

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA  
DE CIENCIAS EMPRESARIALES  
UCEM



Facultad de Ciencias Médicas  
Farmacia

*Resistencia Bacteriana Causada por el Uso Indiscriminado  
de los Antibióticos*

*Elaborado por:*

*Br. Edgard Javier Putoy Téllez*

*Tutor Metodológico:*

*Dr. Alvaro Banche*

*Managua, Nicaragua 2007*

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES

UCEM



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

FARMACIA

RESISTENCIA BACTERIANA CAUSADA POR EL USO INDISCRIMINADO  
DE LOS ANTIBIÓTICOS

ELABORADO POR:

Br. EDGARD JAVIER PUTOY TÉLLEZ

TUTOR METODOLÓGICO

DR. ÁLVARO BANCHS

MANAGUA, NICARAGUA 2007

## Índice

Contenido	No. de Pág.
<b>Capítulo I</b>	
<b>A. Introducción</b>	1
<b>B. Selección del tema</b>	3
<b>C. Planteamiento del Problema</b>	4
<b>D. Justificación</b>	5
<b>E. Objetivos</b>	6
General	6
Específico	6
<b>Capítulo II</b>	
<b>Marco teórico</b>	
<b>A. Antecedentes</b>	7
<b>B. Información General</b>	8
<b>C. Información Sustantiva</b>	24
<b>Capítulo III</b>	
<b>Diseño Metodológico</b>	
<b>A. Recopilación de la información</b>	51
<b>B. Procesamiento de la información</b>	51
<b>C. Narrativa Metodológica</b>	52
<b>Conclusiones</b>	53
<b>Glosario</b>	54
<b>Bibliografía</b>	56
<b>Anexos</b>	

## A. Introducción

Un problema que involucra a toda la población en general, no importando su condición social, religión, sexo, raza o su edad es sin duda un problema de Salud Pública, así de grave es este problema que día a día y silenciosamente afecta nuestra salud. Sin temor a equivocarnos se puede decir que la resistencia bacteriana causada por el uso indiscriminado de antibióticos, se ha convertido en un problema mundial y si no es tratado eficaz y rápidamente se convertirá en un problema el cual será muy difícil de resolver.

Este fenómeno ha sido un tema común y de gran importancia en los diferentes foros científicos en los últimos años. Los debates más recientes acerca de este problema se han concentrado en el uso indebido e indiscriminado de los agentes antimicrobianos.

La antibioterapia, (tratar farmacológicamente con antibióticos a los pacientes) está destinada al tratamiento con síntomas y signos clínicos de la infección. Su uso adecuado requiere de la recolección de información sobre el paciente en todo su contexto de la palabra.

La Antibioterapia, puede ser iniciada empíricamente y luego modificada por el resultado del examen bacteriológico. En cualquier circunstancia el antibiótico seleccionado debe ser eficaz y seguro.

La interpretación de los datos de laboratorio, debe considerar el cuadro clínico ya que los hallazgos pueden deberse a una colonización y no a una infección. La identificación del agente etiológico puede obviarse cuando existen pruebas de que la infección es a causa de un determinado microorganismo y que la vigilancia antimicrobiana local indique que el mismo es susceptible a un determinado antibiótico (ejemplo; ITS<sup>1</sup>, Neumonía). Por otra parte, no todas las

---

<sup>1</sup> Infección de transmisión sexual.

infecciones justifican el tratamiento con antibiótico (ejemplo; bacteriuria asintomática en mujeres no embarazadas).

El diagnóstico presuntivo de una infección se basa en datos clínicos y epidemiológicos. Si ambos justifican el tratamiento por antibióticos, la selección del antimicrobiano, para el tratamiento dependerá, tanto de la información que posea el personal de salud, el estado general del huésped, el ciclo de infección y los datos epidemiológicos, como de las características del antibiótico que se usa y del agente causal potencial.

## B. Selección del tema.

El incremento del uso de antibióticos, su mal uso y otros factores han dado lugar en las últimas décadas a la emergencia de resistencia antimicrobiana entre diversos microorganismos.

Debido a esta problemática que afecta a toda la población en general de una manera silenciosa se ha decidido crear esta investigación y de esta forma poder aportar información real que sea de utilidad para todos los futuros profesionales de la salud del área de ciencias medicas de la UCEM. Para de esta forma poder brindar una mejor atención a los pacientes. Lamentablemente el sistema de salud que rige nuestro país esta un poco retrasado en cuanto a instrumento o sistemas que nos permitan atender a los pacientes de una manera eficaz y rápida pero este es uno de los inconvenientes o situaciones por las cuales como futuros profesionales de la salud vamos a atravesar y tendremos que salir a delante con nuestro conocimientos.

### C. Planteamiento del Problema

La resistencia a los antibióticos sigue aumentando en zonas bastantes diversas, que comprenden desde unidades de cuidados intensivos en los países muy industrializados hasta en los centros comunitarios en los menos desarrollados.

Con la aparición y beneficio que se obtuvieron con el uso de los antibióticos, todos los problemas de salud parecían resueltos, pero no, poco después se descubrió la evolución de la resistencia bacteriana y desde entonces su trayectoria ha sido gradual. Al principio de este descubrimiento se le brindó poca importancia debido a que los temores de la comunidad médica fueron resueltos por la industria farmacéutica con la creación de nuevos y más potentes antibióticos (1980), los que fueron de gran utilidad. Lamentablemente el uso indiscriminado y otros factores han provocado que bacterias hayan adquirido casi en su totalidad resistencia a estos nuevos antibióticos.

Sin duda el potencial de la industria farmacéutica y el desarrollo de nuevos productos antibióticos han sido y seguirá siendo sobrepasado por la capacidad de defensa de las bacterias.

Lo anterior nos lleva a preguntarnos lo siguiente

¿Cuales son los mecanismos por los cuales las bacterias adquieren resistencia a los diferentes antibióticos?

¿Mencionar las principales resistencia adquirida por las bacterias a los diferentes antibióticos?

¿Cuáles serian las posibles sugerencias capaces de limitar la resistencia bacteriana?

#### **D. Justificación**

El presente trabajo se ha realizado con el fin de poder manifestar el problema por el cual se atraviesa en la actualidad y que afecta de forma directa a toda la población en general, como es la resistencia bacteriana causada por el uso indiscriminado de antibióticos.

La magnitud de la situación por la que se atraviesa constituye uno de los problemas mas graves de salud pública a nivel mundial y particularmente en América Latina, donde numerosos factores contribuyen a su generación y avance.

Lamentablemente los datos de susceptibilidad a los antibióticos son escasos y la vigilancia de la resistencia no se lleva a cabo en todos los países y menos en los de poco desarrollo.

Además se pretende con este trabajo dar a conocer información necesaria a todos los estudiantes del área de Ciencias Medicas para obtener conocimientos sobre tan delicado pero importante tema y de esta forma ampliar conocimientos sobre el uso de los antibióticos.

Dado que hasta el momento en la Biblioteca de UCEM es poca la documentación sobre este tema, se considera que este estudio investigativo será de mucha importancia dado que podrá brindar información real a los estudiantes del área de Ciencias Medicas de la universidad.

## **E. Objetivos**

### **E.1. Objetivo General**

Dar a conocer las causas y el problema que representa la resistencia bacteriana causada por el uso indiscriminado de antibióticos.

### **E.2. Objetivos Específicos**

- Identificar los mecanismos mediante los cuales los microorganismos podrían adquirir resistencia a los antibióticos.
- Mencionar las principales resistencias adquiridas por diferentes bacterias a determinado antibiótico.
- Promover posibles sugerencias para limitar la resistencia a los antibióticos, brindando toda la información necesaria y actualizada sobre la resistencia adquirida por ciertas bacterias a los antibióticos, a los profesionales de la salud.

## A. Antecedentes

Pasteur y Joubert fueron los primeros investigadores que reconocieron el potencial clínico de los microorganismos como agentes terapéuticos, registrando sus observaciones y especulaciones en 1877<sup>2</sup>.

Ellos comentaron el hecho de que la vida destruye la vida en especies inferiores, aun más que entre los animales superiores y las plantas.

Durante la última parte del siglo XIX y en los primeros años del siglo XX se demostraron varias sustancias antimicrobianas en cultivos bacterianos y algunas hasta fueron probadas en clínica, pero descartadas por que demostraron poseer una toxicidad elevada.

En 1936 se inicio la era moderna de la quimioterapia de la infección con el uso clínico de las sulfamidias. La "edad de oro" del tratamiento antimicrobiano comenzó con la producción de penicilina en 1941, cuando este compuesto fue producido en masa y pudo utilizarse para ensayos clínicos limitados.

Sin embargo, al mismo tiempo, estos agentes farmacéuticos se encuentran entre los peores utilizados de todos los que dispone el medico practico. La emergencia de patógenos resistentes a antibióticos fue uno de los resultados del amplio uso de agentes antimicrobianos, lo cual a su vez creo una siempre creciente necesidad de nuevos agentes. Muchas de estas sustancias también contribuyeron en forma significativa al aumento de los costos de la atención médica.

Así, la historia de los agentes antimicrobianos ha sido dinámica, caracterizada por la aparición constante de nuevos estímulos seguidos por investigación, descubrimiento y producción de Fármacos.

---

<sup>2</sup> Goodman y Gilman. Las bases Farmacológicas de la terapéutica.

## **B. Información General**

### **B.1. Definición y características**

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por varias especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos, pudiendo producir su destrucción eventual<sup>3</sup>. Sin embargo el uso corriente a menudo extiende el término *antibióticos* para incluir agentes antibacterianos sintéticos, como las sulfamidas y las quinolonas, que no son productos microbianos. Los antibióticos presentan diferencias pronunciadas en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, espectros antibacterianos y mecanismo de acción.

### **B.1.2. Clasificación y mecanismo de acción**

Se utilizan varios métodos para facilitar y agrupar los agentes antimicrobianos y están plagados de excepciones y superposiciones. Desde el punto de vista histórico la clasificación más común esta basada sobre la estructura química y los mecanismos de acción propuestos del modo siguiente:

1. Los agentes que inhiben o activan la síntesis de enzimas que interrumpen las paredes de la células bacterianas para producir la perdida de viabilidad y con frecuencia la lisis celular estos incluyen las penicilinas y las cefalosporinas.
2. Agentes que actúan en forma directa sobre la membrana celular del microorganismo afectando la permeabilidad y llevando a la filtración de los compuesto intracelulares; esto incluyen detergentes, polimixina y colistimetato y los agentes polienicos antimicóticos nistatina y anfotericina B.
3. Los agentes que afectan la función de los ribozomas para causar una inhibición reversible de la síntesis proteica; estos incluyen cloranfenicol, tetraciclina, eritromicina, clindamicina.
4. Agentes que se unen a las subunidades ribosomales 30 S y alteran la síntesis de proteínas lo cual lleva eventualmente a la lisis.

<sup>3</sup> Davis, Dulbeco, Eisen, Ginsberg, Word. Tratado de Microbiología.

5. Agentes que afectan el metabolismo de los ácidos nucleicos como la rifamicina.
6. Los antimetabolitos incluyendo trimetoprima y sulfonamidas que bloquean los pasos metabólicos específicos que son esenciales para los microorganismos.
7. Análogos de los ácidos nucleicos como zidovudina, ganciclovir, vidarabina, y aciclovir, que se unen a las enzimas virales que son esenciales para la síntesis de DNA, deteniendo así la replicación viral. Es probable que surjan categorías adicionales a medida que se diluciden mecanismos más complejos.

## **B.2. Factores que determinan la susceptibilidad y resistencia de los microorganismos a los agentes antibióticos.**

Cuando se utilizan antibióticos numerosos factores influyen sobre un resultado favorable. No obstante el éxito depende de que se alcance un nivel de actividad antibacteriana en el sitio de la infección que sea suficiente para inhibir las bacterias de modo que incline el balance a favor del huésped.

La dosis utilizada debe ser suficiente para producir el efecto necesario sobre el microorganismo sin embargo las concentraciones plasmática y titulares del agente deben ser permanecer por debajo de la toxicas par la células humanas.

Se considera resistente al antibiótico cuando la concentración requerida para inhibir o destruir el microorganismo es superior a la que pueda alcanzarse con seguridad. A menudo no se dispone de la información precisa requerida para tomar decisiones a apropiadas a cerca de las concentraciones del fármaco en varios tejidos o líquidos corporales. Por lo tanto, la determinación de la sensibilidad antibiótica de los microorganismos es una ciencia inexacta. Mas aun la concentraciones de estos en sitios infectados (como humor vitrio o líquidos cefalorraquídeo) pueden ser menores que los plasmáticos. La mayoría de las pruebas de sensibilidad in vitrio esta estandarizada sobre la base de las

concentraciones del fármaco que pueden alcanzarse en el plasma con seguridad.

Ellas no reflejan las concentraciones que puedan obtenerse en lugares infectando ni factores locales que afectan la actividad del agente. Por lo tanto es de máxima importancia comprender la limitaciones de estas pruebas in vitro.

