

FARMACOLOGÍA DE LAS INFECCIONES



El odontólogo desempeña una función fundamental en la conservación de la capacidad de los medicamentos antimicrobianos. Su prescripción y administración inadecuadas puede llevar a un uso indebido o excesivo si el profesional de la salud carece de la información actualizada.

Prof. Dra. CAROLINA VIRGA
Prof. Dra. ALEJANDRA AGUZZI

2020

ÍNDICE

2. INTRODUCCIÓN

4. ANTIBIÓTICOS GENERALIDADES

26. BETALACTÁMICOS

28. PENICILINAS

48. CEFALOSPORINAS

61. AMINOGLUCÓSIDOS

67. MACRÓLIDOS

76. LINCOSAMIDAS

80. TETRACICLINAS

86. CLORANFENICOL

93. ANTIFÚNGICOS

109. ANTIVÍRICOS

124. QUINOLONAS

128. NITROIMIDAZOLES

134. SULFAMIDAS

141. ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES

155. AGENTES ANTIPLACA

165. BIOSEGURIDAD

**187. NUEVO CORONAVIRUS (COVID-19): SU ALCANCE EN LA PRÁCTICA
ODONTOLÓGICA**

INTRODUCCIÓN

Los seres humanos, como todos los eucariotas multicelulares complejos, no son organismos autónomos, sino unidades biológicas que incluyen numerosos simbiontes microbianos y sus genomas. Los microorganismos dentro y fuera de nuestro cuerpo forman un órgano funcional que es fundamental para nuestra salud y fisiología. La boca es una de las partes de nuestro cuerpo más colonizadas. Varios hábitats distintos dentro de la cavidad bucal sostienen comunidades microbianas heterogéneas que constituyen un vínculo importante entre la salud bucal y general.

La boca no es un entorno homogéneo para la microbiota residente, pero ofrece varios hábitats distintos para la colonización microbiana, como los dientes, el surco gingival, las encías adheridas, la lengua, las mejillas, los labios y el paladar duro y blando. Estos hábitats orales forman un sistema ecológico muy heterogéneo y apoyan el crecimiento de comunidades microbianas significativamente diferentes. El ambiente cálido y húmedo de la boca se adapta al crecimiento de muchos microorganismos y ofrece nutrientes derivados del huésped, como proteínas de la saliva, glicoproteínas y líquido crevicular gingival. Los dientes son las únicas superficies naturales que no se desprenden del cuerpo humano y brindan oportunidades únicas para la formación extensa de biopelículas y un refugio seguro para la persistencia microbiana. Las restauraciones dentales, coronas y puentes, prótesis removibles e implantes constituyen superficies adicionales que no se desprenden de la boca y que pueden influir en la formación y composición de la biopelícula.

La mayoría de las bacterias de la microbiótica oral ejercen una relación simbiótica con el huésped. Aunque en individuos sanos se puedan detectar algunas con potencial cariogénico o periodontogénico generalmente adquiridas por contacto íntimo, su «carga» es muy baja en una boca sana. Para que se

produzca la enfermedad es necesario un aumento en la proporción de las bacterias cariogénicas o periodontogénicas. Se ha propuesto que para que esto ocurra es necesario un cambio en las condiciones fisiológicas del individuo (edad, cambios hormonales puberales, gestación, etc.) o cambios locales de las características de la saliva (por disfunción glandular, mala higiene oral, tabaquismo, etc.). Todos estos cambios alteran el equilibrio flora/huésped, modificando la competitividad de las bacterias en el biofilm y seleccionando las especies más adaptadas al nuevo entorno. En la mayoría de los casos, el individuo sano es capaz de adaptarse a los cambios de la flora sin padecer enfermedad. La disrupción de este frágil equilibrio comporta la formación de patologías infecciosas.

En la actualidad se precisa un nuevo enfoque en el tratamiento de las infecciones odontogénicas con predominio de medidas físicas o químicas que impidan la formación, reduzcan o eliminen el biofilm o placa dental tanto de los dientes naturales como de los implantes, más allá del tratamiento actual con antibióticos. Es por ello, que la administración de antimicrobianos como terapia adjunta al tratamiento odontológico solo se indica cuando el riesgo de diseminación microbiológica regional, a distancia o sistémica sea significativo (celulitis/flemón, adenopatías regionales, inflamación difusa con afectación del estado general y fiebre) y en pacientes inmunocomprometidos.

No existen criterios establecidos sólidos sobre qué antimicrobiano usar y las recomendaciones proceden de consensos de expertos. La elección del antimicrobiano debe estar dirigida a la restauración del equilibrio ecológico de la cavidad oral y minimizar la emergencia de cepas resistentes.

ANTIBIÓTICOS

PRINCIPIOS GENERALES

Hace poco más de 70 años el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming supuso una revolución en el tratamiento de las enfermedades infecciosas que ha llevado a salvar millones de vidas. A lo largo de estos años se han incorporado al arsenal terapéutico alrededor de doscientos compuestos antibióticos, lo que aparentemente nos hacía presuponer que las bacterias patógenas terminarían siendo controladas. La situación hoy no es tan optimista, muchos de esos antibióticos ya son inútiles, cada vez la resistencia bacteriana a distintos antibióticos está más extendida, y ya, enfermedades como la tuberculosis o la meningitis no se curan tan fácilmente.

Luego de décadas de declinación, la morbilidad y mortalidad debida a enfermedades infecciosas ha ido aumentando durante los últimos años. Esta mayor mortalidad no es debida a la mayor expectativa de vida que acompañó al desarrollo de la medicina en este tiempo, ya que esto se observa aún para el caso de la mortalidad ajustada a la edad. En la actualidad los pacientes internados son más graves que en el pasado, pero hay evidencias de que gran parte de este aumento de morbilidad y mortalidad es debido a la diseminación de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos.

Los antibióticos son el arma principal para combatir las infecciones. Su empleo iniciado hace alrededor de 70 años provocó una drástica mejoría en el pronóstico de las infecciones bacterianas, pero también aumentó la capacidad de sobrevivencia de las bacterias frente a estos agentes, originando este problema. Un mecanismo evolutivo explica en parte esta situación, pero además muchas bacterias poseen resistencia genética a diversas sustancias naturales o sintéticas con acción antibacteriana aún sin haber sido expuestas a las mismas. El problema ha tomado proporciones preocupantes especialmente en las unidades de terapia intensiva (UTI).

CONCEPTO

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por diferentes especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) o sintetizados por métodos de laboratorio, suprimen el crecimiento de otros microorganismos y pueden eventualmente destruirlos. Estos compuestos difieren marcadamente en sus

propiedades físicas, químicas y farmacológicas, así como en su mecanismo de acción y espectro antimicrobiano.

El término “antimicrobiano” se aplica a toda sustancia que es capaz de matar o inhibir el crecimiento de uno o más microorganismos. Este tipo de sustancias se han utilizado para el tratamiento de enfermedades infecciosas desde el establecimiento de culturas antiguas. Por ejemplo, los médicos griegos empleaban vino, mirra y diversas sales inorgánicas para el tratamiento de heridas. Sin embargo, el empleo de esos remedios en el tratamiento de infecciones era meramente empírico hasta que en el siglo XIX se establecieron las bases microbiológicas de las enfermedades infecciosas. Ahora sabemos que para la selección de la terapia antimicrobiana debe conocerse tanto el tipo de infección como el agente causal de la infección.

Para confirmar la presencia de una infección deben buscarse signos tanto sistémicos como locales (fiebre, eritema, dolor, etc.). Para determinar específicamente el agente causal de una infección se recurre al análisis en el laboratorio de muestras biológicas representativas de la patología. Estas muestras deben ser tomadas en cantidades suficientes y con procedimientos adecuados para evitar su contaminación con otros microorganismos.

Una vez identificado el microorganismo (al menos presuntivamente), se deben seleccionar sólo fármacos que tienen dentro de su espectro de acción al patógeno causal. Finalmente, la selección de uno de esos fármacos (o de una combinación) debe considerar el estado del paciente y las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y la seguridad del antimicrobiano. Es indispensable que el fármaco antimicrobiano seleccionado (como cualquier fármaco) no cause daño en el huésped.

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

Desde el punto de vista técnico, los antibióticos difieren de los quimioterápicos en que estos últimos son productos de síntesis química, aunque algunos como las sulfonamidas tienen actividad antibacteriana, por lo que se ha propuesto el

término Antimicrobiano para describir a todas las sustancias con esta actividad, ya sean naturales o de origen sintético.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO: conjunto de agentes patógenos que son aceptados por las concentraciones de antibióticos que se pueden alcanzar en el paciente sin que induzcan toxicidad. Según el número de especies bacterianas sobre la cuales un antibiótico tiene efecto se clasifican en:

- **Antibiótico de amplio espectro:** aquel antibiótico que es capaz de influir sobre muchos tipos de bacterias. Ejemplo: tetraciclinas.
- **Antibiótico de espectro reducido:** aquel antibiótico que sólo es capaz de influir sobre unos pocos tipos de bacterias (Gram+ o Gram -). Ejemplo: penicilina.
- **Antibiótico de espectro ampliado:** aquel antibiótico que tienen una actividad contra gérmenes Gram-positivos, pero agregan actividad sobre Gram-negativos Ejemplo: Eritromicina.

La inmensa mayoría actúa sobre numerosas bacterias y numerosas bacterias son afectadas por varios antimicrobianos, esto nos lleva a hacer una selección del antibiótico con el fin del beneficio del paciente.

Espectro reducido	Espectro ampliado	Espectro Amplio
Penicilinas Aminoglucósidos	Macrólidos. Dirigidos a G+ y algunos G- o G- y algunos G+.	Tetraciclinas, Cloranfenicol. Dirigido a G+, G- y virus grandes.

MODO DE ACCIÓN

Los agentes antibacterianos se comportan de manera diversa:

- a) Como **bactericidas:** producen la muerte de los microorganismos responsables del proceso infeccioso. Pertenecen a este grupo los antibióticos β -

lactámicos, aminoglucósidos, rifampicina, vancomicina, polimixinas, fosfomicina, quinolonas y nitrofurantoínas.

b) Como **bacteriostáticos**: inhiben el crecimiento bacteriano, aunque el microorganismo permanece viable, de forma que, una vez suspendido el antibiótico, puede recuperarse y volver a multiplicarse. La eliminación de las bacterias exige el concurso de las defensas del organismo infectado. Pertenecen a este grupo: tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, lincosaminas, sulfamidas y trimetoprima.

