulfametopiracine	
	Sulfonamidas tópicas	Sulfasolazine Sulfadiazina de Plata Mafenide	
	IX. Lincosamidas	Lincomicina	
		Clindamicina	
	X. Antibióticos péptidos	Ciclopéptidos	Bacitracina Gramicidina Sulfato de colistina Sulfometate de colistina
		Polimixina	Polímixín B
		Depsipéptidos	Pristinamicina
Glicopéptidos		Daptomicina Telcoplamina Vancomicina	

TABLA 4. (Continuación)

XI. Metronidazole	Nitroimidazole y Nitro-tiazoles	Metronidazol Omidazol Tinidazol Niridazol
XII. Quinolonas	4 Quinolonas Fluoroquinolona	Acrosoxacín Cinoxacín Ácido nalidíxico Ácido oxolínico Ácido pipemídico Amifloxacín Ciprofloxacina Difloxacina Enoxicina Fleroxacina Flumequine Lomefloxacina Norfloxacina Ofloxacina Pefloxacina Temafoxacina
XIII. Rifamicina	Rifabutin Rifampicina Rifampicina sódica Rifapentine Rifaximen	
XIV. Agentes antimicrobianos	Ácido paraminosalicílico Capreomicina Clofazimina Dapsone Etambutol Etionamida Isoniazida Pirazinamida Tiacetazona Tiambutosine Viomicina	
XV. Diaminopirimidinas	Diaminopirimidas en combinación con sulfas	Co-Trimazine Co-Trimoxazole Pirimetamine Trimetropín
XVI. Agentes Antimicrobianos	Azoles Flucitosine, 5-Fluorocitosine Griseofulvina Macrólido poliélico Otros Agentes	Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Miconazol Anfotericín B Terbinafine
XVII. Antivirales	Adamantanes Interferones Nucleósidos	Amantadina Rimantadina Isoprinosine Interferón Aciclovir Ganciclovir Idoxuridine Ribavirín Trifludine Vidaradine Zidovudine

TABLA 4. (Continuación)

Compuestos en desarrollo con limitación clínica	- Bezimidazole Hidoxibentilbenzimidazole Enviroxine - Agentes Quelantes B-Diketone Ácido Fosfónico Foscarnet Ácido Fosfonacético - Agentes Inmunomoduladores Imutiol Thimopentín - Interferones inductores Ampligen Pirimidinones - Nucleósidos Arabinósidos Citarabine Vidarabine monofosfato Dideoxynucleósido análogo 2' 3' Dideoxicitidine 2' 3' Dideoxyinosine 2' Deoxyribosides E-5 (2-Bromovinyl) 2' -Deoxycitidine - Nucleósidos con sustitución del azúcar Fluoroiodoaracitose 2' Fluoro B5-Metilran - Thiosemicarbazonas Methisazone - Agentes misceláneos Rifabutin Antimiotungstate Catanospermine CD-4-análogo Aliogopéptidos y péptido T Sulfato de polisacárido
---	---

- (*) I Grupo: Compuestos parenterales de moderada actividad antimicrobiana y resistencia al stafilococos meticilín resistente, hidrolizado por una amplia variedad de betalactamasas.
- II Grupo: Compuestos orales de moderada actividad antibacteriana de resistencia al stafilococo y moderada resistencia a algunas enterobacterias de betalactamasas.
- III Grupo: Compuestos parenterales de moderada actividad antimicrobiana resistentes a un amplio rango de betalactamasas.
- IV Grupo: Compuestos parenterales con una actividad antimicrobiana potente y resistencia a un amplio rango de betalactamasas.
- V Grupo: Compuestos orales con una potente actividad antibacteriana y resistencia a un amplio rango de betalactamasas.
- VI Grupo: Compuestos parenterales con una moderada actividad enterobacterias, pero activas contra pseudomonas aeruginosa, con resistencia a un amplio rango de betalactamasas.

INTERACCIONES DE LOS ANTIBIÓTICOS

Las interacciones de los antibióticos sobre los gérmenes pueden producir: sinergismo, adición, competencia, antagonismo y el llamado efecto posantibiótico.^{9,18}

SINERGISMO

Cuando la acción bacteriana y/o bacteriostática de 2 o más antibióticos es mayor, que la que se obtiene con

cada una de las drogas utilizadas individualmente.¹⁸ Son sinérgicas las combinaciones que actúan a diferentes niveles de la estructura bacteriana, por ejemplo penicilinas y aminoglucósidos, las primeras inhiben la síntesis de la pared celular mientras que los aminoglucósidos, inhiben la síntesis proteica.¹⁶

ADICIÓN

Cuando el efecto de una combinación de medicamentos es igual al que se produce con cada uno de los medicamentos utilizados individualmente; un efecto aditivo eficaz puede lograrse combinando 2 betalactámicos (carbenicillín y cefalotín).¹⁹

COMPETENCIA

La competencia se establece cuando se utilizan 2 antibióticos y uno de ellos es más eficaz que los 2 juntos, constituye un ejemplo clásico, la asociación de penicilina y cloranfenicol.⁶

ANTAGONISMO

Este fenómeno se produce cuando el efecto de una droga contrarresta el de la otra. El ejemplo de antagonismo más frecuente entre 2 antibióticos se refiere a la combinación de un bactericida activo en la pared celular (penicilina) con un bacterostático potente que inhiba la síntesis proteica (tetraciclina), porque para que los medicamentos tipo penicilinas ejerzan su efecto mortal, es necesario que las células estén en crecimiento.^{5,6,8}