Para que un antibiótico sea efectivo debe unirse con los lugares de acción blanco o con las células bacterianas. Las bacterias pueden desarrollar resistencia a los agentes antimicrobianos impidiéndoles el acceso a estos lugares (Vaudaux, 1981). Algunas bacterias producen enzimas que residen en la superficie celular o dentro de ellas e inactivan el fármaco. Otras poseen membranas celulares impermeables, que impiden su entrada.

Dado que muchos antibióticos son ácidos orgánicos su penetración puede depender del pH (Bryant, 1987) además la permeabilidad puede alterarse por osmolalidad o varios cationes en medio externo (Zimilis y Jackson, 1973) una vez que el agente entro en el blanco debe ejercer un efecto deletéreo sobre el microorganismo<sup>4</sup>.

### **B.3. Resistencia adquirida a los agentes antimicrobianos.**

Cuando se prueba por primera vez la actividad antimicrobiana de un agente nuevo suele definirse un patrón de "sensibilidad" y "resistencia" desafortunadamente, este espectro de actividad puede cambiar luego de un grado notable por que los microorganismo desarrollaron la disposición de alteraciones ingeniosas las cuales se mencionaran mas adelante que les permiten sobre vivir en presencia de antibióticos. El mecanismo de resistencia entre los distintos microorganismo y los distintos agentes es variable.

---

<sup>4</sup> Davis, Dulbeco, Eisen, Ginsberg, Word. Tratado de Microbiología.

El desarrollo de resistencia a los antibióticos suele implicar un cambio genético estable heredado de generación en generación. Aunque la mutación es a menudo la causa, la resistencia puede adquirirse a través de la transferencia de material genético de una bacteria a otra mediante **transducción** (este proceso se produce por la intervención de un bacteriófago que puede transportar DNA bacteriano incorporado en su cubierta proteica. Si este material genético incluye un gen para la resistencia al fármaco, una célula bacteriana recién infectada puede hacerse resistente al agente y pasar la condición a su prole), **transformación** (este método de transferencia genética implica la incorporación en las bacterias de DNA que está libre en el ambiente) o **conjugación** (se denomina conjugación al pasaje de genes de una célula a otra por contacto directo a través de un pilus o puente sexual).

#### B.4. Selección de un agente antimicrobiano

La selección óptima y sensata de agente antimicrobiano para el tratamiento de enfermedades infecciosas es un procedimiento complejo que requiere mucho tiempo y conocimiento detallado de los factores farmacológicos y microbiológicos<sup>5</sup>.

Los antibióticos se usan de dos formas generales:

- Como tratamiento empírico
- Como tratamiento definitivo

Cuando se utiliza en forma empírica o inicial los antibióticos deben cubrir todos los patógenos probables, ya que el microorganismo infectante aun no ha sido definido.

Cuando se indica un agente antimicrobiano, el objetivo es elegir un con actividad selectiva par los microorganismos mas probables y la mínima posibilidad de producir toxicidad y reacciones de alergias en el individuo

<sup>5</sup> Roxone Solvatierna Gonzales, Yehuda benguini. Resistencia antimicrobiana en la Americas: Magnitud del problema y su contención.

tratado. Desde luego, no siempre se tiene el lujo de una identificación definitiva antes de iniciar el tratamiento.

En ausencia de una identificación clara, los antibióticos pueden usarse si la enfermedad es grave y parece probable que la falta de administración impide el manejo de una infección potencialmente fatal.

Existen varias técnicas útiles en la selección de un régimen antibiótico. Es muy importante recordar que el cuadro clínico puede sugerir el microorganismo específico; el médico debe conocer los microbios que con mayor probabilidad pueden causar infecciones específicas en un huésped dado, además se dispone de técnicas de laboratorios simples y rápidas para el examen de los tejidos infectados.

Siempre que el clínico se enfrente con la iniciación de un tratamiento sobre un diagnóstico bacteriológico presuntivo es necesario tomar las muestras de sangre y otros ciertos líquidos corporales para el cultivo antes de administrar antibióticos.

#### **B.5. Pruebas para la sensibilidad antimicrobiana a los agentes antimicrobianos**

La información acerca del patrón de sensibilidad del agente infectante es esencial para la selección del fármaco. Ahora se dispone de varias pruebas para la determinación de sensibilidad bacteriana a los agentes antimicrobianos.

La prueba de sensibilidad a los agentes antimicrobianos usada con más frecuencia es la de Kirby- Bauer, o técnica de difusión en disco aunque es simple de realizar y de bajo costo relativo, solo brinda información cualitativa o semicuantitativa sobre la susceptibilidad de un microorganismo dado a un antibiótico dado<sup>6</sup>. Los estándares de sensibilidad para cada microorganismo varían y se basan sobre la concentración plasmática del agente que puede alcanzarse con seguridad y sin producir toxicidad. Aun cuando el estándar

utilizado para estas pruebas es la concentración plasmática del antibiótico, es posible que esta no siempre refleje la concentración del fármaco en el lugar de la infección.

### **B.6. Factores Farmacocinéticos**

Aunque es crítico saber que un antibiótico es activo *in vitro* contra el microorganismo infectante, no es el único factor que debe ser considerado. El tratamiento exitoso depende de lograr actividad antibacteriana en el lugar de la infección sin toxicidad significativa para el huésped. Para cumplir esto deben evaluarse varios factores farmacocinéticos y del huésped. El objetivo del tratamiento antimicrobiano debe ser el producir concentraciones antibacterianas del fármaco en el lugar de la infección durante el intervalo de la dosificación.

El acceso de los antibióticos a los lugares infectados depende de varios factores. Si la infección está en líquido cefalorraquídeo el fármaco debe pasar por la barrera hematoencefálica y muchos agentes antimicrobianos que son polares con un pH fisiológicos hacen esto en forma deficiente.

La penetración de los fármacos en los focos afectados casi siempre depende de la penetración pasiva. La tasa de la penetración es así proporcional a la concentración de droga libre en el plasma o líquido extra celular. Por lo tanto, las drogas que se unen extensamente a las proteínas pueden no penetrar tanto a los congéneres que lo hacen en menor grado. Es necesario conocer el tiempo que requiere las bacterias para comenzar a dividirse después que la concentración del fármaco haya caído por debajo de la CIM (concentración inhibitoria mínima) esto varía entre los distintos fármacos y los diferentes microorganismos.

También es importante el conocimiento del estado de los mecanismos individuales del paciente para la eliminación del fármaco, es especial cuando concentraciones plasmáticas o titulares excesivas del fármaco pueden producir toxicidad grave. La vía de eliminación principal de los agentes antimicrobianos y sus metabolitos son los riñones.

Aunque se prefiere la administración oral siempre que se posible, suele recomendarse la parenteral en los pacientes con enfermedad grave en quienes debe alcanzarse las concentraciones predecibles del fármaco.

Se han descrito varias interacciones importantes entre los medicamentos y los parásitos los siguientes son factores adicionales importantes in vivo.

### **B.7. Actividad Antimicrobiana in vivo**

El problema de la actividad de los agentes antimicrobianos in vivo es mucho más complejo que in vitro. Esto incluye no sólo al medicamento y al parásito, sino también un tercer factor, el huésped.

#### **B.7.1. Relaciones medicamento-parásito**

Los siguientes aspectos son factores adicionales in vivo.

##### **1. Ambiente**

En la probeta, el ambiente es constante para todos los miembros de una población microbiana; sin embargo, en el cuadro del huésped se ejercen diversas influencias ambientales sobre los microorganismos, según su localización en diferentes tejidos y en las diversas partes del cuerpo. Por consiguiente, la respuesta de la población microbiana es mucho menos uniforme dentro del huésped que en el tubo de ensayo.

**A. Estado de la actividad metabólica:** En el tubo de ensayo, el estado de actividad metabólica es relativamente uniforme para la mayor parte de los microorganismos. En el cuerpo indudablemente esto es muy diferente; muchos microorganismos se encuentran a un nivel muy bajo de actividad biosintética y, por lo tanto, son relativamente insensibles a la acción de los medicamentos.

**B. Distribución del Fármaco:** En el tubo de ensayo todos los microorganismos se encuentran expuestos por igual al medicamento.

En el cuerpo, el antimicrobiano se distribuye en forma desigual a través de los tejidos y líquidos del cuerpo.

La respuesta tisular inducida por el microorganismo puede protegerlo del medicamento. El tejido necrótico o pus puede adsorber el medicamento y en esta forma impedir su contacto con las bacterias.

**C. Localización de los microorganismos:** En el tubo de ensayo los microorganismos entran en contacto directo con el medicamento. En el cuerpo pueden a menudo estar localizados dentro de las células de los tejidos.

**D. Sustancias interferentes:** En el tubo de ensayo la actividad del medicamento se puede alterar por la unión de este, con las proteínas o con los lípidos, por interacción con sales. El medio bioquímico de los microorganismos en el interior del cuerpo es muy complejo y da por resultado una interferencia significativa con la acción del medicamento.

## 2. Concentración

En el tubo de ensayo los microorganismos están expuestos a una concentración esencialmente constante de medicamento. En el cuerpo no ocurre lo mismo.

**A. Absorción:** La absorción de los medicamentos en el aparato digestivo (si se toman por vía bucal) o en los tejidos (si se inyectan) es irregular.

**B. Distribución:** La distribución de los medicamentos varía considerablemente en los diferentes tejidos. Muchos medicamentos penetran muy poco en algunos tejidos (ejemplo en el SNC o en la próstata). Por lo tanto, las concentraciones del medicamento consecutivas a su administración por vía general son inadecuadas

para el tratamiento efectivo. En tales condiciones el medicamento puede administrarse en forma local.

**C. Variabilidad de la concentración:** La consideración crítica en la terapéutica antimicrobiana es la necesidad de mantener una concentración efectiva del medicamento en contacto con los microorganismos en su estilo de proliferación o establecimiento en los tejidos, durante un tiempo suficiente para erradicación del agente infeccioso; debido a que el medicamento se administra intermitentemente, y se absorbe y excreta en forma irregular, los niveles fluctúan constantemente en el sitio de la infección.

En general una buena regla en la terapéutica antimicrobiana es la siguiente: tan pronto como sea posible en una infección, adminístrese una gran cantidad de medicamento y continúese el tratamiento con él por un tiempo adecuado para asegurar la erradicación de la infección; pero adminístrese el medicamento antimicrobiano únicamente cuando esté indicado sobre la base de una elección racional.

### **B.7.2. Relaciones Huésped-Parásito**

Las relaciones huésped-parásito pueden ser alteradas por los medicamentos antimicrobianos en diferentes formas<sup>7</sup>.

#### **1. Alteración de la respuesta tisular**

La respuesta inflamatoria de los tejidos a las infecciones se puede alterar si el medicamento suprime la multiplicación de los microorganismos, pero no los elimina del cuerpo, lo que hace que un proceso agudo se pueda transformar en crónico.

---

<sup>7</sup> Ernest Jawetz, Joseph L. Melnick. Microbiología Médica.

## 2. Alteración de la respuesta inmunitaria

Si una infección se modifica por un medicamento antimicrobiano, la respuesta inmunitaria del huésped también se puede alterar.

## 3. Alteración de la flora microbiana

Los medicamentos antimicrobianos no sólo afectan a los microorganismos infectantes, sino también a los miembros sensibles de la flora microbiana normal del cuerpo.

Además existen otros factores del Huésped que pueden influir de forma directa entre estas están:

- Factores innatos del huésped, que pueden parecer sin relación alguna con el trastorno infeccioso que debe ser tratado, con frecuencia son los principales determinantes no solo del tipo de fármaco seleccionado si no también de su dosis, vía de administración, riesgo y naturaleza de los efectos indeseables y efectividad terapéutica.
- *Mecanismo de defensa del huésped.* Un determinante importante de la efectividad terapéutica de los agentes antimicrobianos es estado funcional de los mecanismos de defensa del huésped. La inmunidad humoral y la celular son importantes. La inadecuación del tipo, calidad y cantidad de las inmunoglobulinas, la alteración del sistema inmunocelular o un defecto cualitativo o, aun más importante, cuantitativo en las células fagocitadas puede producir el fracaso terapéutico a pesar del uso de fármacos apropiados y efectivos.

Cuando las defensas del huésped están alteradas, esta acción puede ser inadecuada. En las infecciones donde las defensas del huésped son ineficientes se observó que los agentes antimicrobianos rápidamente bactericidas son esenciales para la curación.

Los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) tienen un deterioro de las respuestas inmunocelulares y el tratamiento de varias infecciones oportunistas en estos pacientes suele ser supresor pero no curativo.

- *Factores locales.* La curación de una infección con antibióticos depende de la comprensión de forma en que los factores locales en el lugar de la infección afecta la actividad antimicrobiana del fármaco. La penetración de agentes antimicrobianos en las áreas infectadas, como cavidades, abscedadas, esta alterada a causa de que el aporte vascular esta reducido. Por lo general, el tratamiento exitoso de los accesos requiere drenaje.