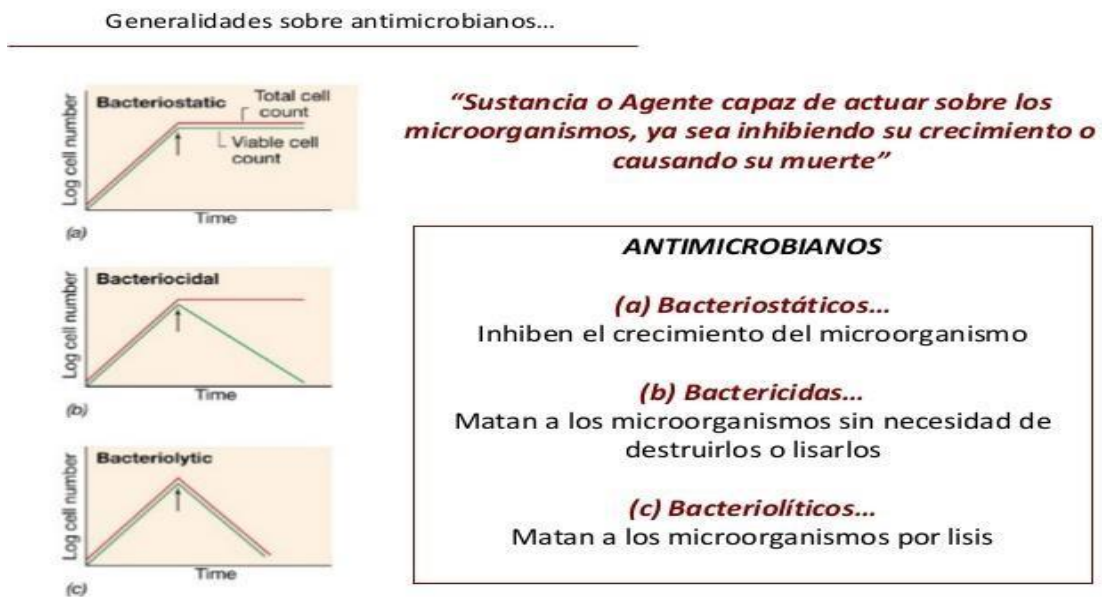


Figura tomada de Universidad Cesar Vallejo – filial piura. escuela profesional de medicina

El hecho de que un agente sea bactericida o bacteriostático depende principalmente de su mecanismo de acción y, por lo tanto, de su estructura, pero contribuyen también otros factores, tanto por parte del antibiótico como por parte del germen: concentración alcanzada en el sitio de infección, tipo de germen, tamaño del inóculo, tiempo de acción y fase de crecimiento de la bacteria; por ejemplo, los β -lactámicos sólo son bactericidas en la fase de crecimiento activo de la bacteria, mientras que las polimixinas son bactericidas en cualquier fase.

El concepto de bactericida o bacteriostático no es, sin embargo, algo definitivo que caracterice a un determinado antibiótico, puesto que un antibiótico bacteriostático por su mecanismo de acción puede comportarse como bactericida en determinadas condiciones favorables; esto ocurre, por ejemplo, con los macrólidos.

Actualmente, atendiendo a la relación entre actividad antibacteriana y concentración alcanzada por el antibiótico en el lugar de la infección, se sugieren tres categorías de antimicrobianos:

- a) los que producen una acción bactericida poco relacionada con la concentración; β lactámicos y los glucopéptidos, con los que se obtiene máxima actividad bactericida cuando se alcanzan concentraciones de 5 a 10 veces mayores que la concentración mínima inhibitoria (CMI). El aumento en la concentración por encima de esto no se acompaña de mayor actividad ni de mayor duración del efecto post antibiótico;
- b) los que poseen actividad bactericida concentración-dependiente, como los aminoglucósidos y las fluorquinolonas,
- c) los que se comportan preferentemente como bacteriostáticos: macrólidos, tetraciclinas y cloranfenicol.

Como se ha indicado anteriormente, un mismo antibiótico puede mostrar actividad diferente frente a diversos microorganismos; incluso, la actividad puede ser distinta frente a un mismo microorganismo localizado en áreas geográficas distintas. El concepto de actividad antibacteriana exige una normalización o cuantificación que se consigue mediante los métodos utilizados *in vitro* para comprobar la susceptibilidad del microorganismo en relación con el antibiótico (antibiograma y técnicas de dilución). Con estos métodos se define:

La **concentración mínima inhibitoria (CMI)**, que es la menor concentración de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento de 10^5 bacterias en 1 ml de medio de cultivo, tras 18-24 horas de incubación.

La **concentración mínima bactericida (CMB)**, que es la menor concentración capaz de destruir o matar 10^5 bacterias en 1 ml de medio de cultivo, tras 18-24 horas de incubación.

El punto de corte de sensibilidad, es decir, la concentración de antibiótico por debajo de la cual se considera sensible una determinada especie bacteriana. Los valores obtenidos *in vivo* indican los grados de vulnerabilidad de las bacterias en dichas condiciones; pero estos valores no se identifican necesariamente con los obtenidos *in vitro*, ya que el tamaño del inóculo, las condiciones de vida, la existencia de sustancias endógenas, etc., hacen cambiar la respuesta del germen al antibiótico. Sin embargo, la CMI y la CMB poseen un alto valor orientativo, clasificándose la sensibilidad de un germen frente a un antibiótico en función de sus respectivas CMI. Lógicamente, es objetivo primario de la terapéutica

conseguir una concentración tisular de antibiótico que supere las CMI, lo que no siempre se puede conseguir por varias causas:

- porque puede no ser fácil el acceso del antibiótico al sitio donde está ubicado el foco infeccioso;
- porque la CMI para un determinado germen puede ser excesivamente alta, y
- porque el índice terapéutico, o relación entre la concentración tóxica para el paciente y la CMI, puede ser muy pequeño.

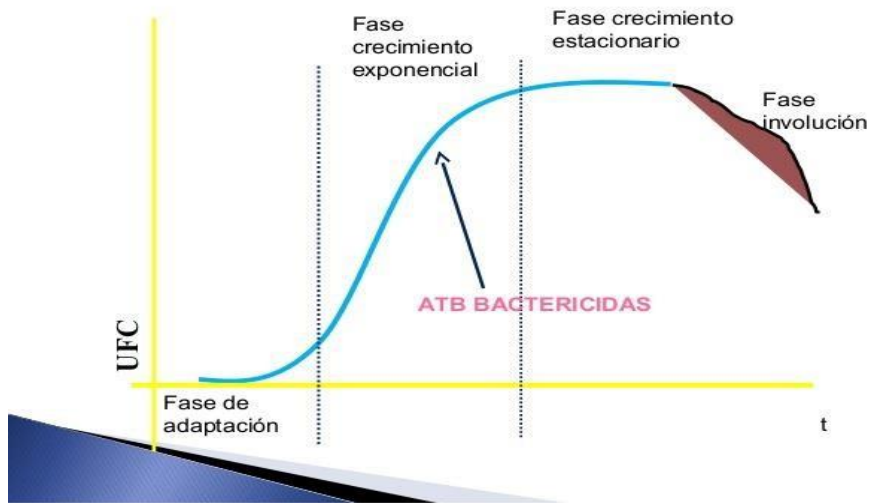
En el último supuesto y puesto que las CMB para un mismo antibiótico varían según los gérmenes, el índice terapéutico también varía según el tipo de agente causal.

Fase de crecimiento bacteriano y acción de los antibióticos

En un cultivo bacteriano en medio líquido, se pueden diferenciar cuatro fases en la evolución de los parámetros que miden el crecimiento microbiano:

- **Fase de adaptación:** Durante la que los microorganismos adaptan su metabolismo a las nuevas condiciones ambientales (de abundancia de nutrientes) para poder iniciar el crecimiento exponencial.
- **Fase exponencial o logarítmica:** en ella la velocidad de crecimiento es máxima y el tiempo de generación es mínimo. Durante esta fase las bacterias consumen los nutrientes del medio a velocidad máxima. La evolución del número de células durante esta fase se explica con el modelomatemático descrito anteriormente. Esta fase corresponde a la de infección y multiplicación dentro del organismo del agente infeccioso.
- **Fase estacionaria:** en ella no se incrementa el número de bacterias (ni la masa u otros parámetros del cultivo). Las células en fase estacionaria desarrollan un metabolismo diferente al de la fase de exponencial y durante ella se produce una acumulación y liberación de metabolitos secundarios que pueden tener importancia en el curso de las infecciones o intoxicaciones producidas por bacterias.
- **Fase de muerte:** se produce una reducción del número de bacterias viables del cultivo.

Fases de los cultivos bacterianos.



Clasificación de Antiinfecciosos según su origen

- 1- **Micóticos:** Penicilinas, Cefalosporinas, otros.
2. **Bacterianos:** Polimixinas, Tirotricina, Colistina.
3. **Actinomicés:** Estreptomicina, Kanamicina, Gentamicina, Tobramicina, Clortetraciclina, Oxitetraciclina, Eritromicina.
4. **Sintéticos o Semisintéticos:** Carbenicilina, Meticilina, Ticarcilina, Imipenem, Doxiciclina. Minociclina, Claritromicina, Azitromicina

MECANISMO DE ACCIÓN

Según su mecanismo de acción, podemos clasificar a los antibióticos de la siguiente manera:

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

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

La inhibición de la síntesis de la pared bacteriana tiene habitualmente un efecto bactericida. La estructura de la pared celular es un polímero denominado

peptidoglicano, cuya síntesis se divide en 3 etapas principales, cada una de éstas es inhibida por un grupo de antibióticos diferentes.

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

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

La membrana citoplasmática es fundamental para la regulación del medio intracelular de la bacteria. Esta membrana tiene estructura diferente para las bacterias y los hongos y puede lesionarse por algunos productos, de esta forma se obtiene una actividad antimicrobiana selectiva; antibióticos como polimixina, pristinamicina y anfotericina B poseen esta acción. Las polimixinas, tienen una afinidad especial para los receptores de polifosfatos situados en la membrana celular de las bacterias, producen toxinas, que si bien es letal para la bacteria, no es tóxico para el hombre.

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

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

El ribosoma bacteriano más pequeño que el de los mamíferos, consta de 2 subunidades denominadas 50s y 30s; el antibiótico se une a los ribosomas bacterianos y bloquean la acción del RNA mensajero, este bloqueo en ocasiones es reversible.