EFFECTO POSANTIBIÓTICO

El seguimiento de la cinética de crecimiento de microorganismos expuestos a la acción de antimicrobianos permite comprobar la persistencia en la inhibición del crecimiento bacteriano de los supervivientes en un medio libre de antibióticos. Este efecto posantibiótico es variable en su duración en dependencia, además, del microorganismo de que se trate.¹⁸

Prácticamente, todos los antibióticos desarrollan esta condición frente a los grampositivos, así por ejemplo, las quinolonas y los aminoglucósidos inducen un efecto posantibiótico, tanto para los grampositivos como para los gramnegativos.^{9,12,20}

El efecto posantibiótico significa que aun cuando no se erradiquen los gérmenes, éstos no proliferan nuevamente durante varias horas después de exponerlos a una

concentración por encima de la concentración mínima inhibidora. Se ha demostrado además que en la fase de exposición posantibiótica, los microorganismos son más sensibles a la destrucción por los leucocitos.⁶

MECANISMO DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

La resistencia de las bacterias a los antibióticos es un problema que se ha ido complicando, sobre todo en las últimas décadas, porque a medida que se han ido sintetizando nuevos antimicrobianos, han ido surgiendo cepas resistentes a los mismos.^{21,22}

Se entiende por resistencia, el mecanismo a través del cual, la bacteria puede disminuir o inactivar la acción de los agentes antimicrobianos.²³

Debe tenerse en cuenta que si bien la resistencia microbiana y resistencia clínica (fracaso terapéutico) están íntimamente relacionados, no son la misma cosa: la primera se refiere a la respuesta que desarrollan los patógenos susceptibles a las diferentes concentraciones de antibióticos mientras que la segunda, se refiere a la ineficiencia terapéutica, aun cuando las concentraciones del antimicrobiano sean correctas: las mismas dependen de factores extrabacterianos (selección inadecuada del antibiótico) o del huésped (neutropenia, cuerpos extraños, etc.)^{22,24}

La resistencia bacteriana puede ser:

- a) natural: cuando es una propiedad específica de algunas bacterias.
- b) adquirida: cuando se produce una mutación cromosómica o la bacteria adquiere un plásmido de resistencia, es decir, un fragmento extracromosómico de DNA portador de genes que modifican la resistencia al antibiótico. La información genética presente en algunos plásmidos, es un factor importante en la patogenicidad o la invasividad de las bacterias, en la velocidad de aparición de cepas patógenas o invasivas resistentes a las drogas antimicrobianas y en la evolución del cuadro clínico.^{25,26}

MECANISMO DE RESISTENCIA

Los mecanismos de resistencia a los antibióticos pueden clasificarse en 3 grupos.^{27,28}

DISMINUCIÓN DE LA PERMEABILIDAD

En estos casos el antibiótico no puede penetrar la superficie bacteriana y alcanzar el núcleo celular, es ésta la forma más frecuente de resistencia natural.^{6,21}

La permeabilidad de la pared celular está determinada por la naturaleza de ésta. En las bacterias grampositivas, esta pared usualmente no es una barrera que impide la penetración de los antibióticos; sin embargo, en las gramnegativas, representa una barrera difícil de vencer y que varía según las diferentes especies; así por ejemplo, la pared celular es más permeable en algunas especies de *Neisseria* y *H. influenzae*, que la *Escherichia coli*, *P. aeruginosa* y *Proteus indolpositivo*.²¹

En la *Escherichia coli* y otras bacterias entéricas, una proteína específica (PORINS) impide la entrada de antibióticos hidrófilos con un peso molecular de hasta 650 daltons.²¹

Ejemplos de resistencia por disminución de la permeabilidad son la resistencia de los bacilos gramnegativos a la penicilina G, la eritromicina, la clindamicina y la vancomicina, así como la resistencia de los estreptococos, *P. aeruginosa* y otras bacterias anaerobias a los aminoglucósidos.^{21,25}

MODIFICACIÓN O INACTIVACIÓN DEL ANTIBIÓTICO

La modificación o inactivación del antibiótico, es el mecanismo más común de resistencia adquirida y está determinado en gran medida por la producción de enzimas: las betalactamasas.^{6,20,23}

Las betalactamasas representan un grupo diferente de enzimas producidas por gérmenes grampositivos, gramnegativos aerobios y anaerobios capaces de hidrolizar el anillo betalactámico e inactivar el antibiótico correspondiente.^{18,23}

Abraham y Cham, en 1940, publicaron los primeros informes en relación con su mecanismo de acción. Se ha demostrado que constituye un factor importante de resistencia de gérmenes como *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *Bacteroides fragilis* y algunas enterobacterias.^{18,23,25}

La información genética para la síntesis de estas enzimas puede estar contenida en un cromosoma o en un plásmido y su producción puede ser una característica del germen (tasa de producción constante), aunque también la misma puede ser inducida en presencia de un sustrato apropiado.^{21,22}

*Richmond y Sykes*²⁷ dividieron estas enzimas en 5 grupos (I B V) basados en el perfil de su sustrato y en la respuesta a los inhibidores enzimáticos. En la práctica los más importantes son los grupos I y III.