La presencia de un cuerpo extraño en un lugar infectado reduce de forma notable la probabilidad de un tratamiento antimicrobiano efectivo.

También otros agentes infecciosos que residen dentro las células fagocitadas (parásitos intracelulares) pueden ser relativamente resistentes a la acción de los agentes antimicrobianos, ya que muchos de estos de fármacos tienen una penetración celular deficiente.

Otra peculiaridad interesante que puede influir en la eficacia del tratamiento antimicrobiano es el efecto adverso de alguno de estos agentes sobre varias respuestas inmunes del huésped; estas incluyen quimiotaxis leucocitaria, transformación linfocítica y monocítica, producción de anticuerpos, fagocitosis y acción microbicida de los leucocitos polimorfonucleares (Mandell, 1982).

- *Edad.* La edad del paciente es un determinante importante de las propiedades farmacocinéticas de los agentes antimicrobianos. Los mecanismos de eliminación, en especial la excreción renal y biotransformación hepática tienen poco desarrollo en el recién nacido; esto encierra una particular verdad en el lactante prematuro. Los pacientes ancianos también pueden tener reducciones significativas en los porcentajes de la depuración de creatinina y el metabolismo farmacológico.
- Factores del desarrollo también pueden determinar el tipo de respuestas indeseable a un fármaco.
- *Factores genéticos.* Deben de tenerse en cuenta ciertas anomalías genéticas o metabólicas cuando se prescriben antibióticos.
- *Embarazo.* El embarazo impone un riesgo aumentado de reacciones a algunos agentes antimicrobianos por la madre y el feto.

El embarazo también puede afectar la farmacocinética de varios antibióticos.

La mujer que amamanta puede administrar agentes antimicrobianos al lactante.

- **Alergias medicamentosas.** Los antibióticos, en especial los derivados B-lactámicos y sus productos de degradación, son notorios por provocar reacciones alérgicas en el hombre.
- **Trastornos del Sistema nervioso.** Los pacientes con patología del sistema nervioso que los predispongan a las convulsiones están propensos al desarrollo de convulsiones motoras localizadas o generalizadas mientras reciben altas dosis de penicilina G.

### **B.8. Actividad antimicrobiana in Vitro**

La actividad antimicrobiana se mide in Vitro para determinar: a) la potencia de un agente antibacteriano en solución; b) su concentración en los líquidos del cuerpo o en los tejidos, y c) la sensibilidad de un microorganismo dado a concentraciones conocidas del medicamento.

### **B.9. Medición de la actividad antimicrobiana**

La determinación de estas cantidades puede realizarse por uno de los siguientes dos métodos principales: dilución o difusión.

Utilizando un microorganismo estándar apropiado y una muestra conocida de medicamento, pueden emplearse estos métodos para estimar tanto la potencia del antibiótico en la muestra como la "sensibilidad" del microorganismo.

**A. Pruebas de dilución:** Se incorporan cantidades graduadas de las sustancias antimicrobianas en medios bacteriológicos líquidos o sólidos; los medios se inoculan después con las bacterias de prueba y se incuban. El punto final se toma como la cantidad de sustancia antimicrobiana requerida para inhibir el crecimiento, o para matar a las bacterias de prueba.

**B. Método de difusión:** Se coloca un disco de papel filtro, una copa porosa o un cilindro sin fondo, conteniendo cantidades medidas de medicamento sobre un medio sólido que ha sido sembrado en forma abundante con el microorganismo de prueba. Después de la incubación se toma el diámetro de la zona clara de inhibición que rodea al depósito del medicamento, como medida del poder inhibitor de ella contra ese microorganismo de prueba particular. Es obvio que este método está sujeto a muchos factores físicos y químicos, además de la simple interacción del medicamento y los microorganismos (por ejemplo, naturaleza del medio, difusibilidad, tamaño molecular y estabilidad del medicamento). Sin embargo, la estandarización de estas condiciones permite un ensayo cuantitativo de la potencia del medicamento o de la sensibilidad del microorganismo.

La interpretación de los resultados de las pruebas de difusión debe estar basada en comparaciones entre los métodos de dilución y difusión. Tales comparaciones han llevado a establecer estándares internacionales de referencia.

#### **B.10. Factores que afectan la actividad antimicrobiana**

Entre los diversos factores que pueden afectar la actividad antimicrobiana in Vitro, deben considerarse los siguientes, ya que influyen significativamente en el resultado de las pruebas<sup>8</sup>.

- A. pH del medio:** Algunos medicamentos son más activos a pH ácido (por ejemplo, nitrofurantoína); otros a pH alcalino (por ejemplo, aminoglucósidos, sulfonamidas).
- B. Componentes del medio**
- C. Estabilidad de los medicamentos:** A la temperatura de la incubadora varios agentes antimicrobianos pierden su actividad.

<sup>8</sup> Ernest Jawetz, Joseph L. Microbiología Medica.

**D. Tamaño del inóculo:** En general, cuando más grande sea el inóculo bacteriano, más baja será la "sensibilidad" aparente del microorganismo. Las grandes poblaciones bacterianas se inhiben en forma menos rápida y completa que las pequeñas; además, la verosimilitud de que se produzca en forma accidental una mutante resistente es mucho mayor en las grandes poblaciones.

**E. Duración de la incubación:** En muchos casos los microorganismos no mueren cuando se exponen un tiempo corto a los agentes antimicrobianos, sino que solamente se inhibe su multiplicación. Cuanto más tiempo se prolonga la incubación, mayor es la oportunidad que tienen de presentarse las mutantes resistentes o mayor es la oportunidad de los miembros menos sensibles de la población bacteriana de empezar a multiplicarse tan pronto como el medicamento se descompone.

**F. Actividad metabólica de los microorganismos:** En general, los microorganismos que crecen rápida y activamente son más sensibles a la acción de los medicamentos que aquellos que se encuentran en la fase de reposo. Las bacterias "persistentes" son aquellas metabólicamente inactivas, las cuales sobreviven a exposiciones largas a los medicamentos, pero cuya descendencia es completamente susceptible al mismo medicamento.

## **B.11. Empleo clínico de los antibióticos**

### **B.11.1. Selección de los antibióticos**

La selección racional de los medicamentos antimicrobianos depende de lo siguiente<sup>9</sup>:

**A. Diagnóstico:** Se debe formular un diagnóstico causal específico; frecuentemente éste puede hacerse sobre la base de una impresión clínica. La mejor conjetura respecto a algún microorganismo productor

está basada entre otras en las consideraciones siguientes: - El sitio de la infección, - La edad del paciente, - Donde se adquirió la enfermedad, - Factores mecánicos predisponentes, y - Factores predisponentes del huésped.

**B. Pruebas de sensibilidad:** Las pruebas de laboratorio para determinar la sensibilidad a los antibióticos se encuentran indicadas en las siguientes circunstancias: 1. Cuando el microorganismo aislado es frecuentemente resistente a los medicamentos antimicrobianos (por ejemplo, bacterias entéricas gramnegativas). 2. Cuando un proceso infeccioso es grave y parece ser mortal a menos que sea tratado específicamente (por ejemplo meningitis, septicemia). 3. En ciertas infecciones en las que la erradicación de los organismos infecciosos requiere el uso de medicamentos que sean rápidamente bactericidas y no solamente bacteriostáticos (por ejemplo, endocarditis infecciosa).

**C. Titulación de la actividad bactericida en el suero:** Esta prueba determina directamente si se están administrando al paciente, del cual se ha aislado el microorganismo infectante, cantidades adecuadas del medicamento.

#### **B.11.2. Tratamiento con agentes antimicrobianos combinados.**

El uso simultáneo de dos o más agentes antimicrobianos tiene cierto fundamento y se recomienda en situaciones específicamente definidas<sup>10</sup>. Sin embargo, la selección de una combinación apropiada requiere de un conocimiento de la posibilidad de interacciones entre los agentes antimicrobianos.

Dichas interacciones pueden tener consecuencias para el microorganismo y para el huésped. Dado que las distintas clases de agentes antimicrobianos ejercen acciones diferentes sobre el microorganismo, un fármaco puede

<sup>10</sup> Goodman y Gilman. Las bases de la terapéutica.

potenciar o inhibir el efecto del segundo. De igual modo, las combinaciones que podrían usarse en forma fundamentada para curar infecciones pueden tener toxicidades aditivas o supraaditivas.

### **B.11.3. Indicaciones para el uso clínico de combinaciones de agentes antimicrobianos**

Se ha dado numerosas razones para justificar el uso de combinaciones de agentes antimicrobianos. Se consideran en forma individual.

Tratamiento de infecciones bacterianas mixtas. Algunas infecciones son causadas por dos microorganismos o más. Estas incluyen abscesos abdominales, hepáticos, cerebrales y muchas de las infecciones del tracto genital. En tales situaciones puede ser necesario administrar antibióticos diferentes, con distintos espectros antimicrobianos, para obtener la necesaria amplitud en la actividad.

Talvez la quimioterapia combinada se utilice con mayor frecuencia en el tratamiento empírico de las infecciones en las que no se conoce el agente causal<sup>11</sup>. Esta selección debe basarse sobre el juicio clínico del medico, que refleja un conocimiento de los signos y síntomas de las distintas enfermedades infecciosas y de su microbiología y una comprensión del espectro antibiótico de los fármacos disponibles.

La administración prolongada de antibióticos de amplio espectro o múltiples puede llevar a la utilización excesiva de fármacos tóxicos y costosos. Existe una renuencia comprensible a cambiar los agentes antimicrobianos cuando se producido una respuesta clínica favorable. No obstante, el objeto de la quimioterapia siempre debe ser la utilización de los fármacos con mayor actividad selectiva que produzcan los efectos adversos mínimos.

---

<sup>11</sup> Goodman y Gilman. Las bases de la terapéutica.

Existen indicaciones clínicas específicas para el uso de combinaciones de agentes antimicrobianos y están basadas sobre pruebas documentadas de eficacia (Sande y Scheld. 1980).

#### **B.11.4. Desventajas de combinaciones de agentes microbianos.**

Es importante que los médicos comprendan los aspectos negativos potenciales del uso de combinaciones de agentes antimicrobianos. Lo más obvio son el riesgo de toxicidad producida por dos o más agentes, la selección del microorganismo que son resistente a antibióticos que pueden no haber sido necesarios y el aumento del costo del paciente. Además, como ya se mencionan el antagonismo de los efectos antibacterianos que puede resultar con la administración concurrente de agentes bacteriostáticos y bactericidas.

La significación clínica del antagonismo antibiótico no se conoce. Aunque el antagonismo de un antibiótico por otro ha sido una observación frecuente in vitro, son bastante infrecuentes los ejemplos clínicos bien documentados. Lo más notables implican el tratamiento de la meningitis neumocócica.

### **C. Información Sustantiva.**

#### **C.1. Resistencia a los medicamentos Antimicrobianos**

Existen muchos mecanismos diferentes, mediante los cuales los microorganismos podrían exhibir resistencia a los medicamentos<sup>12</sup>. Los siguientes ya están bien comprobados:

- Los microorganismos producen enzimas que destruyen el medicamento activo.
- Los microorganismos cambian su permeabilidad al medicamento.
- Los microorganismos desarrollan un blanco estructural alterado para el medicamento.

<sup>12</sup> Ernest Jawetz, Joseph L. Melnick. Microbiología Médica.

- Los microorganismos desarrollan una vía metabólica que funciona como atajo (derivación) de la reacción la cual es inhibida por el medicamento.
- Los microorganismos desarrollan una enzima alterada que todavía puede ejecutar su función metabólica, pero que es afectada mucho menos por el medicamento que la misma enzima en un microorganismo sensible.

### C.1.1. Origen de la Resistencia a los Medicamentos

El origen de la resistencia a los medicamentos puede ser genético o adquirido.

#### C.1.1.1. Origen no genético.

Habitualmente se requiere para la mayoría de las acciones de los medicamentos antimicrobianos, la replicación activa de las bacterias. Consecuentemente, los microorganismos que están inactivos en su metabolismo pueden ser fenotípicamente resistentes al medicamento. No obstante, sus descendientes son totalmente sensibles.

Los microorganismos pueden perder la estructura de blanco específico para algún medicamento durante varias generaciones y volverse, en esta forma, resistentes.

#### C.1.1.2. Origen genético.

La mayor parte de los microorganismos resistentes a medicamentos surgen a consecuencia de cambios genéticos y de los procesos subsiguientes de selección por los medicamentos antimicrobianos.

**A. Resistencia cromosómica:** Esta se desarrolla como resultante de la mutación espontánea en un locus que controla la susceptibilidad a un antimicrobiano determinado.

**B. Resistencia extracromosómica:** Las bacterias también contienen elementos genéticos extracromosómicos llamados plásmidos.

El material genético y los plásmidos pueden ser transferidos mediante los siguientes mecanismos:

- Transducción
- Transformación
- Conjugación.

## **C.2. Resistencia adquirida a ciertos medicamentos.**

Debido al uso indiscriminado de Antibióticos algunas bacterias han adquirido resistencia a ciertos antibióticos, a continuación se mencionaran algunas de estas resistencias.