En el caso de los aminoglucósidos, éstos se unen a la subunidad ribosomal 30s y producen la acumulación de complejos iniciales de la síntesis proteica, lectura

errónea del código RNAm y producción de poli péptidos anormales que se comportan como bactericidas.

Las tetraciclinas se unen a la subunidad 30S de los ribosomas bloqueando la fijación del aminoacil-tRNA al locus A parando la síntesis de proteínas.

El cloranfenicol se une a la subunidad 50S de los ribosomas impidiendo la transferencia al inhibir la peptidiltransferasa y, por ello, la transpeptidación.

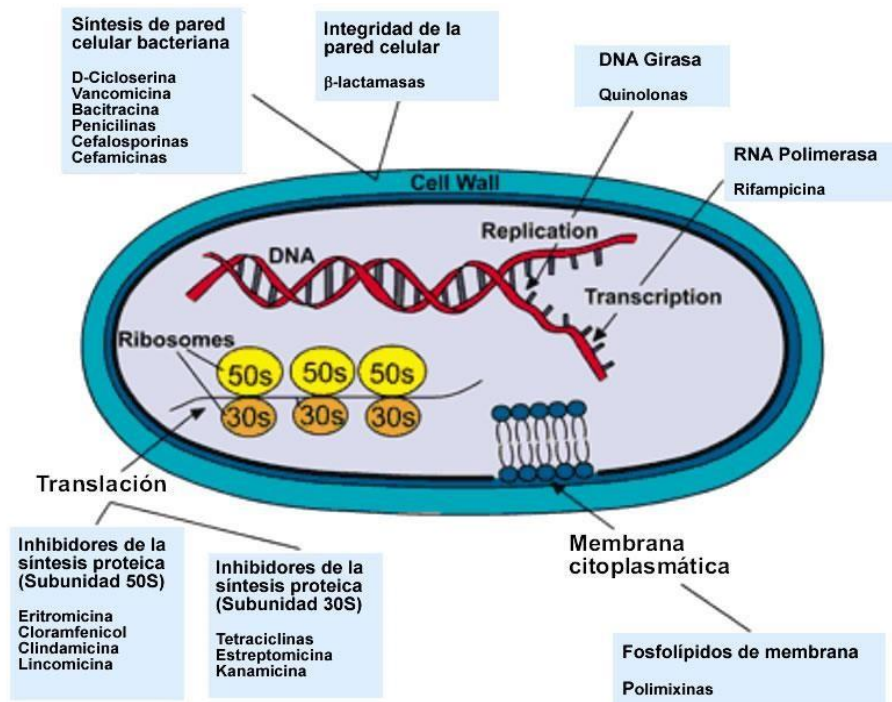
Los macrólidos (eritromicina) también actúan sobre la subunidad 50S de los ribosomas, impidiendo la translocación, es decir, el paso del peptidil-tRNA del locus A al locus P, previa liberación del tRNA.

4. Inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos.

Las fluoroquinolonas, sulfonamidas, rifampicina, novobiocina y los nitroimidazoles actúan por este mecanismo al inhibir de forma selectiva, la enzima RNA polimerasa dependiente del DNA, lo cual cataliza la transcripción de la información genética contenida en el RNA mensajero y se convierte así en un potente bactericida.

5. Antimetabolitos que bloquean la síntesis de ácido fólico.

Las sulfamidas (quimioterápicos sintéticos) se denominan antimetabolitos debido a que interfieren un proceso metabólico esencial en las bacterias. Las sulfamidas son análogos estructurales de un compuesto metabólico natural, el PABA (ácido paraaminobenzoico) que es necesario para que las bacterias puedan sintetizar ácido fólico que a su vez es un componente del coenzima ácido tetrahidrofólico que a su vez participa en la síntesis de purinas y ciertos aminoácidos. Una molécula de sulfonamida tiene gran afinidad por el sitio donde se une el PABA al enzima (dihidropteroatosintetasa) que sintetiza ácido fólico. Si esto ocurre se bloquea la síntesis de ácido fólico, lo cual provoca que exista una cantidad insuficiente de ácido fólico con lo que se bloquea la síntesis de ácidos nucleicos. Aunque los humanos requieren también ácido fólico en la síntesis de ácidos nucleicos, los humanos no pueden sintetizar ácido fólico; éste es un nutriente esencial (vitamina) que se obtiene exógenamente a través de la dieta. Ya que los humanos carecen de este sistema enzimático especial para incorporar el PABA al ácido fólico, su metabolismo no puede ser inhibido por las sulfamidas.



ESTRUCTURA QUÍMICA

Basados en su estructura química, los antibióticos se pueden clasificar en los siguientes grupos:

1.- Betalactámicos. Se caracterizan por poseer en su estructura el anillo betalactámico que está compuesto por 3 átomos de carbono y 1 átomo de nitrógeno.

En esta categoría se incluyen:

PENICILINAS: Bencilpenicilina (*Penicillium chrysogenum*)

CEFALOSPORINAS: 3^a generación Cefotaxima (*Acremonium [Cephalosporium]*)

MONOBACTAMAS: Aztreonam (*Chromobacterium violaceum*)

CARBAPENEMAS: Imipenem (*Streptomyces cattleya*)

2.- Macrólidos. A esta categoría pertenece la eritromicina que consiste en un anillo lactónico con azúcares aminados. La eritromicina es producida por *Streptomyces erythreus* que fue aislado de un suelo de Filipinas.

3.- Aminoglucósidos. El antibiótico más conocido es la estreptomicina. Consisten en azúcares aminados y un anillo llamado aminociclitol. La estreptomicina la produce *Streptomyces griseus*. La neomicina también pertenece a este grupo y debido a que se absorbe poco se utiliza oralmente antes de una cirugía intestinal.

4.- Tetraciclinas. Los antibióticos de este grupo (tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina) tienen en común en su estructura el anillo naftaleno (4 anillos). Son producidas por el género *Streptomyces*.

5.- Polipeptídicos. A este grupo pertenece la bacitracina que es producida por una cepa de *Bacillus subtilis* que fue aislada de una herida infectada de una joven llamada Tracy (de ahí su nombre). Los antibióticos pertenecientes a este grupo se caracterizan por poseer una cadena de aminoácidos algunas veces circular como es el caso de la polimixina B que es producida por *Bacillus polymyxa*. Debido a su toxicidad se aplican de forma tópica.

6.- Polienos. Compuestos que contienen tres o más dobles enlaces. El grupo incluye los antibióticos nistatina y anfotericina B. La nistatina (cuyo nombre proviene del estado donde se descubrió, New York STATE) es producida por *Streptomyces noursei* y fue el primer antifúngico descubierto pero debido a su toxicidad se usa en tratamientos de la piel e infecciones bucales. La anfotericina B (su nombre proviene de su carácter anfotérico ya que posee propiedades de ácido y base) es producido por *Streptomyces nodosus* y también es tóxico (causa daños en el riñón) por lo que se administra monitorizado en el tratamiento de infecciones internas fúngicas.

7.- Otros antibióticos. El Cloranfenicol posee una estructura simple (nitrobenzeno). Lo produce *Streptomyces venezuelae* aunque debido a su simplicidad resulta más económica su síntesis química. Causa como efecto secundario anemia aplásica (la médula ósea deja de producir nuevas células sanguíneas) por lo que su administración está limitada a la fiebre tifoidea,

abscesos cerebrales e infecciones oculares. El cloranfenicol nunca debe administrarse durante largos períodos de tiempo.

RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia frente a antibióticos es la capacidad adquirida por un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico ante el que normalmente es susceptible. Los mecanismos de resistencia pueden ser diversos, por ejemplo: mutaciones concretas que generan reducción en la permeabilidad para el antibiótico, o que modifican la diana de éste; o también mecanismos codificados por genes de resistencia específicos, como la producción de enzimas que inactivan el antibiótico (por Ej. β -lactamasas, fosforilasas, acetilasas, etc.); o bien, mecanismos de bombeo que expulsan el antibiótico de nuevo al exterior de la célula por sistemas de transporte activo. Estos genes de resistencia específicos generalmente se asocian a plásmidos, los denominados plásmidos de resistencia, y con frecuencia en estos plásmidos se encuentran varios genes de resistencia frente a distintos antimicrobianos, de manera que las cepas bacterianas que los portan son multirresistentes.

Los genes de resistencia estaban presentes en la naturaleza antes del uso clínico de los antibióticos -no olvidemos que la mayoría son de origen microbiano- producidos por bacterias aisladas de suelos. Pero el problema ha sido que con la difusión del uso de los antibióticos se ha sometido a muchas comunidades microbianas (por Ej. la microbiota intestinal) a una fuerte presión selectiva. La presencia del antibiótico elimina a las bacterias sensibles, patógenas o no, y favorece por tanto la proliferación de las bacterias resistentes. Además, el hecho de que estos genes estén asociados a plásmidos permite la transmisión horizontal de la resistencia y favorece su difusión, incluso entre especies diferentes. La multirresistencia a distintos antimicrobianos asociadas a un mismo plásmido favorece la selección cruzada de resistencias. En definitiva, el uso generalizado e indiscriminado de los antibióticos lleva inexorablemente al incremento de la resistencia bacteriana frente a los mismos. La resistencia bacteriana se define como "una condición microbiológica caracterizada por la capacidad natural o adquirida, por parte de una cepa bacteriana de permanecer refractaria a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico".

La resistencia bacteriana obliga al desarrollo y utilización de nuevos antibacterianos, que son más costosos y a veces más tóxicos que los empleados habitualmente. Cuando se lanza al mercado un fármaco

antibacteriano, se define el espectro de microorganismos sobre los cuales es eficaz, pero luego este patrón va cambiando a medida que la droga se utiliza clínicamente, llegando en algunos casos a caer en el desuso.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

El conocimiento de los mecanismos generales de resistencia bacteriana a los antimicrobianos es esencial para comprender por qué algunos agentes presentan este problema frente a unos antibióticos y otros no, como así también para articular medidas para prevenir o combatir la resistencia. Los mecanismos conocidos en la actualidad son: alteración en la permeabilidad de la pared bacteriana; producción de enzimas inactivadoras de antibióticos; modificación del sitio blanco de acción y eflujo.