El grupo I es producido en una cantidad significativa en presencia del antibiótico, codificado por los genes

del cromosoma y universalmente distribuidos entre las cepas de las enterobacterias; estas betalactamasas son las responsables de la resistencia de cepas de bacilos gramnegativos nosocomiales a las cefalosporinas.^{21,29,30} Las betalactamasas del grupo III son enzimas de un alto espectro activas contra penicilinas y cefalosporinas y casi siempre codificadas por plásmidos; este grupo incluye el TEM betalactamasa que se encuentra presente en las enterobacterias, *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*.²⁹

Entre las bacterias anaerobias que producen betalactamasas merece citarse el *Bacteroides fragilis*, el cual produce una cefalosporinasa capaz de ser inactivada por el ácido clavulánico²¹. Como se conoce el ácido clavulánico y el sulbactam son capaces de inhibir las betalactamasas, fundamentalmente, aquéllas mediadas por plásmidos cuando se combinan con algunos antibióticos, amoxicilín, ticarcilina, ampicilín y otros.^{21,25,28}

Recientemente se han identificado algunas cepas de betalactamasas que pueden hidrolizar los nuevos betalactámicos; en este grupo se incluyen enzimas mediadas por plásmidos aislados de cepas de *Klebsiella pneumoniae* que pueden hidrolizar la cefotaxina y otras cefalosporinas de tercera generación, así como el aztreonam^{27,29,31} y enzimas mediadas por cromosomas presentes en cepas de xantomas (*pseudomonas*) maltophilia, así como *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* y *Bacteroides fragilis*, capaces de hidrolizar el imipenem y el meropenem.²⁹

ALTERACIONES DEL SITIO DONDE LOS ANTIBIÓTICOS EJERCEN SU ACCIÓN

Estos mecanismos de resistencia se refieren a las modificaciones producidas en la estructura o paso metabólico sobre los que ejercen su acción, bien por incremento de la concentración de una sustancia competitiva, o por modificación de las diferentes estructuras bacterianas alternas.^{7,18}

La tolerancia, si bien no es considerada propiamente un mecanismo de resistencia, puede en la práctica comportarse como tal. La tolerancia se define como la existencia de una CBM muy superior a la CTM y se atribuye a la selección de mutantes deficientes en sistemas autolíticos. Probablemente, las dosis altas destinadas a conseguir niveles muy superiores a la CIM del microorganismo reduzcan la selección de estas subpoblaciones, por lo que, cuando se sospecha la existencia de ésta es necesario prolongar el tiempo de duración del tratamiento.^{8,18}

CRITERIOS PARA LA UTILIZACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

El objetivo fundamental del tratamiento antimicrobiano es destruir o inhibir el crecimiento de un patógeno infectante sin causar daño al huésped, por lo que debe existir una interacción entre el huésped infectado, el microorganismo y el antibiótico que se utiliza.^{2,9} Es necesario tener en cuenta además, que las bacterias durante el tratamiento, pueden cambiar sus propiedades patogénicas hacia el huésped, y desarrollar mecanismos de resistencia.

Los aspectos más importantes a tener en cuenta a la hora de seleccionar el antibiótico adecuado son:

1. Identificación y sensibilidad del germen para seleccionar el antibiótico.
2. Reconocimiento de los factores que dependen del huésped y que son capaces de modificar la eficacia terapéutica.
3. Vías de administración, dosis, costos y complicaciones del tratamiento antimicrobiano.^{9,14,18}

Antes de iniciar el tratamiento es aconsejable identificar al germen infectante, pero en casi todas las circunstancias, no será posible disponer de la comprobación del cultivo y de pruebas *in vitro*, de sensibilidad antimicrobiana, cuando menos por unos días.^{1,8}

En las situaciones en que sea posible, podemos auxiliarnos de pruebas simples como la tinción de Gram, la cual puede brindar una orientación inicial para la selección del antibiótico; hacemos énfasis en este proceder de fácil realización, bajo costo y probada confiabilidad, el cual con frecuencia no es utilizado.^{6,25} Otras técnicas y procedimientos con las que se pueden identificar el germen se describen con precisión en esta publicación en el capítulo correspondiente.

Existen algunas características del huésped que deben tenerse en cuenta a la hora de elegir el antibiótico.

La edad es un factor fundamental, puesto que las edades límites plantean situaciones particulares, así por ejemplo en los individuos de la tercera edad, las infecciones sobre todo bacterianas son muy graves y se complican con frecuencia; además, en este grupo el diagnóstico de infección bacteriana puede ser más difícil que en el adulto joven y no debe olvidarse a la hora de iniciar la terapéutica, que la toxicidad particular de algunos antibióticos puede ser más elevada en el anciano, ejemplo de esto son la nefrotoxicidad y ototoxicidad de los aminoglucósidos y el aumento de riesgo de la sobrecarga de volumen al emplear antibióticos

que contienen abundante sodio (ticarcilina, carbamicina).^{18,32}

Las alteraciones genéticas y del metabolismo pueden interferir en los efectos terapéuticos de algunos antibióticos. El déficit de glucosa G fosfato deshidrogenasa, puede condicionar la aparición de episodios de hemólisis ante una situación de sobrecarga oxidativa en individuos sometidos a tratamiento con cloranfenicol y sulfamidas.⁶ Se conoce que en pacientes diabéticos a los cuales se asocia una vasculopatía no es recomendable utilizar la vía intramuscular para administrar antibióticos, sobre todo si la terapéutica debe prolongarse por más de 7 días, además, se ha comprobado que algunos antibióticos como el cloranfenicol pueden potenciar el efecto de los hipoglucemiantes orales.^{8,14}

Hay infecciones donde la penetración del antibiótico al foco séptico es dudosa y aunque los gérmenes proliferan a una velocidad menor, se hacen más difíciles de destruir, tal es el caso de las endocarditis bacterianas y las osteomielitis.^{9,25}

En las infecciones relacionadas con obstrucción de vías urinarias, respiratorias o biliares, la penetración antimicrobiana a estas zonas es pobre, lo que sucede también en presencia de cuerpos extraños (sondas, válvulas protésicas) y abscesos donde las bacterias proliferan lentamente y el antibiótico puede ser destruido por enzimas elaboradas por los microorganismos.^{9,33}

El paso de un medicamento al LCR no sólo se relaciona con el fármaco en sí, sino también con el grado de inflamación meníngea. Los compuestos liposolubles como el cloranfenicol, isoniazida, rifampicina, sulfonamidas y metronidazol llegan bien al LCR. Los aminoglucósidos, anfotericina B y polimixinas, no se difunden en LCR aun cuando hay inflamación. Las cefalosporinas, vancomicina y tetraciclina tienen una buena difusión solamente en presencia de inflamación meníngea (fig. 2).