### **C.2.1. Agentes antimicrobianos**

#### **C.2.1.1. Sulfonamidas**

Las sulfonamidas fueron los primeros agentes quimioterápicos efectivos que fueron empleados en forma sistémica para la prevención y curación de las infecciones bacterianas en el hombre. La considerable importancia medica y para la salud pública de su descubrimiento y su amplia utilización posterior se reflejaron con rapidez en la declinación brusca de las cifras de morbilidad y mortalidad de las enfermedades infecciosas tratables. El advenimiento de la penicilina primero y de otros antibióticos después disminuyo la utilidad de las sulfonamidas, ocupando en la actualidad un lugar relativamente pequeño en el arsenal terapéutico del medico.

No obstante, la introducción de la combinación trimetoprima-Sulfametoxazol en la mitad de la década de 1970 produjo un aumento en el uso de las sulfamidas para el tratamiento de infecciones microbianas específicas.

- *Efectos sobre los agentes microbianos.*

Las sulfonamidas tienen un amplio rango de actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Sin embargo, en los últimos años se ha hecho comunes de cepas resistentes, disminuyendo la utilidad de estos agentes en forma correspondiente. En general, las sulfonamidas solo ejercen un efecto bacteriostático y los mecanismos de defensa celular y humoral del huésped son esenciales para la erradicación final de la infección.

- **Espectro bacteriano:** Entre los microorganismos que suelen ser sensibles in vitro a las sulfonamidas se encuentran *Streptococcus pyogenes*, *Strep. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Calymmatobacterium granulomatis* y *Chlamydia trachomatis*.

- **Resistencia bacteriana adquirida a las sulfonamidas.**

Se supone que la resistencia bacteriana a las sulfonamidas se origina por mutación y selección al azar o por transferencia de la resistencia mediante plásmidos<sup>13</sup>. Una vez que esta resistencia alcanza su máximo desarrollo suele ser persistente e irreversible, en especial cuando se produce in vivo. Por lo general, la resistencia adquirida a las sulfonamidas no implica resistencia cruzada a los agentes quimioterápicos de las otras clases. La adquisición de resistencia in vivo tiene poco o ningún efecto sobre la virulencia o las características antigénicas de los microorganismos.

Es probable que la resistencia a la sulfonamida sea la consecuencia de una alteración de la constitución enzimática de la célula bacteriana; ella puede caracterizarse por:

- Una alteración en la enzima que utiliza PABA, dihidropteroato sintetasa.
- Un aumento de la capacidad para destruir o inactivar el fármaco.
- Una vía metabólica alternativa para la síntesis de un metabolito esencial o
- Un aumento de la producción de un metabolito esencial o antagonista del fármaco.

<sup>13</sup> Goodman y Gilman. Las bases de la terapéutica.

Esta última posibilidad ha recibido la mayor atención. Por ejemplo, algunos estafilococos resistentes pueden sintetizar 70 veces más PABA que las cepas originales sensibles. A pesar de ello, el aumento en la producción de PABA no es un hallazgo constante en las bacterias resistentes a las sulfonamidas y las mutantes resistentes pueden poseer enzimas para la biosíntesis de folato que sean inhibidas con menor rapidez por las sulfonamidas.

### C.2.2. Trimetoprima-Sulfametoxazol

La introducción de la trimetoprima en combinación con sulfametoxazol constituye un avance importante en el desarrollo de agentes antimicrobianos clínicamente efectivos y representa la aplicación práctica de una consideración teórica; es decir, si dos fármacos actúan sobre pasos secuenciales en la vía de una reacción enzimática obligada en la bacteria, el resultado de su combinación será sinérgico. En gran parte del mundo, la combinación se conoce como cotrimoxazol.

- Espectro bacteriano.

El espectro bacteriano de la trimetoprima es de menor alcance que el del sulfametoxazol, aunque la primera suele ser 20 a 100 veces más potente que la última. La mayoría de los microorganismos gramnegativos y grampositivos son sensibles a la trimetoprima, pero pueden desarrollar resistencia cuando se usa aislada.

Suelen ser resistentes *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* y enterococos. Existen variaciones significativas en la susceptibilidad de las *Enterobacteriaceae* a la trimetoprima en distintas localizaciones por la diseminación de la resistencia mediada por plásmidos y transposonas. Los datos que se presentan a continuación se refieren a la actividad antimicrobiana de la combinación de trimetoprima y sulfametoxazol.

*Streptococcus pneumoniae*, *C. diphtheriae* y *N. meningitidis* son sensibles a esta combinación. Un 50 a 95% de las cepas de *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis*, *Strep. pyogenes*, el grupo viridans de streptococos, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Pr. morganii*, *Pr. rettgeri*, especies de *Enterobacter*, especies de *salmonella*, *Shigella*, *Pseudo. pseudomallei*, *Serratia yacaligenes* son

inhibidas. También sensibles las especies *Klebsiella*, *brucilla abortus*, *Pasteurella Haemolytica* y *Nocardia asteroides*. Aun que las cepas de *Staph. aureus* resistentes a la meticilina también son resistentes a la trimetoprima o al sulfametoxazol por separado, pueden ser susceptibles a la combinación.

Es evidente una interacción sinérgica entre los componentes del preparado, aunque los microorganismos sean resistentes a la sulfonamida o resistentes a esta y moderadamente resistentes a la trimetoprima. No obstante se produce un grado máximo de sinergismo cuando los microorganismos son sensibles a ambos componentes.

#### ▪ Resistencia Bacteriana

La frecuencia de desarrollo de resistencia bacteriana a la trimetoprima-sulfametoxazol es menor a la que se produce con cada agente por separado.

Esto es lógico, ya que un microorganismo que ha adquirido resistencia a uno de los componentes todavía puede ser destruido por el otro. Los microorganismos resistentes a la trimetoprima pueden surgir por mutación. La resistencia en las bacterias gramnegativas se asocia a menudo con la adquisición de un plásmido que codifica una dihidrofolato reductasa alterada (Burchall y col, 1982; Houvinen, 1987). La resistencia del *Staph. aureus* a la trimetoprima parece estar determinada por un gen cromosómico mas que por un plásmido (Nakhla, 1973). El desarrollo de resistencia a la combinación también ocurre in vivo. La resistencia del *Staph. aureus* aumento del 0.4% al 12.6% durante un periodo de 5 años de uso.

#### C.2.1.3. LAS QUINOLONAS.

Durante muchos años, los miembros más antiguos de esta clase de agentes antimicrobianos sintéticos, en particular del ácido nalidixico, estuvieron disponibles para el tratamiento de infecciones del tracto urinario.

Estos fármacos tienen una significación relativamente menor por su utilidad terapéutica limitada y el rápido desarrollo de resistencia bacteriana. Contra este inconveniente, la introducción más reciente de 4-quinolonas fluorinadas, como norfloxacina y ciprofloxacina, representa un avance terapéutico de particular importancia, que estos agentes tienen una amplia actividad antimicrobiana y son efectivos después de la administración oral para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades infecciosas. Parece haber una cantidad bastante baja de efectos adversos con el uso de estas fluoroquinolonas y no se produce un desarrollo rápido de resistencia bacteriana a su acción.

#### ▪ Resistencia Bacteriana.

La resistencia a estos fármacos puede desarrollarse durante el tratamiento, en especial con *Pseud. aeruginosa*; hay resistencia cruzada entre los miembros del grupo. Sin embargo, la frecuencia de selección de mutantes espontáneas de un solo paso de *E. coli* que son resistentes a la quinolonas es 100 veces menor con ciprofloxacina que con ácido nalidixico.

### C.2.2. Agentes para infecciones del tracto urinario.

Los antisépticos del tracto urinario inhiben el crecimiento de muchas especies bacterianas. No pueden utilizarse para tratar infecciones sistémicas por que no se alcanzan concentraciones plasmáticas efectivas en dosis seguras. Sin embargo, pueden usarse para el tratamiento de procesos infecciosos del tracto urinario por que ellas se concentran en los túbulos renales. Más aun, se alcanzan concentraciones bacterianas efectivas en la pelvis renal y en la vejiga.

**C.2.2.1. Metenammina.** La metenammina es un antiséptico del tracto urinario que debe su actividad al formaldehído.

**Actividad antimicrobiana.** Casi todas las bacterias son sensibles al formaldehído libre en concentraciones de alrededor de 20 ug/ml. Los microorganismos que desdoblan la urea (p. eje. especies de *Proteus*) tiende a elevar el pH urinario inhibiendo así la liberación de formaldehído. Las bacterias no desarrollan resistencia al formaldehído.

**C.2.2.2. Nitrofurantoína.** La nitrofurantoína es un nitrofurano sintético que se usa para la prevención y el tratamiento de las infecciones de tracto urinario.

- **Actividad antimicrobiana.** Las enzimas capaces de reducir la nitrofurantoína parecen ser cruciales para su activación. Se forma intermediarios de alta reactividad, que parecen ser responsables de la capacidad observada en el fármaco de dañar el DNA. Las bacterias reducen la nitrofurantoína con más rapidez que las células de los mamíferos y se cree que esta es la causa de la actividad antimicrobiana selectiva del compuesto. Las bacterias sensibles al fármaco rara vez se vuelven resistentes durante el tratamiento. La nitrofurantoína es activa contra muchas cepas de *E. coli* y enterococos. Si embargo, la mayoría de las especies de *Proteus* y *Pseudomonas* y muchas de las *Enterobacter* y *Klebsiella* son resistentes. La Nitrofurantoína es bacteriostática para la mayoría de los microorganismos sensibles en concentración de 32 ug/ml o menos. La actividad antibacteriana es mayor en una orina ácida.

### **C.2.3. BETALACTAMICOS**

#### **C.2.3.1. Las Penicilinas.**

Las penicilinas constituyen uno de los más importantes grupos de antibióticos. Aunque se ha producido muchos otros agentes antimicrobianos desde que se dispuso de la primera penicilina, estos antibióticos todavía son importantes y ampliamente utilizados, y nuevos derivados del núcleo básico de la penicilina se están produciendo cada año. Muchos de estos tienen ventajas únicas, de modo que en la actualidad miembros de este grupo de antibióticos son los fármacos de elección para un gran número de enfermedades infecciosas.

- **Mecanismo de resistencia bacteriana a las penicilinas.**

Aunque la mayoría de las bacterias contienen PBP, los antibióticos betalactámicos no pueden destruirlas ni inhibir a todas y varios mecanismos de resistencia bacteriana a estos agentes son operativos. El microorganismo

puede tener una resistencia intrínseca a causa de diferencias estructurales en las PBP, que son los blancos de estos fármacos. Más aun, es posible que una cepa sensible adquiera resistencia de este tipo por mutación. Aunque es infrecuente, este mecanismo para la adquisición de resistencia se ha descrito para los cocos grampositivos.

Otras instancias de resistencia bacteriana a los antibióticos betalactámicos están causadas por la incapacidad del agente para penetrar a su sitio de acción (Jaffe y col, 1982, Kobayashi y col, 1982). En las bacterias grampositivas, el polímero peptidoglucano está muy cerca de la superficie celular. Solo las macromoléculas superficiales (cápsula) están por fuera del peptidoglucano. Las moléculas pequeñas del antibiótico betalactámico pueden penetrar con facilidad la capa externa de la membrana citoplasmática y las proteínas de unión con la penicilina, donde tienen lugar los primeros estadios de la síntesis del peptidoglucano. La situación es diferente con las bacterias gramnegativas.

Su estructura superficial es más compleja y la membrana interna (que es análoga a la membrana citoplasmática de las bacterias grampositivas) está cubierta por la membrana externa, lipopolisacárida, y la cápsula. La membrana externa funciona como una barrera impenetrable para algunos antibióticos. No obstante, ciertos antibióticos hidrófilos pequeños se difunden a través de los canales acuosos en la membrana externa, formados por proteínas denominadas porinas. Las penicilinas de espectro más amplio, como ampicilina y amoxicilina y la mayoría de las cefalosporinas se difunden a través de los poros en la membrana externa de *E. coli* en forma significativamente más rápida que la penicilina G. El número y el tamaño de los poros en la membrana externa es variable entre las diferentes bacterias gramnegativas.

Las bacterias pueden destruir los antibióticos betalactámicos mediante mecanismos enzimáticos. Aunque puede haber aminohidrolasas, estas enzimas son poco activas y no protegen a las bacterias. Sin embargo, las betalactamasas son capaces de inactivar algunos de estos antibióticos y pueden estar presentes en grandes cantidades. Los diferentes

microorganismos elaboran un número de betalactamasas características, aunque la mayoría de las bacterias solo produce una forma de la enzima. Las especificidades del sustrato de algunas de estas enzimas son bastantes estrechas y a menudo se describen como penicilinasas o cefalosporinasas. Otras enzimas de "amplio espectro" son menos discriminantes y pueden hidrolizar varios antibióticos betalactámicos.

Las penicilinas y cefalosporinas individuales presentan una susceptibilidad variada a estas enzimas.