Los microorganismos multirresistentes poseen más de un mecanismo de resistencia entre los cuatro que se han mencionado. Por otro lado, se deben considerar las modalidades de transmisión del material genético responsable de la resistencia. Este material puede transmitirse por vía cromosómica o transportarse sobre plásmidos transferibles constituidos por porciones de ADN extracromosómico que codifican la resistencia a uno o varios antibióticos o por transposones conjugados (elementos genéticos que pueden moverse de una zona a otra del ADN dentro de la misma bacteria o entre bacterias). Los plásmidos pueden ser transferidos a otras bacterias de la misma u otra especie por transducción (bacteriófago que transfiere material genético con resistencia codificada), por transformación (incorporación de material genético que lleva genes resistentes desde el ambiente hacia la célula bacteriana) o por conjugación (transferencia de ADN con resistencia antimicrobiana codificada de un organismo a otro durante el acoplamiento bacteriano). Un simple episodio de transferencia de material genético puede resultar en la adquisición de resistencia a varios antimicrobianos. La aparición de resistencia bacteriana se debe a cambios estructurales y fisiológicos que van a neutralizar los efectos del antibiótico. Estos cambios ocurren por dos mecanismos genéticos principales: -
Mutaciones en un gen cromosómico

Los cambios en el cromosoma pueden ser debidos al azar o a la influencia de agentes físicos o químicos y no necesariamente debido a la exposición al antibacteriano. Es posible que cualquier población grande de bacterias sensibles a antibióticos contenga algunos mutantes que sean relativamente resistentes al fármaco.

En algunos casos, la mutación es en una sola fase y ocasiona un alto grado de resistencia, en otros, la aparición de mutantes resistentes puede necesitar de

varias fases o pasos, y cada uno de ellos genera solo mínimas alteraciones en la sensibilidad. Luego de ocurrida la mutación, esta puede transferirse en sentido vertical a las células hijas.

- Introducción de un Plásmido R de resistencia

Es la adquisición, por parte del microorganismo, de genes para la resistencia transportados en plásmidos extracromosomales, mediante transducción, transformación o conjugación.

Este mecanismo es más frecuente que el mutacional, se disemina rápidamente aún entre diferentes especies bacterianas, puede conferir resistencia a varios antibióticos a la vez y a diferencia del anterior, no suele producir una desventaja adaptativa, es decir, no disminuye la tasa de crecimiento de la bacteria ni la hace perder sus propiedades de virulencia.

MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE RESISTENCIA

Los eventos genéticos descritos anteriormente dan lugar a diversos tipos de alteraciones bioquímicas en el metabolismo bacteriano. Podemos agruparlos en: a) Inactivación enzimática

Este tipo de mecanismo depende en muchos casos de plásmidos R. El ejemplo más común es la producción de enzimas β -lactamasas, y recientemente la producción de β -lactamasas de espectro extendido en *Enterobacterias*, que inactivan al aztreonam y las cefalosporinas de 3ra y 4ta generación. Otras enzimas que inactivan antibióticos son la cloranfenicol acetiltransferasa y en el caso de los aminoglucósidos, las enzimas adenilantes, acetilantes y fosforilantes.

b) Disminución de la permeabilidad de la membrana celular

Si el medicamento no accede al interior bacteriano por algún mecanismo de transporte, esto supone una mayor resistencia al antibiótico. Por ejemplo: en *E. coli* el reemplazo de la porina OmpF por OmpC causa un aumento en la CIM de varios antibióticos betalactámicos. En otros casos, la resistencia se debe a alteraciones en la cápsula: algunos neumococos resistentes a estreptomycin y eritromicina dependen de este tipo de mecanismo.

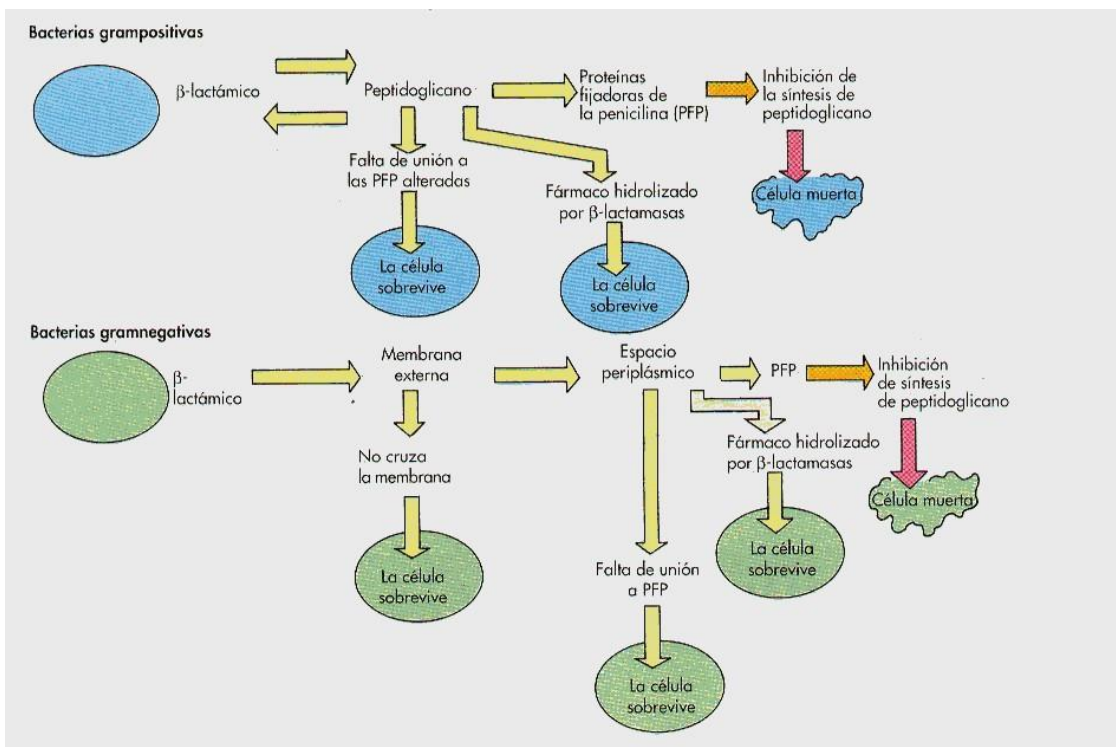
c) Disminución de la concentración intracelular del antibiótico

El ejemplo más típico es la resistencia a las tetraciclinas desarrollada por muchas bacterias ya que el efecto inhibitor de las tetraciclinas depende de la acumulación activa de este tipo de antibióticos por parte de las bacterias. Ciertos plásmidos R poseen transposones (como el Tn10 o el Tn 1721) que codifican

un sistema para bombear tetraciclina desde el interior bacteriano hacia el exterior, en contra de la gradiente de concentración.

d) Modificación de la estructura de las proteínas blanco

Se ha encontrado este tipo de resistencia frente a varios antibióticos. Por ejemplo: los cambios en la proteína receptora de la subunidad 30S producen resistencia a los aminoglucósidos; las alteraciones o aparición de nuevas proteínas fijadoras de penicilinas, a los betalactámicos; la metilación del ARN ribosomal en la subunidad 50S, confiere resistencia cruzada a eritromicina y clindamicina y las alteraciones en la ADN girasa, producen resistencia a quinolonas.



BASES PARA LA UTILIZACION CLINICA DE LOS ANTIMICROBIANOS

Existen más de 5000 antibióticos de los cuales sólo unos 100 se utilizan en la práctica clínica. Para que un compuesto químico sea considerado un agente quimioterapéutico ideal para tratar las infecciones microbianas debe reunir las siguientes cualidades:

1.- Debe ser capaz de destruir o inhibir muchos tipos de microorganismos patógenos. Será mejor cuanto mayor sea el número de especies microbianas afectadas. Los antibióticos más utilizados son los de amplio espectro.

- 2.- Debe inhibir a los microorganismos de tal manera que se evite el desarrollo de microorganismos patógenos resistentes al antibiótico.
- 3.- No debe producir efectos secundarios no deseables en el paciente tales como reacciones alérgicas, daño al sistema nervioso, a los riñones o irritaciones del tracto gastrointestinal.
- 4.- No debe eliminar la microbiota normal del tracto intestinal o de otras áreas del cuerpo ya que estos microorganismos juegan un papel importante al evitar el crecimiento de microorganismos patógenos y por lo tanto de infecciones.
- 5.- Si el agente se administra oralmente, no debe inactivarse por los ácidos del estómago y debe absorberse desde el tracto intestinal al cuerpo. Si la administración es parenteral, no debe inactivarse por la unión a proteínas de la sangre.
- 6.- Debe ser altamente soluble en los fluidos corporales ya que debe estar en solución para ser activo.
- 7.- Debe de alcanzar una concentración lo suficientemente alta en los tejidos o la sangre del paciente para poder matar o inhibir a los microorganismos causantes de la enfermedad.

Desgraciadamente no existe ningún antibiótico que reúna todas estas características; es por lo que siempre se deben hacer comparaciones entre los distintos agentes existentes para seleccionar el mejor en el tratamiento de una infección específica.

- SELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO

Conocer toxicidad y características. No nos debe extrañar que los antibióticos se utilicen de forma incorrecta, esto favorece a la resistencia de las bacterias, disminuye la eficacia terapéutica, aumento de la incidencia de efectos adversos, sobreinfección. El costo es mayor porque si conocemos muchos los antibióticos las empresas nos venden lo que quieren.

Los factores a tener en cuenta a la hora de la elección son:

- **Etiología de la fiebre:** antes de iniciar el tratamiento con antibióticos es necesario saber la etiología de la fiebre, a veces puede ser una infección no tratable con antibióticos como la vírica. Una vez tengamos confirmada la

etiología, debemos mirar datos bacteriológicos y clínicos. Una vez establecido el diagnóstico de aproximación, y esperamos por los resultados bacteriológicos, iniciamos el tratamiento empírico con el antibiótico más eficaz y menos tóxico, valorar la posibilidad de usar una asociación de antibióticos cuando se considere necesario en las infecciones de ciertos órganos. Cuando ya tengamos los datos bacteriológicos, vemos la posibilidad de cambiar el antibiótico. Si la evolución del paciente no es favorable también debemos cambiar el antibiótico. Si el germen es sensible a varios antibióticos, preferentemente usar bactericidas que bacteriostáticos, se prefieren antibióticos de espectro reducido, tener en cuenta también la toxicidad y precio.