Prácticamente todos los antibióticos atraviesan la barrera placentaria, por lo que deben administrarse con mucha precaución durante el embarazo y la lactancia. La figura 2 ilustra las complicaciones que producen los diferentes antimicrobianos al pasar la barrera placentaria o excretarse por la leche materna.

Cuando los mecanismos de defensa del huésped están íntegros, la respuesta al tratamiento antimicrobiano es la misma, independientemente de que el antibiótico usado tenga actividad bactericida o bacteriostática,^{6,9} en caso de existir trastornos en dichos mecanismos, el control de la sepsis depende en gran medida del tipo de actividad antimicrobiana.¹⁸

Algunas barreras fisiológicas de interés y fármacos antimicrobianos que pueden atravesarlas

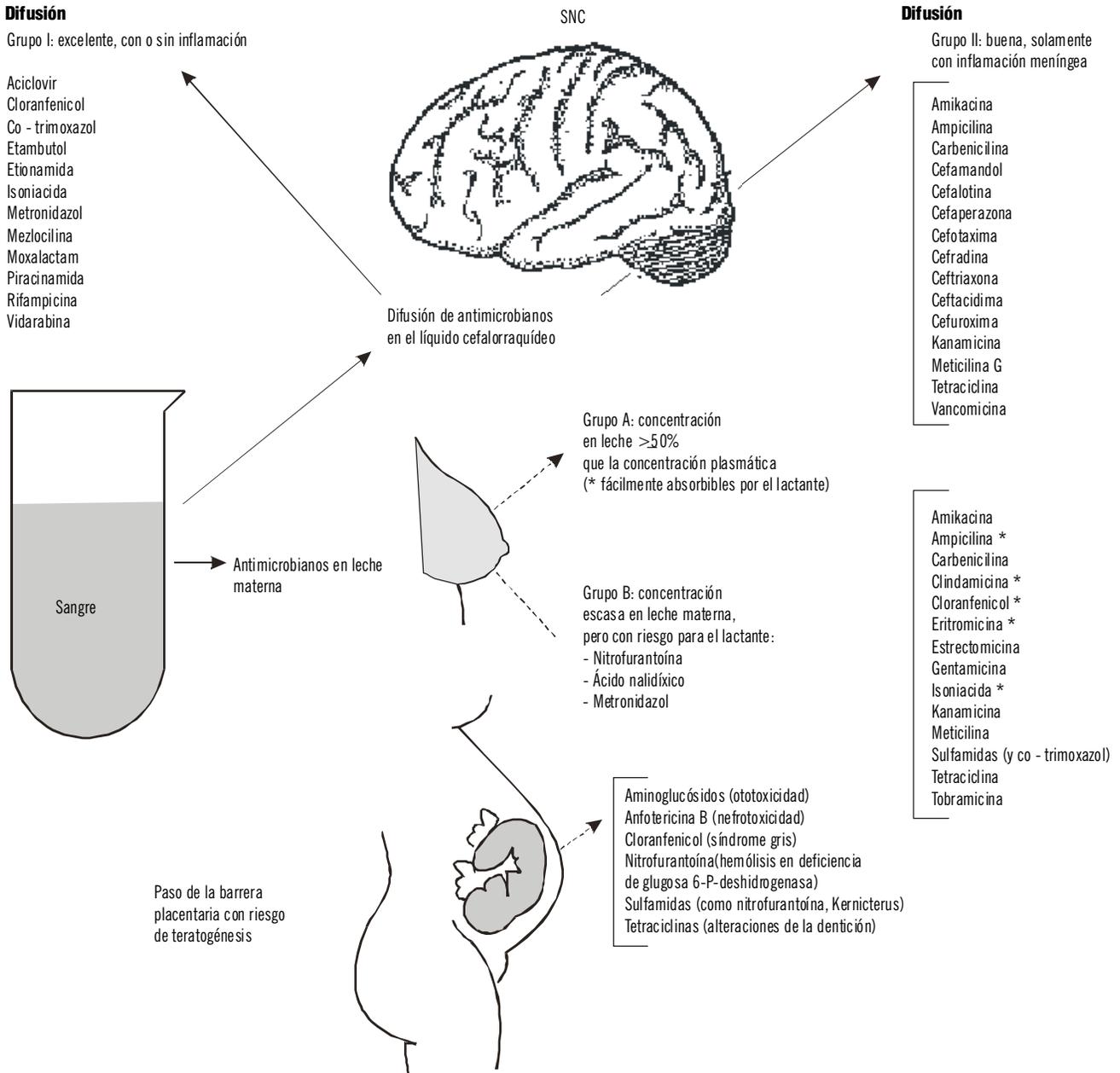


FIG. 2. Medicamentos que atraviesan la barrera hematoencefálica placentaria y la leche materna.