En general las bacterias grampositivas producen una gran cantidad de betalactamasa, que se secreta en el medio extracelular. La mayoría de estas enzimas son penicilinasas. La información para la penicilinasas estafilocócica esta codificada en un plásmido y puede ser transferida a otras bacterias mediante bacteriófagos. La enzima es inducible por sustrato y el 1% del peso seco de la bacteria puede ser penicilinasas.

En las bacterias gramnegativas, las betalactamasas se encuentran en cantidades mas bien pequeñas, pero están localizadas en el espacio periplasmático, entre las membranas celulares interna y externa. Dado que las enzimas de la síntesis de la pared esta sobre la superficie externa de la membrana interna, estas betalactamasas están colocadas en forma estratégica para la máxima protección del microbio. Las betalactamasas de las bacterias gramnegativas están codificadas en cromosomas o en plásmidos y pueden ser constitutivas o inducibles. Los plásmidos pueden transferirse entre las bacterias mediante conjugación. Estas enzimas pueden hidrolizar las penicilinas, las cefalosporinas o ambas. Sin embargo, hay una correlación ilógica entre la susceptibilidad de un antibiótico a la inactivación por la betalactamasa y la capacidad del antibiótico para destruir el microorganismo.

### C.2.3.2. Cefalosporinas.

#### ▪ Mecanismo de resistencia bacteriana a las cefalosporinas.

La resistencia a las cefalosporinas puede estar relacionada con la incapacidad del antibiótico de alcanzar sus sitios de acción, alteraciones en las proteínas de unión con el antibiótico, de modo que no se realiza esta interacción, con enzimas bacteriana (betalactamasa) que puedan hidrolizar el anillo betalactámico e inactivar la cefalosporina<sup>14</sup>.

Si el antibiótico se une solo con una enzima a la que inactiva, una mutación en la codificación genética de esa enzima puede conducir a la resistencia. Es probable que esta no sea una causa común de resistencia a las cefalosporinas, ya que la mayoría de estos agentes parece unirse a varias proteínas diferentes. Las bacterias pueden destruir a la cefalosporina mediante la hidrólisis del anillo betalactámico. Numerosos microorganismos grampositivos liberan cantidades bastantes altas de betalactamasa en el medio circundante.

Aunque las bacterias gramnegativas parecen producir menos betalactamasa, la localización de su enzima en el espacio periplasmático hace más efectiva su capacidad destructora de las cefalosporinas cuando se difunden hacia sus blancos sobre la membrana interna.

Las cefalosporinas tienen una susceptibilidad variable a la betalactamasa. Por ejemplo, de los agentes de primera generación, la cefazolina es más susceptible que la cefalotina a la hidrólisis por la betalactamasa del *Staph. aureus*. La cefoxitina, la cefuroxima y las cefalosporinas de tercera generación son las más resistentes a la hidrólisis por la betalactamasa de las bacterias gramnegativas. No obstante, la correlación entre actividad antimicrobiana y resistencia a la betalactamasa no es perfecta.

Algunas cepas bacterianas son resistentes, a pesar de que no puede hidrolizar los antibióticos. Por el contrario, algunas bacterias con betalactamasa que

<sup>14</sup> Goodman y Gilman. Las bases de la terapéutica.

pueden destruirlas son sensibles a las cefalosporinas. Aunque la mayoría de las cefalosporinas de tercera generación son relativamente resistentes a la hidrólisis por la betalactamasa bacteriana, hay pocos informes sobre el desarrollo de resistencia a estos agentes por *Enterobacter*, *Serratia* y en particular especies de *Pseudomonas*.

### **C.2.3.3. Otros antibióticos betalactámicos.**

En los últimos tiempos se desarrollaron agentes con estructura betalactámica que no son penicilina ni cefalosporinas, entre estos tenemos a los siguientes:

- **Imipenem.**

El Imipenem es el agente disponible más activo (in Vitro) contra una amplia variedad de bacterias. Se comercializan en combinación con cilastatina, que inhibe la degradación del Imipenem por una dipeptidasa tubular renal.

#### *Actividad antimicrobiana.*

Al igual que otros antibióticos betalactámicos, el Imipenem se une a las proteínas de unión con la penicilina, interrumpe la síntesis de la pared bacteriana y produce la lisis de los microorganismos susceptibles. Es muy resistente a la hidrólisis por la mayoría de las betalactamasas.

La actividad in Vitro del Imipenem es excelente para una amplia variedad de microorganismo aerobios y anaerobios.

Son susceptibles los streptococos, enterococos, estafilococos (incluyendo las cepas productoras de penicilina) y *Listeria*. Aunque muchas cepas de estafilococos resistentes a la meticilina son sensibles, muchas de ellas no lo son. La actividad contra las *Enterobacteriaceae* es excelente. La mayoría de las cepas de *Pseudomonas* y *Acinetobacter* inhibida. La *Pseud. maltophilia* es resistente. Los microorganismos anaerobios, incluyendo el *B. fragilis*, son altamente susceptible.

#### ▪ Aztreonam.

El Aztreonam es un compuesto betalactámico monocíclico (un monobactam) aislado de *Chromobacterium violaceum*.

El Aztreonam interactúa con las proteínas de unión con la penicilina de los microorganismos susceptibles e induce a la formación de estructuras bacterianas filamentosas largas. El compuesto es resistente a las bacterias gramnegativas.

La actividad antimicrobiana del Aztreonam difiere de los otros antibióticos betalactámicos y tiene un espectro más estrecho con la de un aminoglucósido. Las bacterias grampositivas y los microorganismos anaerobios son resistentes. No obstante, la actividad contra *Enterobacteriaceae* es excelente, al igual que contra *Pseud. aeruginosa*. También es muy efectivo *in vitro* contra *H. influenzae* y gonococos.

#### C.2.4. Los aminoglucósidos

Los antibióticos aminoglucósidos son: gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, kanamicina, estreptomina y neomicina. Como el nombre del grupo implica, todos estos fármacos contienen aminoazúcares unidos a un anillo aminociclitol mediante enlaces glucosídicos. Son polares y su polaridad es en parte responsable de las propiedades farmacocinéticas compartidas por todos los miembros del grupo.

El uso principal de los aminoglucósidos es el tratamiento de infecciones causadas por bacterias aerobias gramnegativas; actúan interfiriendo con la síntesis proteica de los microorganismos susceptibles. Aunque la mayoría de los inhibidores de la síntesis proteica microbiana es bacteriostática, los aminoglucósidos son bactericidas. Las mutaciones que afectan a las proteínas en el ribosoma bacteriano, blanco de estos fármacos, puede conferir una resistencia pronunciada a su acción. También puede producirse resistencia por la adquisición de plásmidos que contienen genes que codifican las enzimas

metabolizadas de aminoglucósidos. Las bacterias que adquieren resistencia a uno de ellos, pueden exhibir resistencia a otros aminoglucósidos.

La toxicidad grave es una limitación importante de la utilidad de los aminoglucósidos y todos los miembros del grupo comparten el mismo espectro de toxicidad. Las más notables son la ototoxicidad, que puede implicar tanto las funciones auditivas como las vestibulares del octavo par, y la nefrotoxicidad.

#### ▪ **Resistencia antimicrobiana a los aminoglucósidos**

La apreciación de los medicamentos de resistencia a los aminoglucósidos es esencial para comprender sus espectros de actividad antibacteriana. Las bacterias pueden ser resistentes a la actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos a causa de una falla en la penetración del antibiótico, baja afinidad del fármaco por el ribosoma bacteriano o su inactivación por enzimas microbianas. Sin duda, el último mecanismo es la explicación más importante para la resistencia microbiana adquirida a los aminoglucósidos que se encuentra en la práctica clínica.

La penetración del fármaco a través de los poros de la membrana externa de los microorganismos gramnegativos dentro del espacio periplasmático puede ser demorada; la resistencia de este tipo no es importante clínicamente. Una vez que estos fármacos alcanzan el espacio periplasmático, pueden ser alterados por enzimas microbianas que fosforilan, adenilan o acetilan grupos hidroxilo o amino específicos. La información genética de estas enzimas se adquiere principalmente por conjugación y transferencia de DNA como plásmidos y factores de transferencia de resistencia. Estos plásmidos y factores se han difundido mucho en la naturaleza (en especial en medios hospitalarios) y codifican un gran número de enzimas (más de 20) que han reducido en forma notable la utilidad clínica de la Kanamicina y, en los últimos tiempos, de gentamicina y tobramicina. La amikacina es menos vulnerable a estas enzimas inactivadas a causa de cadenas laterales moleculares

protectoras; por lo tanto, este agente puede desempeñar un papel de especial importancia en ciertos marcos hospitalarios. Desafortunadamente, estos plásmidos también pueden diseminar resistencia a otros antibióticos en forma simultánea. Los metabolitos de los aminoglucósidos pueden competir con el fármaco inalterado por el transporte intracelular, pero son incapaces de una unión efectiva con los ribosomas y de interferir con la síntesis proteica.

La síntesis de enzimas inactivadoras de aminoglucósidos mediada por plásmidos se ha convertido en una fuente de preocupación, en relación con el tratamiento de infecciones enterocócicas. En varios centros, un porcentaje significativo de cepas de estos microorganismos presenta una alta resistencia a todos los aminoglucósidos a causa de este mecanismo. Aunque suele haber un efecto bactericida sinérgico de ciertos antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos sobre los enterococos, también esto está permitido. Un factor adicional de complicación es el reconocimiento reciente de la capacidad de los enterococos para adquirir plásmidos con códigos para betalactamasas. Estos factores podrían dificultar en extremo el tratamiento de infecciones enterocócicas graves, como endocarditis.

Otra forma común de resistencia natural a los aminoglucósidos está causada por la imposibilidad del fármaco de penetrar la membrana citoplasmática (interna). El transporte de aminoglucósidos a través de la membrana citoplasmática es un proceso activo oxígeno-dependiente. Por lo tanto, las bacterias estrictamente anaerobias son resistentes a estos fármacos, ya que carecen del sistema de transporte necesario.

De igual modo, las bacterias facultativas suelen ser mucho más resistentes cuando crecen en condiciones anaeróbicas. Se desconoce el significado de esta denominada barrera a la permeabilidad como una explicación para la resistencia a los aminoglucósidos entre los bacilos aerobios gramnegativos.

Parece tener una base similar la resistencia natural a la amikacina por *Pseudomonas maltophilia* y ciertos otros microorganismos, al igual que el bajo nivel de resistencia de algunos cocos grampositivos a los aminoglucósidos. Es posible aumentar en forma notable el ingreso de aminoglucósidos en estas bacterias mediante la combinación con antibióticos, como los betalactámicos, que alteran la estructura de la pared celular.

Aunque esto ha sido de extrema utilidad para el tratamiento de infecciones enterocócicas, nuevas cepas resistentes no son susceptibles a este efecto sinérgico. La combinación de oxacilina y estreptomina tiene tal acción sinérgica sobre el *Staphylococcus aureus*.

La resistencia que resulta de alteraciones en la estructura de los ribosomas tiene menor relevancia clínica para la mayoría de las infecciones bacterianas. La mutación en un paso de la *Escherichia coli* que produce la sustitución de un solo aminoácido en una proteína ribosómica crucial puede evitar la unión del fármaco.

Aunque estas cepas de *E. coli* presentan una alta resistencia a la estreptomina, no están difundidas en la naturaleza. De igual modo solo un 5% de las cepas de *Pseud. Aeruginosa* exhibe esa resistencia ribosómica a la estreptomina. No obstante hasta el 50% de las cepas de enterococos aisladas de pacientes con endocarditis es resistente a altas concentraciones de estreptomina y sus ribosomas no se unen con el antibiótico. Por esta razón, no hay efecto sinérgico de penicilina y estreptomina asociadas demostrable in vitro contra estas cepas. Sin embargo, la mayoría de las cepas de enterococos es sensible a la combinación de penicilina y gentamicina in vitro, ya que a menudo la resistencia ribosómica es específica.

## ▪ **Actividad antibacteriana de los aminoglucósidos**

La principal actividad antibacteriana de gentamicina, trobamicina, kanamicina, netilmicina y amikacina está dirigida contra los bacilos aerobios gramnegativos. Como ya se ha mencionado, estos antibióticos tienen poca actividad contra microorganismos anaeróbicos o bacterias facultativas en condiciones de anaerobiosis. Su acción contra la mayoría de las bacterias grampositivas es limitada. Es altamente resistente el *Strep. Pneumoniae* y el *Strep. Pyogenes* y, en realidad se ha agregado gentamicina a las placas de agar-sangre para ayudar al aislamiento de estos microorganismos de muestras de esputo y secreciones faríngeas. La estreptomina y la gentamicina son activas contra cepas sensibles de enterococos y estreptococos en concentraciones que sólo pueden alcanzarse clínicamente cuando se combinan con una penicilina.

No obstante, la resistencia mediada por plásmidos transferibles por conjugación que codifican las enzimas modificadoras de aminoglucósidos está aumentando en todo el mundo.