- **Sitio de infección:** factor más importante, condiciona la dosis y la vía de administración. Se debe conseguir que las concentraciones de antibiótico en el sitio de la infección alcancen como mínimo la CMI para el germen productor de esa infección. La concentración que alcanza un fármaco en un determinado tejido depende de la vascularización, liposolubilidad, grado de ionización, y si se produce o no la inactivación por la presencia de pus o fibrina. Tener en cuenta que hay antibióticos que atraviesan mal la barrera hematoencefálica como los betalactámicos, los aminoglucósidos, la eritromicina, vancomicina, etc. En la meningitis la permeabilidad de la barrera aumenta y con algunos de estos antibióticos se alcanzan concentraciones terapéuticas como la penicilina G y cefalosporina de tercera generación. A veces es necesario recurrir a la vía intratecal o intraventricular por ejemplo con los aminoglucósidos. Atraviesan bien el cloranfenicol, las sulfamidas, isoniacida, rifampicina y cotrimoxazol. La penetración de la barrera es más fácil en recién nacidos.
- **Edad:** influye modificando las características farmacocinéticas del antibiótico variando la sensibilidad del paciente frente a determinadas acciones tóxicas del antibiótico. La función renal con la edad, en el prematuro y recién nacido disminuye, se normaliza entre los 3 y 3 meses y vuelve a disminuir cuando el organismo envejece. Escasa capacidad metabólica del recién nacido. Ejemplo: inactiva el cloranfenicol, con dosis habituales se puede desencadenar el síndrome del niño gris.

También las sulfamidas pueden competir con la bilirrubina por la bilirrubina plasmática, pudiéndose producir hiperbilirrubinemia (ictericia nuclear).

Las tetraciclinas, evitarlas en el embarazo, presentan gran afinidad por el tejido óseo y el tejido dentario en formación, por lo que se pueden afectar el crecimiento y desarrollo de estas estructuras de forma irreversible. Evitar también en la infancia.

La capacidad metabólica del hígado esta reducida en el anciano, la hepatotoxicidad a la isoniacida (para la tuberculosis) aumenta con la edad.

La edad contribuye a que haya variaciones en la secreción ácida del estómago, estas variaciones condicionan la absorción de algunos antibióticos que pueden ser inactivados a pH ácido. La acidez gástrica es menor en menores de 3 años, la aclorhidria se eleva a partir de los 40 años. Si la penicilina G es inactivada por la acidez, la absorción de este antibiótico y otros betalactámicos por vía oral, puede estar aumentada en niños pequeños y también en algunos ancianos.

- **Embarazo y lactancia:** los antimicrobianos atraviesan en mayor o menor grado la barrera placentaria. Las penicilinas, exceptuando la ticarcilina, las cefalosporinas y la eritromicina, no son teratógenas. El metronidazol y la ticarciclina son teratógenas en animales. Las tetraciclinas no deben usarse en el embarazo porque los niños pueden aparecer con dientes amarillos porque estas se unen al esmalte formando un quelato y este quelato puede producir hipoplasia en el esmalte con hoyos y susceptibilidad a las caries. Deben evitarse después del quinto mes de embarazo y en niños hasta los 7 años de edad. Los aminoglucósidos pueden llegar a lesionar la función auditiva del feto, aunque solamente se ha demostrado para el caso de la estreptomina, porque esta se administraba a madres con tuberculosis durante un tiempo prolongado. Los antibióticos pasan a la leche, las concentraciones son menores que las concentraciones del plasma materno, aunque su concentración sea menor se debe evitar la presencia en la leche de sulfamidas y ácido nalidíxico porque pueden producir procesos hemolíticos en aquellos lactantes que presenten un déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, evitar el cloranfenicol y el metronidazol en los lactantes porque pueden producir lesiones neurológicas.
- **Función renal:** si un antibiótico es eliminado por el riñón y el paciente padece insuficiencia renal existe peligro de sobredosificación. Para evitar esto, reducimos la dosis o aumentamos el intervalo entre las dosis.

- **Función hepática:** en el caso de insuficiencia hepática reducir la dosis de antibióticos que se eliminan por vía hepática como el cloranfenicol, los macrólidos y las lincosamidas. La semivida de la rifampicina y de la isoniacida está prolongada en pacientes con cirrosis.
- **Peculiaridades idiosincrásicas:** son peculiaridades genéticas o metabólicas que influyen sobre el comportamiento terapéutico o tóxico del antibiótico. Ejemplo: la isoniacida tiene tendencia a producir neurotoxicidad. La administración intramuscular de antibióticos en los enfermos diabéticos presenta una menor biodisponibilidad.
- **Factores locales** que pueden impedir una adecuada respuesta al tratamiento:
 - Presencia de pus o tejido necrótico, supone una dificultad para que el antibiótico alcance la concentración suficiente en el sitio de la infección, en la mayoría de los casos se requiere la limpieza de la zona quirúrgica.
 - Presencia de algún proceso obstructivo, dificulta la llegada del antibiótico al lugar de la infección.
 - Presencia de cuerpos extraños, puede contribuir a mantener la infección.
 - Presencia de microorganismos anaerobios o gérmenes que puedan reducir la actividad de algunos antibióticos.

INTERACCIONES DE LOS ANTIBIÓTICOS

Las interacciones de los antibióticos sobre los gérmenes pueden producir: sinergismo, adición, competencia, antagonismo y el llamado efecto post antibiótico.

SINERGISMO: Cuando la acción bactericida y/o bacteriostática de 2 o más antibióticos son mayores, que la que se obtiene con cada una de las drogas utilizadas individualmente. Son sinérgicas las combinaciones que actúan a diferentes niveles de la estructura bacteriana, por ejemplo: penicilinas y aminoglucósidos, las primeras inhiben la síntesis de la pared celular mientras que los aminoglucósidos, inhiben la síntesis proteica.

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

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

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

EFFECTO POST ANTIBIÓTICO El seguimiento de la cinética de crecimiento de microorganismos expuestos a la acción de antimicrobianos permite comprobar la persistencia en la inhibición del crecimiento bacteriano de los supervivientes en un medio libre de antibióticos. Este efecto post antibiótico es variable en su duración en dependencia, además, del microorganismo de que se trate. Prácticamente, todos los antibióticos desarrollan esta condición frente a los grampositivos, así, por ejemplo, las quinolonas y los aminoglucósidos inducen un efecto post antibiótico, tanto para los grampositivos como para los gramnegativos. El efecto post antibiótico significa que aun cuando no se erradiquen los gérmenes, éstos no proliferan nuevamente durante varias horas después de exponerlos a una concentración por encima de la concentración mínima inhibidora. Se ha demostrado además que en la fase de exposición post antibiótica, los microorganismos son más sensibles a la destrucción por los leucocitos

- **ASOCIACIONES DE ANTIBIÓTICOS**

Por principio es preferible un único antibiótico para el tratamiento de una infección.

Las ventajas de utilizar un único antibiótico son:

- Se evitan riesgos tóxicos innecesarios.
- Se reduce el costo.
- Disminuye la posible aparición de resistencias, aunque en casos de resistencia por un solo escalón, puede ocurrir exactamente lo contrario. Ejemplo: tratamiento para la tuberculosis.
- Situaciones en las que está justificada la asociación de antibióticos:

A. **Para impedir la aparición de resistencias a antibióticos:** la utilidad de antibióticos en casos de infección por micobacterias (tuberculosis o lepra) o micobacterias atípicas.

- B. **Como terapéutica inicial:** en pacientes inmunodeprimidos, con infecciones graves, o enfermedades con etiología desconocida para cubrir ampliamente su espectro.
- C. **En infecciones mixtas:** como infecciones peritoneales, pélvicas, accesos cerebrales o infecciones en inmunodeprimidos.
- D. **Para reducir la toxicidad:** la dosis completa de un antibiótico va a producir un efecto tóxico. Para reducir el riesgo de toxicidad disminuimos la dosis completando su efecto con otro antibiótico.
- E. **Producción de sinergias:** cuando la combinación de dos antibióticos es mayor que la suma de ambos por separado. Ejemplo: dos antibióticos bactericidas.

- PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICOS

Uno de las principales causas el consumo exagerado de antibióticos es su utilización con fines profilácticos. El uso excesivo de antibióticos puede causar problemas de creación de resistencias o toxicidad, tenemos que plantearnos si va a ser útil la profilaxis. Nos debemos hacer una idea del consumo de antibióticos profilácticos, del 30 al 50 % de los antibióticos se dan más bien para evitar más que para tratar una enfermedad.

- **Profilaxis quirúrgica:** prevenir la aparición de infecciones como consecuencia de una intervención quirúrgica. Ha de hacerse teniendo en cuenta una serie de normas:
 - Si hay un riesgo importante de contaminación o infección postoperatoria. En caso de cirugía limpia y salvo alguna excepción no está justificada.
 - A la hora de elegir el antibiótico se deben tener en cuenta los gérmenes que con mayor probabilidad se encuentran en el lugar de la intervención quirúrgica.
 - Es fundamental que en el momento de la IQ existan concentraciones tisulares eficaces del antibiótico elegido.
 - El objetivo de la profilaxis es proteger durante la IQ y en el postoperatorio inmediato, la administración de antibiótico debe limitarse al periodo más breve posible y más inmediato al comienzo de la IQ. En un IQ larga se recomienda una dosis de antibiótico a las 4 horas de la primera dosis. En el caso de cirugía sucia se debe seguir durante 5 o 10 días después de la IQ.

- No deben utilizarse profilácticamente los antibióticos más potentes y más eficaces en el tratamiento de la profilaxis quirúrgica.
- Es importante que cada hospital tenga protocolos de profilaxis para reducir gastos, evitar resistencias y aumentar la eficacia.
- Elección del antibiótico.

Antibióticos	Mecanismo de acción	Blanco de acción	Mecanismo de resistencia	Resistencia debida a	Base genética
B-lactámicos penicilinas, cefalosporinas	Inhibición de la síntesis de la pared celular	Proteínas unidas a las penicilinas (pbps)	a) Hidrólisis del anillo β-lactámico del antibiótico b) Alteración del blanco c) Permeabilidad cambios en las proteínas de membrana externa	β-lactamasas pbp2 modificada OmpF sustituida por OmpC	Plásmido y cromosoma Cromosoma Cromosoma
Macrólidos y lincocinamidas	Inhibición de la síntesis de proteínas	Subunidad 50S del ribosoma	a) Metilación del rna ribosomal 23S b) Hidrólisis de la lactona de eritromicina y oleandomicina	Metilasas Eritromicin-esterasas	Plásmido y cromosoma Plásmido
Cloranfenicol	Inhibición de la síntesis de proteínas	Subunidad 50S del ribosoma	Modificación del antibiótico evitando su unión al ribosoma	Cloranfenicol-acetil transferasa (CAT)	Plásmido
Aminoglucósidos estreptomina, kanamicina, gentamicina, neomicina, etc	Inhibición de la síntesis de proteínas	Subunidad 50S del ribosoma	a) Modificación del antibiótico impidiendo su transporte b) Modificación del rna 16S de la subunidad 30S del ribosoma c) Bajo potencial de membrana y transporte de electrones inadecuado, cambios en el LPS	Acetil transferasa, fosfatidil transferasa, adenil transferasa metilasas LPS alterado	Plásmido y cromosoma Plásmido Cromosoma
Estreptomina	Inhibición de la síntesis de proteínas	Subunidad 30S del ribosoma	Modificación de proteínas ribosomales	Proteínas S12 de la subunidad 30S ribosomal	Cromosoma
Fluoroquinolonas y ácido nalidixico	Inhibición de replicación, transcripción, recombinación, superenrollamiento de dna	Dna girasa	a) Mutación sobre dna girasa b) Disminución de la permeabilidad c) Eflujo	Dna girasa modificada mutación NalB NorA	Cromosoma Cromosoma Cromosoma
Tetraciclinas	Inhibición de la síntesis de proteínas	Proteína de la subunidad ribosomal 30S	Interferencia con el transporte de la droga, aumento de eflujo	Proteínas Tet inducibles	Plásmido

ALGUNAS RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LOS ANTIBIÓTICOS.