En enfermedades tales como la drepanocitemia, neoplasias, diabetes mellitus, alcoholismo, trasplantes de órganos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, etc. la sepsis es un hecho temido y esperado de extraordinaria gravedad, además, estos enfermos en ocasiones son sometidos a antibiotioterapia profiláctica, que los predispone a superinfecciones con microorganismos resistentes y a sepsis nosocomiales de muy difícil control. Los gérmenes gramnegativos, los hongos, algunos protozoos (*Pneumocystis carim*) y al-

gunos virus son los que infectan a estos pacientes con más frecuencia.^{35,36}

Las alteraciones de la función renal y hepática influyen de manera decisiva sobre el empleo de estos fármacos. La mayoría de los antibióticos de uso común se eliminan sobre todo por el riñón; algunas excepciones incluyen la eritromicina y el cloranfenicol.¹⁸ Las concentraciones suelen ser más altas en orina y bilis que en suero, por lo que en la insuficiencia renal y hepática es necesario hacer ajustes posológicos.

En el riñón, los factores de los cuales depende la excreción del antibiótico son: el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y el transporte transtubular, así por ejemplo los aminoglucósidos se eliminan por la filtración glomerular y las penicilinas por secreción tubular activa.^{8,18}

Varios de los antibióticos de uso más frecuente, se metabolizan en el hígado y se excretan por la bilis; tal es el caso de las sulfonamidas, el cloranfenicol y la tetraciclina, por lo que debe también ajustarse la dosis o no administrarse cuando existe una hepatopatía aguda o crónica.¹⁹

La selección del antibiótico, las vías de administración y las dosis a utilizar están en dependencia también de la severidad de la infección del estado del enfermo. Se prefiere la vía parenteral para las sepsis graves, pacientes críticos cuando se requiere niveles terapéuticos del fármaco en sangre y tejidos profundos; también se prefiere la vía parenteral cuando la absorción oral o intramuscular es deficiente, también cuando el tratamiento debe prolongarse más de 2 semanas.¹⁵ En las tablas 5 y 6 se exponen los antibióticos que más se utilizan en la práctica diaria, así como sus

TABLA 5. Gérmenes más frecuentes e infecciones y drogas seleccionadas en la terapéutica

Germen	Droga de 1ra opción	Alternativa terapéutica	También efectivos
I. Cocos y bacilos grampositivos			
<i>Staphylococcus aureus</i>			
a) Metilicilina sensible	PSRP (*) ej. Temocilín	Cefalosporinas de 1ra. G, vancomicina, eritromicina Clindamicina Tercoplanina	Timentín, Unacyn, Imipenem, augmentín ciprofloxacina pefloxacina Ác. Fusídico, rifampicina, sulfaprim PSRP
b) Meticilina resistente	Vancomicina		
- <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vancomicina		
- <i>Streptococcus</i> A,B,C,G,F	Penicilina G-V	Betalactámicos, eritromicina	
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina G	Múltiples drogas son efectivas, quinolonas, fluoroquinolonas	Rifampicina + vancomicina
- Enterococcus	Penicilina G Ampicillina + gentamicina	Vancomicina + gentamicina	Ampicillina
- Bacilos grampositivos			
Bacilos anthracis	Ciprofloxacina o doxiciclina	Penicilina G, eritromicina	
<i>Clostridium tetani</i>	Metronidazol	Doxicilina	Imipenem
<i>Clostridium perfringens</i>	Clindamicina + penicilina G	Doxiciclina	Eritromicina, cloranfenicol, cefoxitina penicilinas antipseudomonas, imipenem
<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol (V.O.)	Vancomicina (V.O.)	Bacitracina (V.O.)
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Eritromicina	Penicilina G	Clindamicina, rifampicina
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillín	Sulfaprim	Eritromicina, penicilina G (alta dosis) Aminoglucósidos antipseudomonas
II. Cocos y bacilos gramnegativos			
- <i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina G	Ceftriaxone	Cefuroxima, cefotaxima, doxiciclina Sulfonamidas (algunas cepas) Cloranfenicol (profiláctico)
- <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Ceftriaxone, cefixime	Ofloxacina, ciprofloxacina, spectinomomicina	Karamicina
- Bacilos gramnegativos			
Bacteroides	Metronidazol	Clindamicina	Cefoxitina, imipenem, timentín
Enterobacter	Imipenem o penicilinas antipseudomonas + Aminoglucósidos antipseudomonas	+ Timentín, ciprofloxacina	Piperacilina B Tazobactan, unacyn Cefalosporinas 4ta. G
<i>Escherichia coli</i>	Penicilinas + Inhibidores de be+ talactamasas, Cefalosporinas 3ra G, fluoroquinolonas Sulfaprim, aminoglucósidos, nitrofurantóinas Imipenem (dependiendo del sitio de infección)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefalosporina 3ra G o ciprofloxacina	Aminoglucósidos antipseudomonas Timentín, unacyn	Penicilinas antipseudomonas Imipenem, aztreonam
<i>Proteus mirabilis</i>	Ampicillín	Sulfaprim	Augmentín, cefalosporinas 1ra., 2da, 3ra. G
Indol	Imipenem, aztreonam.		
Proteus			
Indol + (Providencia, Vulgari, Morganis)	Cefalosporinas 3ra G, fluoroquinolonas	Aminoglucósidos antipseudomonas	Imipenem, aztreonam

TABLA 5. (Continuación)