La susceptibilidad de los bacilos aerobios gramnegativos a estos fármacos es variable. Los microorganismos sensibles se definen como aquellos inhibidos por concentraciones plasmáticas que pueden alcanzarse en forma clínica sin una incidencia elevada de toxicidad.

## **C.2.5. TETRACICLINAS**

### ▪ **Acciones sobre los microorganismos.**

Las tetraciclinas, poseen un amplio rango de actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas y gramnegativas, que se superponen con el de muchos otros fármacos antimicrobianos. También son efectivas contra algunos microorganismos que son resistente a agentes que ejercen sus efectos sobre la pared de la célula bacteriana, como *Rickettsia*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* (los agentes de uretritis, linfogranuloma venéreo, pitacosis, conjuntivitis de inclusión

y tracoma), Ureaplasma, algunas micobacterias atípicas y amebas. Tienen poca actividad contra los hongos.

#### ▪ Resistencia a las tetraciclinas

La resistencia a las tetraciclinas producida in Vitro aparece lentamente en forma gradual, semejante a la observada con la penicilina. Los microorganismos que se hicieron resistentes a una tetraciclina exhiben a menudo resistencia a las otras. Las resistencias a las tetraciclinas de la *E. coli* y tal vez la de otras especies bacterianas esta mediada por plásmidos y es un rasgo inducible; es decir, las bacterias solo se hacen resistentes después de la exposición al fármaco. Se ha identificado un número de determinantes transferibles de resistencia para la tetraciclina y se detectaron al menos dos mecanismos de resistencia. Muchos microorganismos resistentes exhiben reducción de la acumulación de tetraciclina como resultado de la disminución del flujo del antibiótico o de la adquisición de una vía de eliminación con gasto de energía; también puede ser evidente la disminución del efecto de la tetraciclina sobre el ribosoma.

#### C.2.5.1. Cloramfenicol

##### ▪ Resistencia al cloramfenicol

La resistencia in vivo de los microorganismos grampositivos y gramnegativos al cloramfenicol constituye un problema de creciente importancia. Por lo general, la resistencia de las bacterias gramnegativas está causada por un plásmido adquirido por conjugación y se debe a la presencia de una acetiltransferasa específica que la inactiva. Se han caracterizado no menos de tres tipos de enzimas. Los derivados acetilados del cloramfenicol no se unen a los ribosomas bacterianos. Las cepas de *H. influenzae* resistentes al cloramfenicol contienen plásmidos que codifican no solo la producción de acetiltransferasa sino también invariablemente la resistencia a la tetraciclinas; además pueden

codificar una betalactamasa que media la resistencia a la ampicilina. La resistencia al cloramfenicol mediada por plásmidos en *S. Typha* surgió como un problema significativo durante la epidemia de 1972-1973 en México y los EE.UU.

Las cepas resistentes de *Staphylococcus aureus* contienen una o varias formas relacionadas de cloramfenicol, acetiltransferasa, que son inducibles. Aunque por lo general la pérdida de la sensibilidad al cloramfenicol se debe a la acetilación del fármaco, también se han descrito disminución de la permeabilidad de los microorganismos (encontrada en *E. coli* y *Pseudomonas*) y mutación a la insensibilidad ribosómica.

### C.2.6. ANTITUBERCULOSOS.

#### ▪ Fármacos usados en la quimioterapia de la tuberculosis.

El tratamiento de las infecciones micobacterianas en el hombre se ha convertido en un problema aún más importante y desafiante a causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) pandémico, que se ha asociado con un aumento notable en la tuberculosis y en la infección causada por el complejo *Mycobacterium avium*. Dado que el microorganismo crece con lentitud y las enfermedades suelen ser crónicas, el cumplimiento del paciente, la toxicidad del fármaco y el desarrollo de la resistencia microbiana presentan problemas terapéuticos especiales.

Los fármacos usados en el tratamiento de la tuberculosis pueden dividirse en dos categorías principales. Los agentes de "primera línea" combinan el máximo nivel de eficacia con un grado aceptable de toxicidad; estos incluyen isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomina y pirazinamida.

### C.2.6.1. Isoniazida

La isoniazida todavía se considera como el fármaco primario para la quimioterapia de la tuberculosis, y todos los pacientes con enfermedades causada por cepas del bacilo de la tuberculosis sensibles a la isoniazida deben recibirlo si pueden tolerarlo.

#### ▪ Resistencia bacteriana

Se seleccionan con facilidad mutantes resistentes al fármaco cuando se cultivan bacilos de la tuberculosis en concentraciones crecientes de isoniazida, aun en presencia de concentraciones enormes del fármaco. Sin embargo, no se produce resistencia cruzada entre la isoniazida y otros agentes utilizados para tratar la tuberculosis. La evidencia actual sugiere que el mecanismo de resistencia se relaciona con el fracaso del agente para penetrar en los microorganismos o ser captadas por ellos.

Al igual que con los otros agentes descritos, el tratamiento con isoniazida solo lleva a la aparición in vivo de cepas resistentes. En ocasiones el viraje del microorganismo con sensibilidad primaria a elementos principalmente insensibles se produce en unas pocas semanas después de iniciado el tratamiento; no obstante, el tiempo de aparición de este fenómeno varía en forma considerable de un caso a otro.

Habrán una resistencia genética a la isoniazida en alrededor de  $10^6$  basilos tuberculosos; como las cavidades tuberculosas pueden contener entre  $10^7$  y  $10^9$  microorganismos, no es sorprendente que el tratamiento con isoniazida solo produzca la selección de estas bacterias resistentes. La incidencia de la resistencia primaria a la isoniazida en los EE. UU parece ser bastante estable en un 2 a 5% de los aislamientos M. tuberculosis, pero es mucho más alta en ciertas poblaciones, incluyendo asiáticos e hispanos.

### C.2.6.2. Rifampicina

Las rifampicinas constituyen un grupo de antibióticos macrocíclicos complejos, de estructura similar, producidos por el *Streptomyces mediterranei*, la rifampicina es un derivado semisintético de uno de éstos, la rifampicina B.

- **Resistencia Bacteriana**

Los microorganismos incluyendo las micobacterias, pueden desarrollar una rápida resistencia *in Vitro* a la rifampicina, como un proceso en un paso, siendo resistentes uno de cada  $10^7$  a  $10^8$  bacilos tuberculosos.

Éste también parece ser el caso *in vivo* y por ello el antibiótico no debe usarse sólo en la quimioterapia para erradicar el estado de portador meningocócico, los fracasos pueden deberse a la aparición de bacterias resistentes después de un tratamiento de tan sólo 2 días. La resistencia microbiana a la rifampicina es causada por una alteración del blanco de este fármaco, RNA polimerasa DNA-dependiente. Ciertas mutantes bacterianas resistentes a la rifampicina han disminuido su virulencia. Se ha descrito tuberculosis causada por micobacterias resistentes a la rifampicina en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa, pero esto es muy raro (en general menos del 1%).

### C.2.6.3. Estreptomina

- **Resistencia bacteriana**

Las grandes poblaciones de todas las cepas de los bacilos tuberculosos incluyen un número de células con resistencia pronunciada a la estreptomina debido a la mutación. Sin embargo, se encuentra resistencia primaria al antibiótico en sólo un 2 a 3% de los aislamientos de *M. tuberculosis*.

La selección para bacilos resistentes se produce in vivo e in Vitro. Por lo general, la incidencia de resistencia a la estreptomina es mayor cuanto más prolongado es el tratamiento. Hasta un 80% de los pacientes alojan bacilos tuberculosos insensibles después de 4 meses de tratamiento con este fármaco solamente; ni siquiera concentraciones de 1.00µg/ml inhiben a muchos de estos microorganismos.

#### **C.2.6.4. Ácido Aminosalicílico**

- **Resistencia bacteriana**

Cepas de bacilos tuberculosos insensibles a varias veces la concentración bacteriostática usual del ácido aminosalicílico pueden ser producidas in Vitro. También aparece resistencia de estos bacilos en pacientes tratados con el agente, pero con mayor lentitud que con la estreptomina.

#### **C.2.7. Agentes Antimicóticos**

Aunque las opciones para el tratamiento de la micosis han aumentado en forma sustancial durante las tres décadas pasadas, existe una comprensión sólo parcial de los principios farmacológicos del tratamiento antimicótico. Una dificultad importante reside en que las pruebas in vitro para detectar resistencia primaria o secundaria de los hongos a los agentes quimioterápicos no brindan información clínica útil. Existe una variación extrema en los resultados obtenidos con métodos diferentes para probar la susceptibilidad a los fármacos; incluso la variación es significativa entre los laboratorios cuando se utiliza el mismo modelo.

### C.2.7.1. Agentes Antimicóticos sistemáticos

#### ▪ Anfotericina B

##### Resistencia Micótica

Se han aislado mutantes con disminución de la susceptibilidad a la anfotericina B de varias especies micóticas mediante pasaje en medio de cultivo que contiene el fármaco. Muchas de ellas, no todas, tienen concentraciones disminuidas de ergosterol, con menor afinidad por los antibióticos poliénicos. Se ha informado el aislamiento de cepas con sensibilidad disminuida en sangre o tejidos profundos. Fue más frecuente el aislamiento de especies de *Candida* con susceptibilidad disminuida en fauces, deposiciones u orina, sin que mediara evidencia de infección por microorganismos resistentes al fármaco.

#### ▪ Flucitosina

##### Resistencia Micótica

La resistencia que surge durante el tratamiento (resistencia secundaria) es una causa importante del fracaso terapéutico cuando se usa flucitosina sola en la criptococosis y la candidiasis. En la cromomycosis, la reaparición de lesiones después de una respuesta inicial ha llevado a la presunción de resistencia secundaria.

En cepas *Cryptococcus* y de especies de *Candida*, la resistencia secundaria se ha acompañado por un cambio en la concentración inhibitoria mínima desde menos de 2,5 µg/ml. El mecanismo de esta resistencia puede ser la pérdida de la permeasa necesaria para el transporte de citosina o la disminución de la actividad de la uridina monofosfato (UMP) pirofosforilasa o de la citosina desaminasa.

En *Candida albicans*, un hongo diploide, puede ocurrir resistencia parcial debido a la diferencia heterocigoto de la UMP pirofosforilasa. Se desconoce el significado clínico de la resistencia parcial.

#### ▪ Imidazoles y Triazoles

La creación in vitro de mutantes resistentes al fármaco ha resultado difícil. Las raras mutantes resistentes obtenidas en pacientes no fueron aisladas de fuentes profundas y no está claro si estas mutantes retienen el potencial de causar enfermedad invasora profunda.

#### ▪ Griseofulvina

### Resistencia Micótica

El trychophyton, el Epidermophyton y el Microsporum pueden hacerse resistentes a la griseofulvina in vitro y tales cepas mantienen virulencia completa como agentes infecciosos en animales. Con pocas excepciones, las cepas aisladas de pacientes que reciben el antibiótico parecen retener su sensibilidad cuando se examinan in vitro. Los dermatofitos concentran la griseofulvina por un proceso dependiente de energía y esa captación se correlaciona con la sensibilidad de los hongos al antibiótico.

### C.2.7.2. Agentes Antimicóticos Tópicos

El tratamiento tópico es útil en muchas micosis superficiales, es decir, aquellas circunstancias al estrato córneo, capa escamosa o córnea. Estas enfermedades incluyen dermatofitosis (tiña), candidiasis, tiña versicolor, piedra, tiña negra y queratitis micótica. Por lo general, la administración tópica de agentes antimicóticos no tiene éxito en las micosis de las uñas (oniocomicosis) y del pelo (tiña capitis) y no tiene lugar en el tratamiento de las micosis subcutáneas, como esporotricosis y cromo.

### C.3. Limitación de la Resistencia

La emergencia de la resistencia a los medicamentos en las infecciones puede reducirse al máximo en las formas siguientes:

- 1.- Manteniendo las cifras suficientemente elevadas del medicamento en los tejidos para inhibir la población original y a los mutantes iniciales.
- 2.- administrar simultáneamente 2 medicamentos que no tengan resistencia cruzada, cada uno de los cuales retardará la emergencia de mutantes resistentes al otro medicamento (por ejemplo, rifampicina e isoniacida en el tratamiento de la tuberculosis), y
- 3.- evitar la exposición de microorganismos a algún medicamento particularmente valioso, restringiendo su uso sobre todo en hospitales y en los alimentos para animales.

Las siguientes acciones pueden ser tomadas por el personal de salud para ayudar a limitar la resistencia a antibióticos<sup>15</sup>.

- Lave sus manos minuciosamente entre cada consulta a pacientes.
- No ceda ante la demanda de los pacientes de antibióticos innecesarios.
- Cuando sea posible, prescriba antibiótico que cubran el rango bacteriano mas estrecho.
- Aislé aquellos pacientes con infecciones resistentes a múltiples antibióticos.
- Familiarícese con información local sobre resistencia a antibióticos.
- Monitoree el cumplimiento del tratamiento en enfermedades con alto riesgo de abandono.

Algunas acciones a nivel de salud pública que pueden implementarse son las siguientes:

- Alentar el uso prudente de los antimicrobianos mediante educación a usuarios en la consulta y a la comunidad en general.