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

BETALACTÁMICOS

Clasificación y estructura química

Los antibióticos betalactámicos, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Se trata de antibióticos de acción bactericida lenta, con actividad dependiente del tiempo, que en general tienen buena distribución y escasa toxicidad. Algunas modificaciones de la molécula original han dado lugar a compuestos con mayor espectro antimicrobiano, pero la progresiva aparición de resistencias limita su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones. Aun así, la penicilina continúa siendo el tratamiento de elección en un buen número de infecciones; las cefalosporinas tienen un gran abanico de indicaciones; los carbapenémicos se usan en infecciones nosocomiales y en infecciones causadas por bacterias multiresistentes, y los inhibidores de las betalactamasas permiten recuperar el espectro de actividad de las penicilinas a las que acompañan cuando la resistencia está causada por la producción de betalactamasas.

La presencia de un anillo betalactámico define químicamente a esta familia de antibióticos, de la que se han originado diversos grupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas.

Las penicilinas son un grupo de antibióticos que contienen un anillo betalactámico y un anillo de tiazolidina, formando el ácido 6-aminopenicilánico, estructura que deriva de la condensación de una molécula de valina y una de cisteína para dar lugar al doble anillo característico. Además, tienen una cadena lateral, que varía de unas penicilinas a otras en la posición 6 del anillo betalactámico y que es la que define sus propiedades.

Las cefalosporinas son fármacos estructuralmente similares a las penicilinas, cuya estructura básica está constituida por el núcleo cefem, que consiste en la fusión de un anillo dihidrotiacínico (en lugar del anillo tiazolidínico característico de las penicilinas) y un anillo betalactámico. La introducción de modificaciones en las cadenas laterales origina las diversas cefalosporinas.

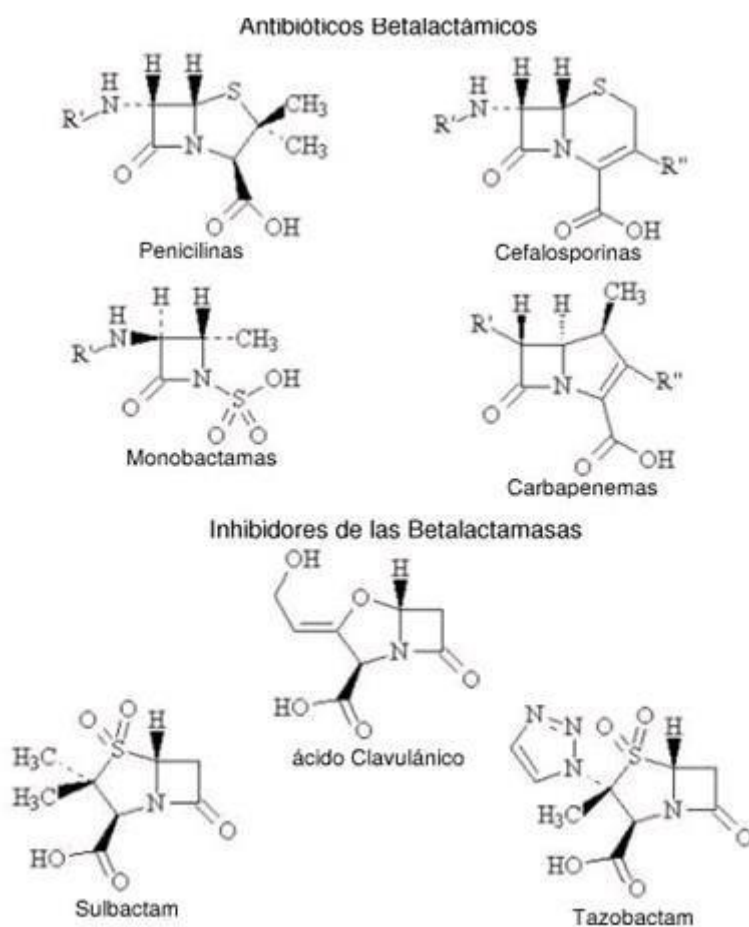
En el momento actual únicamente se emplean en clínica inhibidores de las betalactamasas de estructura químicabetalactámica. El ácido clavulánico tiene un núcleo similar al ácido penicilánico de las penicilinas con la sustitución del átomo de azufre en posición 3 por un átomo de oxígeno (que incrementa la

reactividad de la molécula y proporciona una afinidad mayor por las betalactamasas), y la falta de la cadena lateral acilamino en posición 6. El sulbactam es una

sulfona semisintética del ácido penicilánico. El tazobactam se diferencia del sulbactam por la presencia de un grupo triazol en posición 3.

La estructura básica de las carbapenemas consiste en un anillo betalactámico fusionado a uno pirrolidínico compartiendo un nitrógeno. Estas modificaciones y las cadenas laterales, así como la posición espacial de éstas, condiciona la mayor afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) diana, un incremento de la potencia, del espectro antibacteriano y de la resistencia a las betalactamasas, siendo los betalactámicos de más amplio espectro y actividad.

Los monobactámicos son derivados del ácido 3-aminomonobactámico (3-AMA). Tienen una estructura betalactámica sencilla con una estructura monocíclica en la que el anillo betalactámico no está fusionado a otro secundario.

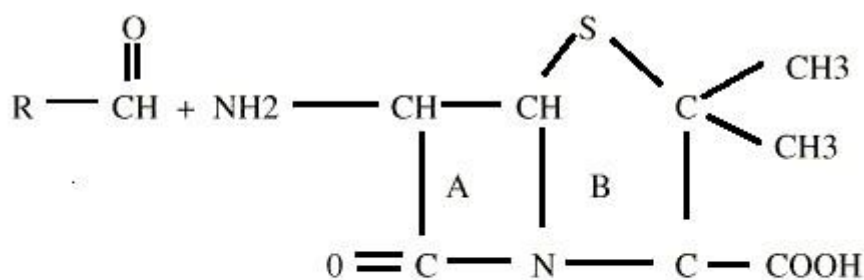


PENICILINAS

El descubrimiento de la penicilina se atribuye a Alexander Fleming quien, en septiembre de 1928, observó que el crecimiento de *Staphylococcus aureus* en algunos de los tubos de ensayo utilizados para el cultivo se inhibía ante la presencia del hongo *Penicillium notatum*. Este hongo producía una sustancia capaz de impedir el crecimiento no sólo de diferentes tipos de estafilococos, sino también de muchos estreptococos. En 1930, Cecil George Paine, un joven microbiólogo, utilizó por primera vez la penicilina como tratamiento tópico en varios sujetos con infecciones cutáneas (sicosis) y ocular (endoftalmía neonatal). Sin embargo, debido a problemas de estabilidad química, el primer tratamiento parenteral con penicilina (de autoría discutida), tuvo que esperar hasta 1940. Aun ahora, después de casi 80 años, los betalactámicos son los antimicrobianos más prescritos, tanto en atención primaria como en los hospitales.

Las penicilinas son antibióticos naturales o semisintéticos, producidos por, o derivados de algunas especies del hongo *Penicillium*. Poseen en su estructura un anillo betalactámico que da nombre al grupo terapéutico y su núcleo, el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) es común a todas ellas; del mismo se han derivado numerosos compuestos por adición de cadenas laterales.

Las penicilinas actualmente disponibles se pueden dividir en cuatro grandes grupos a partir principalmente a su espectro de actividad: penicilinas naturales, resistentes a penicilinas, aminopenicilinas y penicilinas dirigidas.



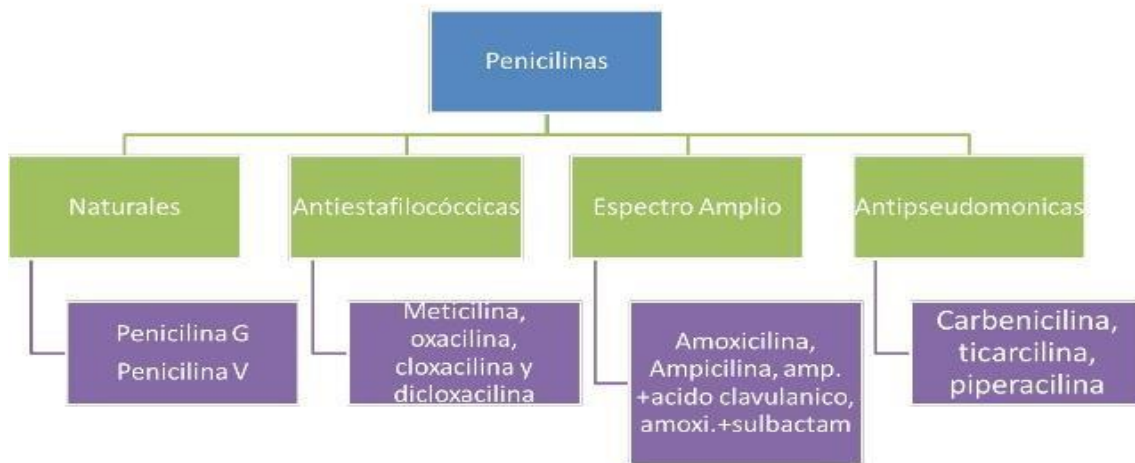
A: Anillo β lactámico

B: Anillo de tiazolidina

R: Cadena lateral

El núcleo activo de las penicilinas es el ácido 6-aminopenicilánico, constituido por una estructura β -lactámico-tiazolidínica anillada, la cual se une a una cadena lateral variable.