Germen	Droga de 1ra opción	Alternativa terapéutica	También efectivos
Providencia stuarti	Amikacina, ciprofloxacina, cefalosporinas 3ra G	Sulfaprim	Penicilinas antipseudomonas + amikacina Imipenem
<i>Salmonella typhi</i>	Acitromicina, ceftriazone, cefoperazona	Cloranfenicol, amoxicilín, sulfaprim	-
<i>Serratia marcescens</i>	Amikacina, cefalosporinas 3ra G, imipenem, Fluoroquinolonas	Aztreonam	-
<i>Shigella</i>	Fluoroquinolonas	Sulfaprim, ampicilín (resistente en Latinoamérica y Medio Oriente)	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Cefalosporina 3ra G, Aminoglucósidos antipseudomonas	Ciprofloxacina	
<i>Acinetobacter</i>	Imipenem, fluoroquinolonas + amikacina Ceftaxidima	Se reporta 5 % resistencia a imipenem e incremento de la resistencia a la amikacina y fluoroquinolonas	
<i>Brucellas</i>	Doxiciclina + gentamicina	Doxiciclina, sulfaprim, cloranfenicol	
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Doxiciclina + rifampicina	Clindamicina	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Metronidazol		
- Meningitis	Cefotaxime	Sulfaprim	Cloranfenicol
Epiglotitis y otras infecciones graves	Ceftriaxone	Imipenem Ciprofloxacina Anpicilín (no productor de betalactamasas)	
- Infecciones no graves	Argumentín, cefalosporinas orales de 2da y 3ra G		
<i>Legionella pneumophila</i>	Sulfaprim, azitromicina, claritromicina, unacyn		
- Otros gérmenes	Eritromicina + rifampicina	Azitromicina, claritromicina	Sulfaprim, pefloxacino, ciprofloxacino
<i>Mycoplasmas pneumoniae</i>	Eritromicina, azitromicina	Claritromicina	Doxicilina
<i>Leptospira</i>	Penicilina G, doxiciclina	-	-
<i>Treponema pallidum</i>	Penicilina G	Tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol	-
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Doxiciclina	Eritromicina	Azitromicín, claritromicina
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Acitromicina, doxiciclina	Ofloxacina, eritromicina	Ciprofloxacina
<i>Citrobacter freundii</i>	Imipenem	Fluoroquinolonas	Aminoglucósidos antipseudomonas
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Penicilinas antipseudomonas	Ciprofloxacino, cefalosporinas 4ta G timentín	-
	Cefalosporinas 3ra G antipseudomonas, Imipenem, trobamicina	Aztreonam	
<i>Pseudomona cepacea</i>	Sulfaprim, imipenem, ciprofloxacina	Minociclina, cloranfenicol	Habitualmente resistente a los aminoglucósidos
<i>Vibrio cholerae</i>	Doxiciclina, fluoroquinolonas	Sulfaprim	-
<i>Campilobacter jejuni</i>	Fluoroquinolonas	Eritromicina	Clindamicina, doxiciclina

Nota: (*) Penicilina semi-sintética resistente penicilinas

dosis, vías de administración y gérmenes a los que son sensibles.

Las manifestaciones de toxicidad más frecuentes de los antibióticos comúnmente utilizados, se resumen en la tabla 7.

Se señala que durante el tratamiento antimicrobiano pueden presentarse sangramientos, los cuales se producen por diferentes mecanismos, tales como: interferencia con la vitamina K, trastornos de la función plaquetaria e hipoprotrombinemia.¹⁹ Los glicopéptidos, específicamente la tecloplamina puede producir un cuadro de

trombocitopenia importante que desaparece cuando se suspende el tratamiento.³⁷

Algunos antibióticos orales (cloranfenicol, tetraciclina, neomicín) deprimen la flora intestinal encargada de sintetizar la vitamina K, y pueden producirse sangramientos. El metronidazol y sus congéneres, cuando se administran conjuntamente con anticonceptivos orales, por un mecanismo de competencia desplazan en parte los derivados de cumarínicos fijados en la albúmina plasmática y pueden también provocar hemorragia.²⁵

TABLA 6. Nuevos antimicrobianos, dosis y vías de administración

Antimicrobianos		Dosis	Vías de administración
Penicilinas 2da G	Nafcillín	2 g c/4 h	ev
Penicilinas 3ra G	Unasyn (ampicillín +sulbactán)	1,5 a 3g c/6 h	im-ev
	Augmentín (amoxicilina + ácido clavulánico)	0,25 a 0,5 g c/8 h Oral	
Penicilinas 4ta G	Ticarcillina	3 g c/4 h	ev
	Timetín (ticarcillina + ácido clavulánico)	3,1 g c/4 a 6/h	im-ev
	Amdinocillín (Coactín)	10 mg x kg c/6 h	im-ev
Penicilinas 5ta G	Piperacillín	3,4 g c/6 h	im-ev
	Azlocillín	3,4 g c/6h	im-ev
Penicilinas 6ta. G	Temocillín	112 g c 12 h	im-ev
Cefalosporinas 2da G	Cefoxitín (mefoxín)	2 a 4 g c/8 h	im-ev
	Cefomandole (mandol)	2 g c/4 h	im-ev
Cefalosporinas 3ra G.	Cefotaxime (clarofán)	2 g c/4 h	im-ev
	Ceftriazone (rocephín)	1 g c/8 h	im-ev
	Ceftizoxime (cefizox)	4 g c/8 h	im-ev
	Ceftazidime (Fortaz)	1-2 g c/8 a 12 h	im-ev
Cefalosporinas 4ta G.	Cefepime	1-2 g c/8 h	im-ev
Aminoglucósidos	Amikacina	15 mg x Kg x día (dosis única diluida o fraccionada en 2 dosis diarias)	im-ev
	Dibekacina	1 mg x Kg c/8 a 12 h	im-ev
	Netilmicina	4-7,5 mg x Kg x día c/8 a 12 h	im-ev
Carbapenems	Imipenem/cilastin (primaxín)	50 mg x Kg x día (dosis máxima)	ev
	Meropenem	1-2 g hasta 4 g diaria en 3 o 4 dosis)	
Monobactámicos	Aztreonam (azactam)	1-2 g c/6 a 8 h hasta 8 g	ev
Quinolonas	Ciprofloxacín	500-750 mg c/12 h	Oral
		200-300 mg c/12 h	ev
	Norfloxacin (noroxín)	400 mg/día	Oral
	Enoxacín	200-400 mg c/12 h	Oral

Un aspecto de suma importancia en el tratamiento, es el referido a los costos. Cualquier tratamiento con antibióticos de amplio espectro resulta extremadamente caro, pues a los mismos se le añaden además, los gastos de hospitalización; lo que obliga la aplicación de un ajuste racional, sin perjudicar la calidad de la atención médica.