<sup>15</sup> Roxone Solvatienna- Gonzales, Yehuda Benguigui. Resistencia antimicrobiana en las Americas: Magnitud del problema y su concentración.

- Motivar a prescriptores del sistema público y privado sobre el problema de la resistencia y a que recomienden a las personas no utilizar antibióticos sin prescripción profesional.
- Aumentar el énfasis del adecuado conocimiento de las infecciones y su tratamiento durante la formación académica de prescriptores y después de Universidad
- Desarrollar y aplicar guías y protocolos basados en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones.
- Garantizar el expendio de antibióticos solo con receta médica, desalentando su venta libre al público.
- Considerar la regulación del uso de agentes terapéuticos de reserva para microorganismos resistentes a antimicrobianos comunes.
- Utilizar el esquema terapéutico eficaz más breve posible en las guías terapéuticas, basadas en la mejor evidencia científica disponible. Los ciclos breves de terapia antimicrobiana se asocian con un desarrollo de menor resistencia que los ciclos más prolongados.

El uso apropiado de antimicrobianos en unidades de salud requiere que en las mismas exista un comité de control de infecciones intrahospitalarias y un comité de farmacoterapéutica. Ambos deben ser responsables de normalizar el uso de los antimicrobianos de acuerdo con los criterios definidos, la experiencia de uso local y la evidencia disponible. Así mismo, deben monitorear y controlar la prescripción, particularmente de los medicamentos de reciente generación.

Además de los datos de efectividad de estos antibióticos, debe tenerse en cuenta la información específica (datos comunitarios, u hospitalarios) sobre sensibilidad/resistencia de cada antibiótico.

#### C.4. Fármacodependencia

Ciertos microorganismos no sólo son resistentes a los medicamentos sino que incluso los requieren para su crecimiento<sup>16</sup>. Esto ha sido demostrado con la estreptomina. Cuando un meningococo estreptomina-dependiente se inocula a un ratón, se produce una enfermedad progresiva y mortal sólo si el animal se trata simultáneamente con estreptomina. En ausencia de estreptomina los microorganismos no pueden proliferar y los animales permanecen sanos. Este fenómeno probablemente no desempeña un papel en la infección humana. Se han utilizado bacterias fármacodependientes para la elaboración de vacunas de gérmenes vivos que se aplican a animales.

#### C.5. Peligros del uso indiscriminado

1. Sensibilización diseminada de la población con aparición de hipersensibilidad, anafilaxis, erupciones, fiebre, trastornos sanguíneos, hepatitis colestática y quizá enfermedades del tejido conjuntivo.
2. Cambios en la flora normal del cuerpo con enfermedad resultante por súperinfección debida a crecimiento excesivo de organismos resistentes al medicamento.
3. Enmascaramiento de infecciones graves sin erradicarlas.
4. Toxicidad directa del medicamento, particularmente con el uso prolongado de algunos agentes.
5. Desarrollo de resistencia medicamentosa en poblaciones microbianas, primordialmente a través de la eliminación de microorganismos sensibles a los medicamentos por medios saturados de antibióticos (por ejemplo hospitales) y su substitución por microorganismos resistentes a los mismos.

---

<sup>16</sup> Asenic, C. Genética Microbiana

### III capítulo Metodología.

#### A. Recopilación de la información.

**A.1. Fuente primaria:** La fuente primaria de la investigación será toda la información necesaria adquirida a través de todas las bibliografías consultadas y analizadas.

**A.2. Fuente secundaria:** Dentro de la fuente secundaria se encuentra todas aquellas materias ofrecidas por pensum de la UCEM que permiten analizar de una manera clara toda la información obtenida.

#### B. Procesamiento de la información.

En cuanto al procesamiento y análisis de la información se a hará uso del programa computarizado para procesar toda la información adquirida. El programa computarizado posee el siguiente nombre: Microsoft Word.

## **Narrativa Metodológica.**

Debido a la necesidad que crea la problemática del uso indiscriminado de antibióticos se ha decidido realizar la siguiente investigación.

Dado que el tema de la presente investigación es bastante extenso se necesita de mucha información bibliografica, la cual se obtuvo de la biblioteca de varios centros.

Entre las bibliotecas en que se busco información bibliografica están la siguientes: primeramente en la de la UCEM, posteriormente en la biblioteca de la UNAN, luego se visito la biblioteca del MINSA, además se recurrió a Internet pero en menor escala.

Contada la información obtenida se prosiguió a clasificar y analizar toda la información para que se pudiera cumplir con todos los objetivos propuestos.

Al poseer todo el material analizado se prosigue con el último paso, el procesamiento de la información, para lo cual se hizo uso del programa computarizado Microsoft Word y poder de estar forma presentar la siguiente información.

## Conclusión

Al finalizar la presente investigación se llega a la conclusión de que difícilmente habrá una disminución o eliminación de la resistencia a los antibióticos, si no se cumple con ciertas normas o consejos que permiten el uso apropiado de los mismos.

Aunque probablemente ya se aproxime en el horizonte la creación de nuevos antibióticos contra ciertos microorganismos, estos seguramente no serán de bajo costo, lo cual aumentaría los gastos para combatir la enfermedad y disminuir la calidad de vida del paciente.

Es por eso la necesidad de crear conciencia en toda la población sobre el uso adecuado de los antibióticos. Es ahí donde todos los profesionales de la salud juegan un papel muy importante a la hora de ejercer sus funciones.

Además el sistema de salud debería de crear un programa de concientización en el cual se involucre a todo el personal de salud sobre el riesgo del uso indiscriminado de los antibióticos y posteriormente educar a la población sobre el uso del mismo.

## Glosario.

**Resistencia bacteriana:** Capacidad de ciertas cepas de bacterias para desarrollar tolerancia a antibióticos específicos.

**Resistencia cruzada:** Resistencia a un antibiótico determinado que produce también resistencia frente a otros antibióticos a los cuales la bacteria puede que no haya sido expuesta.

**Reservorio de infecciones:** Fuente continúa de enfermedad infecciosa. Los animales, personas y plantas pueden actuar como reservorio de infecciones.

**Huésped:** Organismo en el cual otro organismo habitualmente parasitario se nutre y se ampara.

**Inhibición.** Limitación, comprobación o detección de la acción de un órgano o célula, o reducción de una actividad fisiológica mediante la estimulación antagónica.

**Lisis celular:** destrucción o disolución de una célula o molécula mediante la acción de un agente específico. La lisis celular esta producida con frecuencia por una lisina.

**Cepa:** Subgrupo taxonómico de una especie.

**PH:** abreviatura de potencial de hidrogeno, escala que representa la acidez relativa o alcalinidad de una solución.

**Permeabilidad:** es la propiedad que tienen las membranas, películas plásticas en nuestro caso, de permitir el paso de fluidos, ya sean gases, vapores o líquidos a través de su estructura molecular, es considerado como un proceso de difusión, es decir, el gas, vapor o líquido se disuelve en el material de la membrana y de allí se desplaza a lugares de menor concentración, este fenómeno es intramolecular.

**Flora microbiana normal:** se refiere a la población de microbios asociados que habitan en las superficies internas y externas de los seres humanos y animales normales.

**Resistencia intrínseca:** es aquella inherente o natural de la bacteria y que no ha sido adquirida por un proceso de mutación o a partir del material genético de otra bacteria.

**Lisis celular:** es el rompimiento de la membrana celular. Lisis celular. La destrucción celular se debe fundamentalmente a la detención de la síntesis de macromoléculas celulares, por algunas proteínas virales. Con posterioridad, durante la fase tardía del ciclo replicativo de ciertos virus, (ej: adenovirus, virus polio) la acumulación de grandes cantidades de proteínas capsulares puede producir la inhibición general de los procesos de biosíntesis de macromoléculas, tanto virales como celulares, ocasionando la lisis y liberación de gran cantidad de viriones.

**in vitro:** Investigación que se realiza fuera del organismo, en el vidrio de un tubo de ensayo.

**Sinergismo:** es la acción combinada de varias sustancias químicas, las cuales producen un efecto total más grande que el efecto de cada sustancia química separadamente.

**Sensibilidad:** facultad de un ser vivo de percibir estímulos externos e internos a través de los sentidos.

**Inmunidad humoral:** es el principal mecanismo de defensa contra los microbios extracelulares y sus toxinas, en el cual, los componentes del sistema inmune que atacan a los antígenos no son las células directamente sino los anticuerpos<sup>[1]</sup> secretados por activación antigénica.

### **Bibliografía consultada.**

1- Resistencia antimicrobiana en las Américas: Magnitud del problema y su concentración.

Editores: Roxone Solvatienna- Gonzáles.

Yehuda Benguigui.

OPS/HCT/163/2000

2- Tratado de Microbiología.

Davis, bulbecco, eisen, ginsberg, Word.

2da edición 1978, salvat.

3- Microbiología Médica.

Ernest. Jawetz, Joseph L. Melnick.

Edward A. Adelbeg 12ava edición

4- Diccionario de Medicina Oceano Mosby.

5-Principios generales de Microbiologia

Palleron, Roberto. 2da edición

6- Genética microbina.

Aseniu, C.

7- Formulario Nacional de Medicamentos (FNM)

6ta edición 2005.

8- Las bases farmacológicas de la terapéutica.

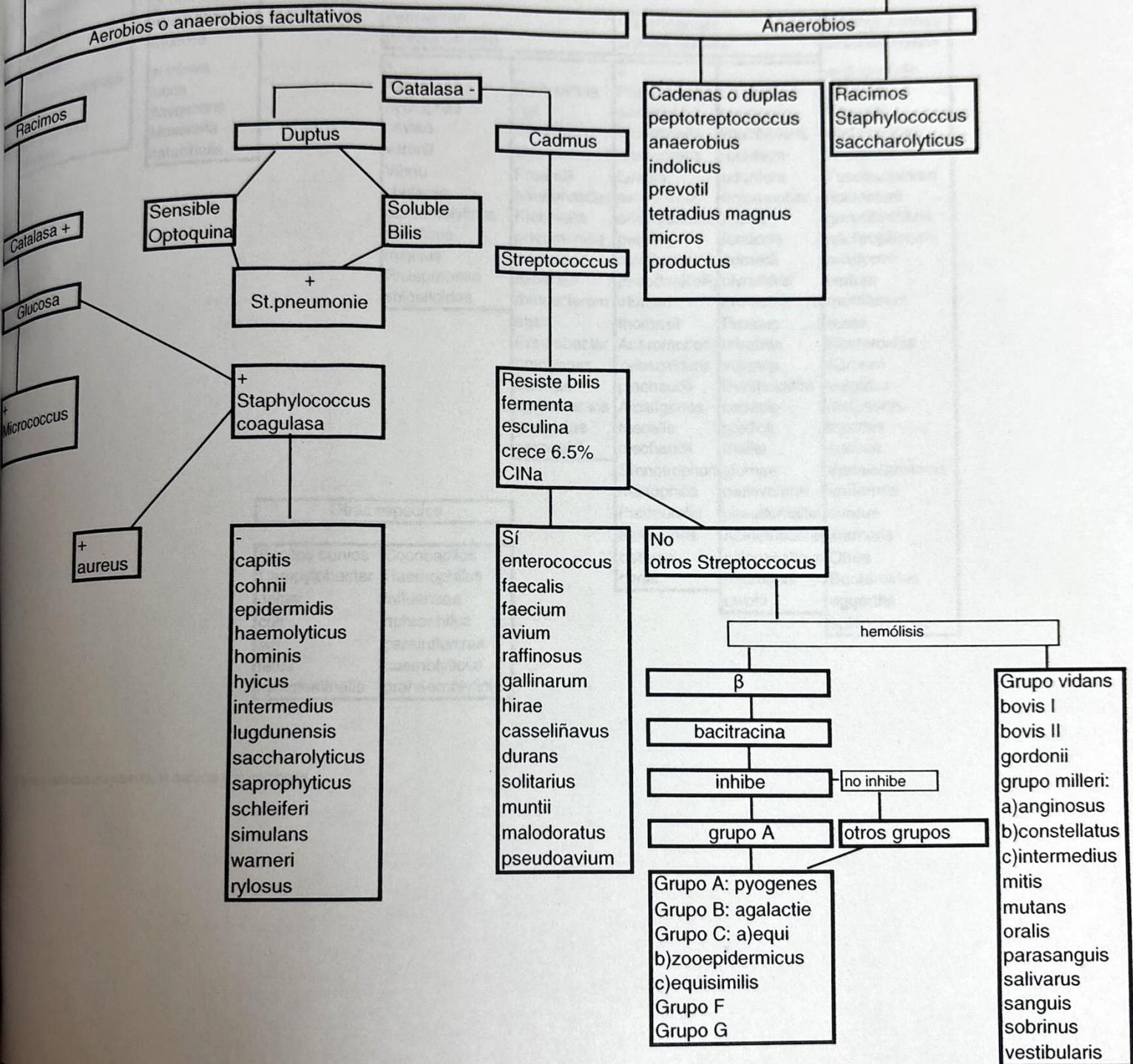
Goodman y Gilman. 8va edición.