Clasificación



De las penicilinas naturales actualmente sólo se usan la G y la V, la primera como sal sódica y la segunda como sal potásica. La penicilina G sódica o bencilpenicilina sódica es la más soluble, seguida de la G procaína, menos soluble pero con una acción más prolongada. La G-benzatina es la menos soluble de las tres y produce niveles séricos prolongados que la identifican como una penicilina retardada o depósito.

Equivalencias

- Una unidad internacional (UI) es la actividad de penicilina incluida en 0.6 µg de la sal sódica, y por lo tanto 1 mg de dicha sal contendrá 1 667 UI de penicilina.
- 1 mg de la sal potásica contiene 1 595 UI.
- 1 mg de sal procaínica tiene un equivalente de 1 000 UI.
- Las penicilinas semisintéticas se estandarizan con base en su peso molecular. Las unidades se calculan en función de la capacidad inhibitoria sobre la proliferación de una cepa oficial de *Bacillus subtilis*.

Mecanismo de Acción

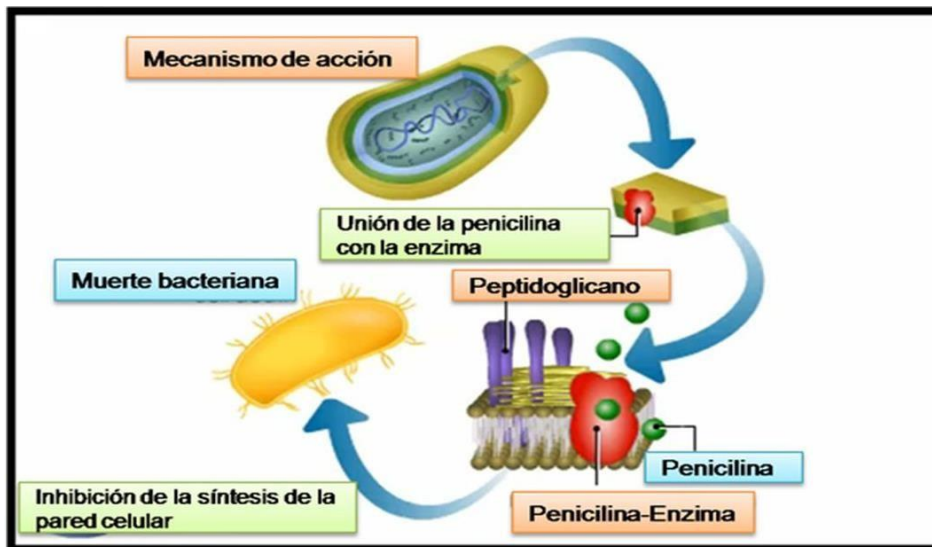
La pared de las bacterias está formada por cadenas poliméricas de peptidoglucanos compuestas de N-acetil-glucosamina y ácido acetilmurámico, unidas por puentes de pentaglicina, que dan la rigidez final a la pared. A estas unidades o bloques estructurales se les conoce como nucleótidos Park. La capa

de peptidoglucano es mucho más gruesa en la pared celular de las bacterias grampositivas que en las

Gram negativas, y esta pared está en constante recambio, a una tasa controlada por una enzima denominada autolisina, a su vez controlada por el ácido lipoteicoico desde el interior de la bacteria. Los enlaces entre nucleótidos Park se ven interrumpidos por las denominadas proteínas fijadoras de penicilinas (PFP), y a esta proteína están asociadas a enzimas responsables de la polimerización de los nucleótidos Park, carboxipeptidasa y transpeptidasa.

Las penicilinas alteran el desarrollo de la pared celular bacteriana al interferir con las enzimas transpeptidasas responsables de la formación de los puentes entre los filamentos del peptidoglucano. La penicilina impide la transpeptidación de la pared, se evita la unión polimérica de los nucleótidos de Park. La inhibición de la transpeptidación ocurre por el bloqueo de dos enzimas PFP: la transpeptidasa y la carboxipeptidasa. Cuando una penicilina reacciona con PFP e inhibe las proteínas de síntesis, se forma una pared celular defectuosa que origina un alargamiento anormal de las células, la formación de esferoblastos y lisis osmótica. El resultado de la interrupción en la regeneración de la pared y de la inhibición del ácido lipoteicoico, con la consecuente activación de enzimas autolíticas en la pared celular, es un desequilibrio de presiones que destruye a la bacteria. Al inhibirse dicho ácido, queda sin control la enzima autolisina o hidrolasa mureínica y la pared bacteriana se degrada sin media, por lo que el efecto de las penicilinas sobre las bacterias es considerado como bactericida, especialmente si se toma en cuenta que las bacterias sensibles llegan a tener una presión interna cinco a 15 atmósferas superior a la del medio que las contiene, con lo que las bacterias literalmente “estallan”.

De estos mecanismos de acción, se puede inferir por qué la penicilina actúa en bacterias en crecimiento con generación activa de pared bacteriana. Las penicilinas naturales son activas contra microorganismos grampositivos. Aunque todas las penicilinas actúan de igual manera, la capacidad que tienen algunas penicilinas semisintéticas (ampicilina) para generar efectos contra bacterias grampositivas y Gram negativas se debe a que se pueden difundir a través de las capas externas adicionales que tienen casi todas las bacterias Gram negativas, mientras que la capacidad de difusión de la penicilina G por esta capa es muy limitada.



Farmacocinética

- Absorción

Las penicilinas G naturales sólo se administran por vía parenteral. En solución acuosa se absorben rápidamente a partir de los lugares de inyección parenteral. La absorción se retrasa cuando las sales inorgánicas de penicilina están en suspensión en excipientes oleosos vegetales, o cuando las sales orgánicas de depósito poco solubles, como la penicilina G procaína y la penicilina G benzatínica, se administran por vía parenteral. Solamente algunas penicilinas son estables en medio ácido y pueden administrarse por vía oral en las dosis habituales.

La penicilina G tiene una pobre absorción por el tubo digestivo, el pH tan bajo de las secreciones gástricas destruye rápidamente al antibiótico y se absorbe apenas una tercera parte de la dosis administrada oralmente. Dada la elevación del pH gástrico que se observa en las edades extremas de la vida (recién nacidos y ancianos mayores de 65 años) se explica una mayor absorción oral en estos grupos de edades.

La absorción se produce principalmente en el duodeno y alcanza niveles sanguíneos máximos de 30 a 60 minutos, habitualmente el resto de la dosis ingerida (2/3), no se absorbe y pasa al colon donde es inactivado por las bacterias y una pequeña cantidad es excretada por las heces. Por lo antes expuesto, la dosis oral de penicilina G debe ser 4 ó 5 veces mayor que la intramuscular, para obtener concentraciones sanguíneas terapéuticas. La

ingestión de alimentos simultáneamente disminuye aún más la absorción del fármaco.

La penicilina V (fenoximetilpenicilina) posee la ventaja sobre la G de que es relativamente estable frente a la acidez gástrica, por lo que se absorbe en el tubo digestivo. Esta forma del antibiótico después que escapa al medio ácido del estómago se solubiliza en el líquido duodenal y es absorbida bastante bien, aunque incompletamente, en la porción alta del intestino delgado; con dosis similares se alcanzan concentraciones plasmáticas 4 ó 5 veces mayores que de penicilina G. La concentración sanguínea en un adulto después de ingerir una dosis de 500 mg de fenoximetilpenicilina es de 3 microgramos por mL, una vez absorbida se distribuye por el organismo y luego es excretada por el riñón de igual forma que la G

Otras penicilinas que en mayor o menor medida son absorbibles por la vía oral son: la dicloxacilina, cloxacilina, oxacilina (isoxazolilpenicilinas) cuyo rango de absorción varía entre el 30 y el 80 % por la vía enteral, la nafcilina, que, aunque utilizable oralmente, su absorción es irregular y menos eficaz que las anteriores; la ampicilina, muy estable en medio ácido y con muy buena absorción oral, aunque es superada por la amoxicilina cuya absorción digestiva es más rápida y completa.

Las penicilinas naturales conservan su potencia en presencia de sangre, suero, pus y gran cantidad de bacterias.

Todas las penicilinas pasan a la placenta y se excretan con la leche materna.

- Distribución

Después de su absorción las penicilinas se distribuyen ampliamente por los líquidos y tejidos corporales. Si no existe inflamación, las penicilinas atraviesan en pequeñas cantidades la barrera hematoencefálica, pero esas cantidades aumentan en caso de inflamaciones meníngeas. Se distribuye en bajas concentraciones en los líquidos articulares, pleurales, pericárdicos y oculares. En sangre, hígado, bilis, piel, semen e intestino se producen valores altos de penicilina.

- Excreción

Las penicilinas naturales se excretan en un porcentaje aproximado de 80% por vía renal y sin biotransformación. De este total, 20% se excreta por filtración glomerular y 80% mediante transporte tubular activo. La vía de excreción renal

no es la única que siguen todas las penicilinas. Existen excepciones notables, como la ampicilina que tiende a acumularse en vesícula biliar y duodeno, por lo que se emplea para infecciones biliares y de la vía gastrointestinal.

- Reacciones adversas

Son poco tóxicas debido a que la pared bacteriana es una estructura que no existe en las células superiores.

Las reacciones de hipersensibilidad son sus efectos adversos más frecuentes. La frecuencia de reacciones alérgicas aumenta cuando se usan por vía IV, se administran grandes dosis o por tiempo prolongado.

Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden considerarse también alérgicos a otros miembros de la misma familia. Las penicilinas, unidas a las proteínas, actúan como haptenos los cuales desarrollan anticuerpos.

Se puede observar una amplia gama de reacciones de hipersensibilidad, desde la erupción cutánea, hasta el shock anafiláctico, que es poco frecuente. Como las reacciones anafilácticas usualmente comienzan a los pocos minutos de la administración del fármaco, el paciente debe ser observado por 30 minutos después de recibir la inyección. Otras reacciones también severas como: angioedema, edema laríngeo, broncoespasmo, pueden presentarse entre 1 y 72 horas después de la administración. Las reacciones tardías (7 a 10 días) bajo forma de enfermedad del suero (fiebre, urticaria, poliartralgias, linfadenopatías, eosinofilia), son poco frecuentes. Para prevenir las reacciones alérgicas lo más importante es interrogar a la persona acerca de reacciones adversas previas, aunque ello no predice necesariamente su ocurrencia. Las pruebas cutáneas no se recomiendan pues carecen de la eficacia deseada y son capaces de ocasionar reacciones importantes. Además, su resultado negativo no excluye completamente la posible reacción. Si hay antecedentes de reacciones de hipersensibilidad, la penicilina no debe ser administrada, salvo en los pocos casos en que no haya otra alternativa terapéutica. En esta situación se procede a la desensibilización, comenzando con pequeñas dosis que se van aumentando paulatinamente y con cuidadosa vigilancia.