Las ventajas y desventajas de las combinaciones de antibióticos y el uso profiláctico de la antibioticoterapia son aspectos polémicos. En el caso de las combinaciones, éstas tienen indicaciones precisas como son la bacteriemia polimicrobiana, pacientes críticos donde no se conoce el germen productor de la sepsis, infecciones nosocomiales graves y cuando es necesario reducir toxicidad y resistencia.²⁵

Para la antibioticoterapia profiláctica deben preferirse antibióticos de bajo costo y toxicidad bien respaldados por una política antimicrobiana racional.

ALGUNAS RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LOS ANTIBIÓTICOS

1. Siempre que sea posible utilizar un solo antibiótico.
2. No usar antibióticos de la misma familia.
3. En casos de sepsis graves usar bactericidas.
4. Trabajar en estrecha y activa colaboración con el laboratorio de Microbiología.
5. No utilizar antibióticos sin conocer su toxicidad.
6. No utilizar antibióticos de alta toxicidad en pacientes ambulatorios.
7. Si en el cultivo, el germen es sensible a una droga específica que hemos utilizado ya y la respuesta clínica es satisfactoria, puede valorarse con el mismo régimen de tratamiento.
8. El último antibiótico que aparece en el mercado no es necesariamente el mejor.

TABLA 7. Complicaciones producidas por el uso de diferentes antibióticos

Antibióticos	Toxicidad
I. Penicilinas	Alergia-rash maculopapular, urticaria vesicular, dermatitis por contacto, eritema multiforme, síndrome Henoch-Schonlein, síndrome Stevens-Johnson, vasculitis. Náuseas Vómitos Diarreas
Penicilina antiestafilococos	Nefrotoxicidad Nefritis intersticial Fiebre, <i>rash</i> , hematuria y eosinofilia
Penicilina antipseudomonas	Diátesis plaquetaria
II. Cefalosporinas	Hipersensibilidad Nefrotoxicidad
III. Betalactámicos monobactámicos	Flebitis o molestias en el sitio de la infección Alergia/erupción leve, náuseas, vómitos y diarreas Incremento transitorio de los niveles de transaminasa y fosfatasa alcalina
Betalactámicos carbapenems	Convulsiones Náuseas Vómitos Diarreas Alergia-erupciones
IV. Macrólidos	Flebitis Hepatitis colestásica (si se usa el estolato de eritromicina) Fiebre medicamentosa Exantemas
V. Tetraciclinas	Hipersensibilidad Fotosensibilidad Hepatotoxicidad Diabetes insípida renal (si se usa democlociclina) Náuseas, vómitos Papiledema en el adulto
VI. Cloranfenicol	Depresión de la médula ósea
VII. Aminoglucósidos	Ototoxicidad Nefrotoxicidad Bloqueo neuromuscular Alergia (<i>rash</i>)
VIII. Sulfonamidas	Hipersensibilidad Necrólisis tóxica epidémica Síndrome Steven!Johnson Exacerba el lupus eritematoso sistémico
IX. Lincosamidas	Enterocolitis pseudomembranosa (por <i>Clostridium difficile</i>) Anafilaxia Leucopenia
X. Antibióticos péptidos polimixinas	Parestesias Bloqueo neuromuscular Convulsiones
Antibióticos péptidos glicopéptidos	Hipersensibilidad Nefrotoxicidad Hepatotoxicidad Ototoxicidad Hipotensión
XI. Metronidazole	Hepatotoxicidad Gusto metálico en la boca Anorexia Vómitos Polineuritis Crecimiento excesivo de candidas
XII. Quinolonas	Náuseas Vómitos Convulsiones <i>Rash</i> Insomnio Eleva enzimas hepáticas Leucopenia y Neutropenia Anemia Toxicidad del SNC

SUMMARY

Authors made a review of antimicrobial therapeutics. Different action mechanisms, and more used classifications of these drugs are detailed. In addition, antibiotic resistance mechanisms are analysed. Toxicity manifestations, more frequent of widely used antibiotics, are summarized.