9- [www.oms.com](http://www.oms.com)

# ANEXOS

Clasificación de las bacterias de mayor relevancia clínica por género y especie.

**COCOS GRAM POSITIVOS**



El género está con mayúscula, la especie con minúscula.

Clasificación de las Bacterias de mayor relevancia clínica por género y especie.

COCOS GRAMNEGATIVOS

Anaerobios Veillonella atypica dispar parvula Acidaminococcus fermentans Megasphera elsdenii	Aerobios Neisseria gonorrhoeae menigitidis mucosa subflava sicca flavescens Moxarella catarrhalis
--	--

COCOS GRAMPOSITIVOS

Aerobios/anaerobios facultativos      Anaerobios

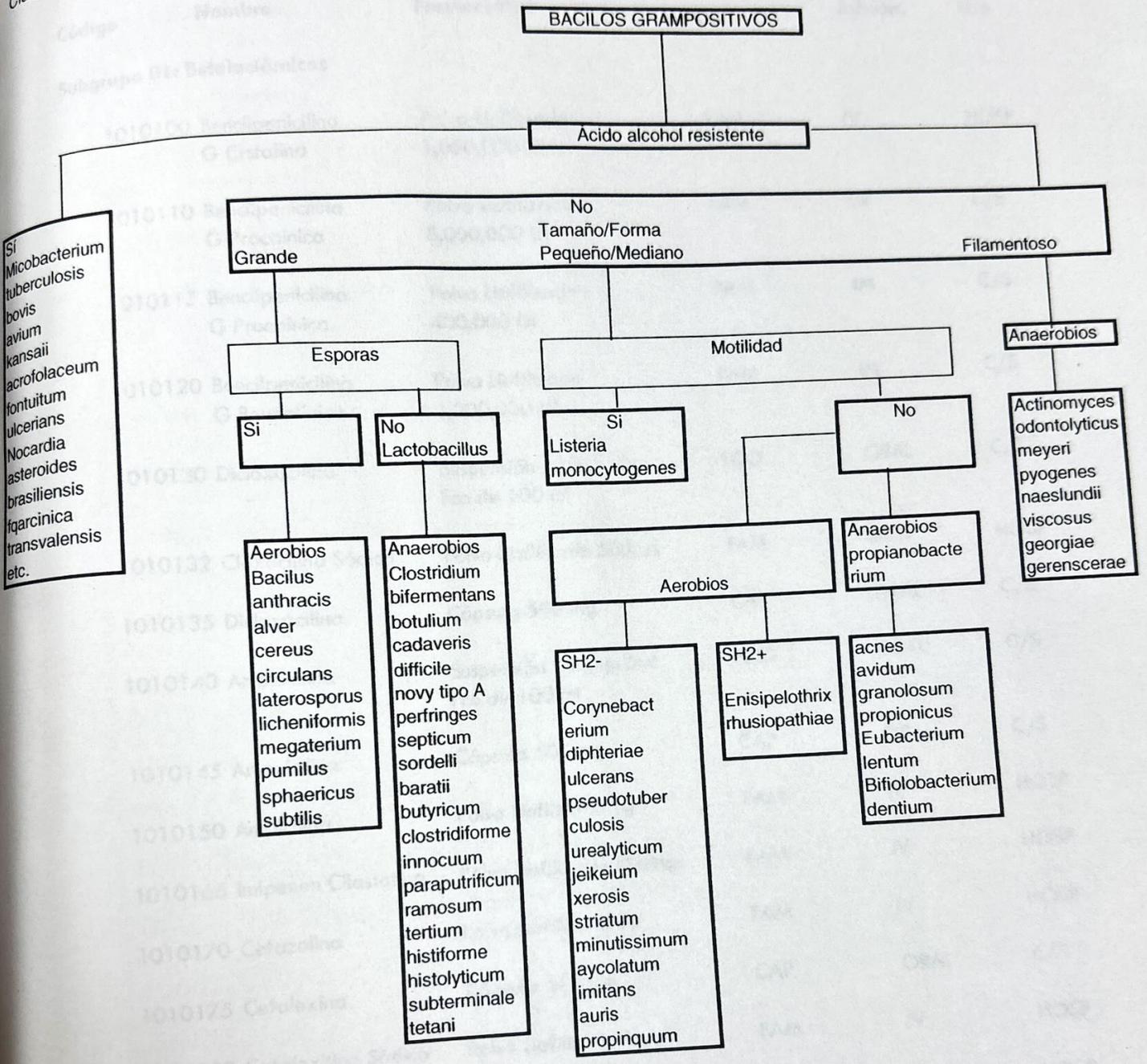
Fermentan lactosa oxidasa		No fermentan lactosa oxidasa		Porphyromonas asaccharolytica
+	-	+	-	
Aeromonas hydrophila	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Serratia marcescens	endodontalis
caviae	Citobacter diversus	fluorescens	liquefaciens	gingivalis
veronii	Freundii	multivorans	rubidaea	Bilophia wadsworthia
Vibrio cholerae	amalonaticus	luteola	odorifera	Wolinella
paraemolyticus	Klebsiella pneumoniae	mendocina	entomophila	Fusobacterium nucleatum
vulnificus	oxytoca	orizyhabitans	ficaria	gonidiformans
minicus	azaenae	putida	fonticola	nechrophorum
Pleisomonas shigelloides	rhinoscleromatis	alcaligenes	grimesii	naviformr varium
	Enterobacter aerogenes	pseudoalcaligenes	plymthica	mortiferum
	cloacae	stutzeri	proteamacula	russii
	agglomerans	thomasii	Proteus mirabilis	Bacteroides (Grupo)
	gergoviae	Achromobacter xylosoxidans	vulgaris	vulgatus
	sakazakii	piechaudii	Burkholdeira cepacia	distasonis
		Alcaligenes faecalis	gladioli	merdae
		piechaudii	mallei	caccae
		Stenotrophomonas maltophilia	glumae	thetaitomicron
		Pasteurella aerogenes	multivorans	uniformis
		bettyae	pseudomallei	ovatus
		canis	Acinetobacter calcoaceticus	stercoris
			baumanni	Otros
			Lwoffii	Bacteroides eggerthii
				splanchnicus

Otras especies

Bacilos curvos	Cocobacilos
Campylobacter jejuni	Haemophilus influenzae
coli	aphrophilus
lari	parainflunzae
fetus	haemolyticus
hyointestinalis	prahaemolyticus

El género está con mayúscula, la especie con minúscula.

Clasificación de las bacterias de mayor relevancia clínica por género y especie.



**Código**  
**Subgrupo 01: Betalactámicos**

Código	Nombre	Forma y Concentración Farmaceutica	U/M	Vía de Admón.	Nivel de Uso
1010100	Bencilpenicilina G Crstalina	Polvo Liofilizado 1,000,000 UI	FAM	IV	HOSP.
1010110	Bencilpenicilina G Procaínica	Polvo Liofilizado 8,000,000 UI	FAM	IM	C/S
1010113	Bencilpenicilina G Procaínica	Polvo Liofilizado 400,000 UI	FAM	IM	C/S
1010120	Bencilpenicilina G Benzatínica	Polvo Liofilizado 1,200,000 UI	FAM	IM	C/S
1010130	Dicloxacilina	Suspensión. 125mg/5ml Fco de 100 ml	FCO	ORAL	C/S
1010132	Cloxacilina Sódica	Polvo Liofilizado 500mg	FAM	IM-IV	HOSP
1010135	Dicloxacilina	Cápsula 500 mg	CAP	ORAL	C/S
1010140	Amoxicilina	Suspensión 250mg/5ml Fco de 100 ml	FCO	ORAL	C/S
1010145	Amoxicilina	Cápsula 500 mg	CAP	ORAL	C/S
1010150	Ampicilina	Polvo Liofilizado 1g	FAM	IV	HOSP
1010165	Imipenen Cilastatina	Polvo Liofilizado 500mg	FAM	IV	HOSP
1010170	Cefazolina	Polvo Liofilizado 1g	FAM	IV	HOSP
1010175	Cefalexina	Cápsula 500 mg	CAP	ORAL	C/S
1010180	Cefaloxitina Sódica	Polvo Liofilizado 1g	FAM	IV	HOSP
1010182	Cefuroxima Axetil	Suspensión 250mg/5ml	FCO	ORAL	HOSP
1010183	Cefuroxima Sódica	Polvo Liofilizado 750mg	FAM	IV-IM	HOSP
1010184	Cefuroxima Axetil	Tableta 250mg	TAB	ORAL	HOSP
1010185	Cetofaxima	Polvo Liofilizado 1g	FAM	IV-IM	HOSP
1010190	Ceftazidima	Polvo Liofilizado 1g	FAM	IV-IM	HOSP
1010195	Ceftriaxona	Polvo Liofilizado 1g	FAM	IV-IM	HOSP

**Subgrupo 02: Macrólidos**

1010200	Eritromicina Etilsuccinato	Suspensión 250mg/5ml Fco de 100 ml	FCO	ORAL	C/S
1010210	Eritromicina Estearato	Tableta 500mg	TAB	ORAL	C/S
1010220	Clindamicina	Cápsula 300 mg	CAP	ORAL	HOSP
1010230	Clindamicina Fosfato	Solución Inyectable 900mg/6ml	FAM	IV-IM	HOSP

**Subgrupo 03: Tetraciclina y Cloranfenicol**

1010300	Doxiciclina Hiclato	Cápsula 100 mg	CAP	ORAL	P/S
1010310	Cloranfenicol Palmitato	Suspensión 125mg/5ml Fco de 100 ml	FCO	ORAL	C/S
1010320	Cloranfenicol	Cápsula 500 mg	CAP	ORAL	C/S
1010330	Cloranfenicol Succinato Polvo Liofilizado Sódico	1g	FAM	IM-IV	HOSP

**Subgrupo 04: Aminoglucósidos**

1010400	Estreptomina Sulfato	Polvo Liofilizado 1g	FAM	IM	C/S
1010420	Gentamicina Sulfato	Solución Inyectable 20mg/2 - Amp 2ml	AMP	IM-IV	HOSP
1010425	Gentamicina Sulfato	Solución Inyectable 80mg/2 - Amp 2ml	AMP	IM-IV	HOSP
1010430	Neomicina Sulfato	Tableta 500mg	TAB	ORAL	HOSP
1010445	Amikacina	Solución Inyectable 500mg/2 - Amp 2ml	AMP	IM-IV	HOSP

**Subgrupo 05: Sulfamidas**

1010500	Trimetoprim + Sulfametoxazol	Solución Oral 40 mg+200mg/5ml Fco 100ml	FCO	ORAL	C/S
---------	------------------------------	---	-----	------	-----

1010510	Trimetoprim + Sulfametoxazol	Tableta 800mg+400mg	TAB	ORAL	C/S
1010511	Trimetoprim	Tableta 100mg	TAB	ORAL	C/S
1050512	Trimetoprim Sulfametoxazol	Solución Inyectable 16mg+80mg/1ml Amp 5ml	AMP	IV	HOSP
1010520	Sulfadiazina de Plata	Crema 1% Fco 250g	FCO	TOPICA	HOSP
<b>Subgrupo 06: Antisépticos Urinarios</b>					
1010600	Nitrofurantoina	Suspensión 25mg/ 5ml Fco 100 ml	FCO	ORAL	C/S
<b>Subgrupo 07: Antimicóticos</b>					
1010700	Nistatina	Suspensión 100,000 UI/ml Fco 30 ml	FCO	ORAL	P/S
<b>Subgrupo 08: Antipalúdicos</b>					
1010800	Cloroquina Clorhidrato	Solución Inyectable 120mg/3ml - Amp 3 ml	AMP	IM-IV	C/S
1010810	Cloroquina Fosfato	Tableta 250mg	TAB	ORAL	P/S
1010820	Primaquina Fosfato	Tableta 5mg Base	TAB	ORAL	P/S
1010830	Primaquina Fosfato	Tableta 15mg Base	TAB	ORAL	P/S
<b>Subgrupo 09: Antileishmaniásicos</b>					
1010900	Antimoniato de Meglur	Solución Inyectable 1.5g/ 5 ml - Amp 5 ml	AMP	IM	C/S
<b>Subgrupo 10: Antitoxoplasmosis</b>					
1011000	Espiramicina	Tableta 250 mg	TAB	ORAL	P/S
<b>Subgrupo 11: Vancomicina</b>					
1011100	Vancomicina	Polvo Liofilizado 500 mg	FAM	IV	HOSP
<b>Subgrupo 12: Quinolonas</b>					

1011210 Ciprofloxacina

Tableta Ranurada  
500 mg

TAB

ORAL

C/S

1011220 Ciprofloxacina

Solución Inyectable  
200mg/20ml - Amp 20 ml

AMP

IV

HOSP

**Subgrupo 13: Antivirales**

1011310 Aciclovir

Tableta Ranurada  
400 mg

TAB

ORAL

C/S