Subject headings: ANTIBIOTICS/therapeutics use; ANTI-INFECTIVE AGENT/therapeutic use; ANTIBIOTICS/history; ANTI-INFECTIVE AGENTS/history; MICROBIAN RESISTANCE TO DRUGS/physiology; ANTIBIOTICS/classification.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sande M, Mandell GL. Quimioterapia de las enfermedades: agentes antimicrobianos. En: Goodman Gilman A, Goodman LS. Las bases farmacológicas de la terapéutica. La Habana:Editorial Científico-Técnica,1982;t.2:1062-1165.
- Quimioterapia antimicrobiana. En: Jawetz E. Manual de microbiología médica. 9ed. México, DF: Editorial El Manual Moderno, SA de CU, 1989:110-53.
- Ronald RA. Clinical trials of antimicrobial agents following licensure. J Infect Dis 1989;159:3-16.
- Petersdor RG. Infectious disease 1947-1987; a retrospective. Posgrad Med 1987;82:115-31.
- Wyatt TD, Passmore CM, Morrow NC, Reilly RM. Antibiotic prescribing: the need for a policy in general practice. Br Med j 1990; 300:441-4.
- Calderwood S, Moellering D Jr. Principios de tratamiento anti-infeccioso. En: Stein LH. Medicina interna. 2 ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica,1988:1469-86.
- Coloraciones bacterianas. En: Bowman WC, Raud M. Farmacología: bases químicas y patológicas. 2 ed. La Habana:Editorial Científico-Técnica,1987;13:6-16.
- Young L.S. Tratamiento antimicrobiano. En: Wyngaarden J, Lloyd HS, Bennett J, eds. Cecil: tratado de Medicina Interna. 19 ed. México, DF: Nueva Editorial Interamericana,1994;1859-72.
- Neu H. Conceptos generales sobre quimioterapia de enfermedades infecciosas. Clin Med North Am 1987;71:1115.
- Wright A, Wilkoushe J. The penicillins. Mayo Clin Proc 1987;62:806-19.
- Thompson BI. Cephalosporin. Carbapenem and Momobactam antibiotics. Mayo Clin Proc 1987;62:821-32.
- Broek P van der. Antimicrobial drugs, microorganism and phagocytes. Rev Infect Dis 1989;2:213-8.
- Greenwood D. Antibiotic: modes of action. En: Lambert H, O'grady P. Antibiotic and chemotherapy. 6 ed. Churchill Livingstone, Londres. 1992:291-302.
- Hoeprich P. Antimicrobianos y antihelminfos para el tratamiento sistémico. En: Tratado de enfermedades infecciosas. 2 ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica,1985;t1:154-90.
- Wilkouse CJ, Hermans PF. General principles of antimicrobial therapy. Mayor CLin Proc 1987;62:789-95.
- Allan J, Davis JN. Combinaciones de antibióticos. Clin Med North Am 1987;71:1145.
- Reubeu AG, Mieshen O. Polymicrobial bacteremia: clinical and microbiologic patterns. Rev Infect Dis 1989;11:161.
- Neu H. general therapeutic in infectious disease. En: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklou NR, eds, Infectious diseases. Philadelphia: WB Saunders, 1992:123-60.
- Cohen J. Antimicrobial therapy in the immunocompromised host. En: Lambert H, O'grady P. Antibiotic and chemotherapy. 6 ed. Londres. Churchill Livingstone, 1992:321-35.
- Carter BL. Properties of beta lactamase inhibitions. Infect Dis New 1989;2:8.
- Farran EW. Bacterial resistance. En: Lambert H, O'grady P. Antibiotic and chemotherapy. 6 ed. Londres Churchill Livingstone, 1992:303-12.

22. Mayer KH, Opalg M, Medeiros HA. Mechanisms of antibiotic resistance. En: Mandell GL, Douglas JR, Bennetteje, eds. 3 ed. Londres, Churchill Livingstone, 1992:206-18.
 23. Medeiros A. recent increases in resistance: mechanisms and organism. *CLin Infect Dis* 1977;24(Suppl 1):519-45.
 24. Norby SR. Treatment failures with broad-séctrum antibiotics. *Scand J Infect Dis* 1991;78:64-70.
 25. Cordiés Jackson L, Vázquez Vígoa A. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. Revisión bibliográfica. *Rev Acta Médica* 1990;4(2):165-92.
 26. Cisneros Benavides E, Gómez Enchelmaun M. Trasferencia y resistencia al suero en cepas gramnegativas multiresistentes a las drogas antimicrobianas. *Rev Latinoa Microbiol* 1987;29:27.
 27. Silva J Jr. Community-acquired pneumonia - it is time for the penicillin bullet to be replaced?. *West J Med* 1996;164:79-80.
 28. Neu DC. Contribution of betalactamases to bacterial resistance and mechanism to inhibit betalactamases. *Am J Med* 1985;79(Suppl 5 B) 2:16.
 29. Chandrasekar P, Alangaden G. Newer betalactamic antibiotic. *Curr Opin Infect Dis* 1996;9:391-7.
 30. Stynadka NCJ, Jensen SF, John K. Structural and kinetic characterization of a b-lactamase inhibitor protein. *Nature* 1994;368:657-60.
 31. Lode H, Garan J, Grassi C, Hone J,. Treatment of community-acquired pneumonia: a randomized comparison of sparfloracin, amoxycillin-clavulanic acid and erythromycin. *Eur Resp J* 1995;8:1999-2007.
 32. Hulloway WJ, Palmer D. Clinical applications of a new parenteral antibiotic in the treatment of severe bacterial infection. *Am J Med* 1996;100(Suppl 6A)525-95.
 33. Sharafi R, Geckler R, Childs S. Treatment of urinary tract infections: selecting an appropriate broad-spectrum antibiotic for nosocomial infection. *Am J Med* 1996;100(Suppl 6 A):76-S82S.
 34. Saenz Lloneus Y, Castaño F, García R. Prospective randomizer comparison of cefiline and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Chemother* 1995;29:937-40.
 35. Cordiés Jackson S. Antibióticos y pacientes críticos. *Rev Cubana Cir* 1989;2:389.
 36. Meropenemus Study Group of Leuven, London and Nimegen. Equivalent efficacies of meropenem and ceftazidime as empirical monotherapy of febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:185-200.
 37. Outman WR, Nightngale CH, Sweeney KR, Quíntiliani R. Tuchoplamm pharmacokinetics in health volunteers after administration of intravenous loading and maintainan doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:901-3.
- Recibido: 17 de diciembre de 1997. Aprobado: 8 de enero de 1998.
Dra. Lilliam Cordiés Jackson. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.