Otras reacciones alérgicas son: fiebre, vasculitis cutánea, nefritis intersticial, rash cutáneo, dermatitis exfoliativa.

La reactividad cruzada con las cefalosporinas puede ocurrir en 3 a 5% de pacientes, sobre todo en aquellos que tuvieron una reacción inmediata (urticaria, angioedema, anafilaxia).

Es frecuente observar que los pacientes con mononucleosis infecciosa desarrollen una erupción cutánea eritematosa o eritema papular después de la administración de ampicilina.

La penicilina por VO puede dar irritación gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal. Cuando las penicilinas de espectro ampliado se usan por períodos prolongados se altera la flora intestinal normal facilitándose la colonización por gérmenes patógenos.

La penicilina en dosis masivas, especialmente cuando hay insuficiencia renal, puede ocasionar manifestaciones neurológicas adversas: confusión, irritabilidad, mioclonias, alucinaciones, convulsiones, coma.

Raramente causa anemia hemolítica, granulocitopenia, disfunción plaquetaria, aumento de transaminasas y de fosfatasa alcalina.

- Interacciones

El ácido amino hipúrico compite por el mecanismo de excreción de las penicilinas por lo que aumenta su actividad y toxicidad. Se desconoce el mecanismo mediante el cual la penicilina disminuye el efecto de la heparina.

El probenecid aumenta los efectos de los derivados de la penicilina interfiriendo con su excreción tubular y disminuyendo su volumen de distribución.

Se cree que la quimotripsina por la vía oral aumenta la absorción y eleva los niveles sanguíneos de la penicilina pero faltan datos de valor clínico que lo confirmen.

El mecanismo de la interacción con la amisometradina es una interferencia con el transporte que facilita el paso de esta droga dentro de la célula.

Los antiácidos inhiben la acción de las penicilinas porque aumenta su ionización y en consecuencia disminuyen su absorción.

Se conoce la tendencia de la carbenicilina y de la ticarcilina a producir sangrado por provocar disfunción plaquetaria. Aunque se ha reportado que las penicilinas aumentan la respuesta del tiempo de protombina a los anticoagulantes orales, no se han presentado evidencias bien fundamentadas. Deben guardarse las mismas precauciones que con cualquier droga de efecto desconocido que se quiera agregar a un régimen anticoagulante.

Como las penicilinas por su mecanismo de acción actúan solamente sobre las células en crecimiento, la administración de agentes bacteriostáticos que inhiban el crecimiento de las bacterias en forma conjunta, inhiben el efecto de las penicilinas.

La fenilbutazona y los salicilatos exhiben un mecanismo similar en su interacción con las penicilinas ya que disminuyen la unión de éstas con las proteínas plasmáticas y en consecuencia aumentan los niveles plasmáticos. La sulfametoxipiridazina se comporta en igual forma.

Se recomienda el uso conjunto de la gentamicina y carbenicilina para tratar infecciones por *Pseudomonas*. Sin embargo, no se ha establecido en forma definitiva su sinergismo.

Estas drogas se inactivan in vitro por lo que no deben administrarse mezcladas.

Resistencia bacteriana

Las bacterias pueden desarrollar resistencia a las penicilinas por varios mecanismos:

1. Inactivación de penicilinas por varias betalactamasas: Estas enzimas son excretadas fuera de la pared celular de las bacterias Gram positivas y en el espacio periplásmico de las bacterias Gram negativas.
Las betalactamasas inactivan la penicilina por clivaje del anillo betalactámico mediante hidroxilación. Un ejemplo de este mecanismo es la resistencia del *estafilococo aureus* a la penicilina G.
2. Las bacterias también pueden desarrollar resistencia a la penicilina por disminución de la permeabilidad de su pared celular a las penicilinas
3. Pueden desarrollar nuevas proteínas ligadoras de penicilinas con menor afinidad por las penicilinas. Dos ejemplos de estos últimos mecanismos son la resistencia del *S. Aureus* a la meticilina y el aumento de la resistencia del *Streptococo neumoniae* a penicilina.

Penicilinas Naturales (Penicilinas G y V)

Fueron los primeros agentes de la familia de las penicilinas introducidos para uso clínico. La benzilpenicilina o la penicilina G, droga patrón de este grupo, ha sido usada ampliamente desde su introducción. Esta penicilina puede ser administrada por vía intravenosa, intratecal, o como depósito intramuscular.

Las ventajas de la penicilina G son su bajo costo, administración fácil, excelente penetración a los tejidos e índice terapéutico favorable.

En contraste, las desventajas son su degradación por el ácido gástrico, su destrucción por las betalactamasas bacterianas, y su asociación con el desarrollo de reacción en cerca del 10% de los pacientes (Reacción de Hipersensibilidad Tipo I).

Infecciones odontológicas: la penicilina G sigue siendo efectiva en la mayoría de las infecciones comunes en odontología, particularmente las que surgen como secuela de caries y son causadas por bacterias aerobias y anaerobias.

Una dosis habitual (0,5

a 2 MUI intramusculares cada 6 horas de penicilina G sódica o cada 12 a 24 de penicilina procaína) puede usarse para los abscesos periodontales, abscesos periapicales, pericoronitis, pulpitis supurada aguda, gingivitis ulcerativa necrosante, celulitis oral, etc. La penicilina también puede usarse con fines profiláctico para cubrir los procedimientos. Sin embargo, muchos patógenos originalmente sensibles han adquirido resistencia a los odontólogos (igual que los médicos) temen inyectar penicilina G a menos que no haya elección. Por ello, en la práctica odontológica la penicilina G se usa bastante poco.

- Penicilina G sódica o potásica

Es usada frecuentemente por su efecto rápido y su alta concentración sérica. En infecciones serias como son endocarditis o meningitis causadas por organismos susceptibles, la penicilina G debe ser administrada por vía intravenosa. Una infusión continua de 20 a 24 millones de unidades de penicilina G cristalina es el tratamiento más costo - efectivo.

La penicilina G tiene una vida media de aproximadamente 30 minutos, aunque puede aumentarse a 10 horas en pacientes con falla renal severa. Aproximadamente el 50% de la penicilina G se une a proteínas plasmáticas. Ambas penicilinas G, tanto la sódica como la potásica están disponibles en nuestro medio. Ellas proveen 2 mEq (Un miliequivalente (**mEq**) es 1/1.000 de 1 equivalente) de sodio o 1.7 mEq de potasio por cada millón de unidades administrada, respectivamente.

Estas cantidades agregadas de sodio y potasio deben ser consideradas en pacientes con disfunción cardíaca o renal.

- Penicilina G procaínica

Es usada cuando se requieren niveles séricos de la droga durante horas, pero la vía intravenosa no está indicada o no está disponible. La penicilina G

procaínica (una mezcla molar igual de penicilina y procaína) es administrada por vía intramuscular una a tres veces al día y está disponible en ampollas de 600.000, 1.200.000 o 2.400.000 unidades.

Esta es absorbida lentamente después de su administración intramuscular; la concentración plasmática máxima se alcanza entre 2 a 4 horas, niveles detectables de la droga en plasma pueden estar presentes por 24 horas. Una dosis de 600.000 unidades alcanza un nivel pico de 1.5 unidades/ ml en 2 a 3 horas y 0.2 unidades/ ml a las 24 horas.

La penicilina G procaínica es potencialmente más alergénica que la penicilina G sódica o potásica.

Antes se usaba para el tratamiento de gonorrea genitourinaria sin embargo la *neiseria gonorrea* frecuentemente produce betalactamasas y ha desarrollado resistencia (se ha reemplazado por Ceftriaxone). También se usaba para el tratamiento de neumonía neumocócica no complicada, pero el surgimiento del *S. Neumoniae* penicilino resistente ha limitado su uso.

- Penicilina G benzatínica

Es utilizada cuando se requieren niveles bajos de penicilina por periodos prolongados de tratamiento para ciertas infecciones. Esta mezcla de penicilina y benzatina proporciona una liberación lenta de la droga desde un depósito intramuscular y bajos niveles permanecen por 3 a 4 semanas.

Una dosis de 1.2 millones de U resulta en niveles de 0.15 U/ml en el día 1, 0.03 U/ml en el día 14, y 0.003 U/ml en el día 32. Esta droga está disponible en ampollas de 600.000, 1.200.000 y 2.400.000 unidades.

La penicilina benzatínica es la indicación primaria para el tratamiento de estados tempranos o latentes de sífilis, tratamiento para celulitis estreptocócica o faringitis, y profilaxis contra estreptococos betahemolíticos en pacientes con fiebre reumática previa o celulitis estreptocócica recurrente.

Una dosis semanal de 2.4 millones de U de penicilina benzatínica para sífilis temprana y dosis semanal de 2.4 millones de U por tres semanas para sífilis tardía han demostrado efectividad.

- Penicilina V o Fenoximetil penicilina

Difiere de la penicilina G solo en que es estable en medio ácido; tiene una mejor absorción oral; los niveles pico en sangre se alcanzan en 1 hora y la

semivida plasmática es de 30 a 60 minutos. La sal de potasio de la fenoximetil penicilina (penicilina V) es usada comúnmente y está disponible en tabletas de 125, 250 y 500 mg (125 mg son equivalentes a 200.000 U)

La penicilina V es absorbida en la parte superior del intestino delgado y produce niveles de pico séricos en 60 minutos, estos niveles son mantenidos por aproximadamente 4 horas. Una dosis de 500 mg resulta en un pico sérico de 3 a 5 ug/ml.

El espectro antibacteriano de la penicilina V es idéntico al de la penicilina G, pero tiene alrededor de la 1/5 parte de su potencia contra *Neisseria*, otras bacterias Gram negativas y anaerobios. La penicilina V oral es un agente adecuado para tratar la mayoría de las infecciones odontológicas leves a gingivitis ulcero necrosante aguda o angina de Vincent (“boca de trincheras”), pero no es confiable en infecciones más graves. Otros trastornos tratados con penicilina V son faringitis estreptocócica, sinusitis, otitis media e infecciones neumocócicas menores. Puede emplearse en la profilaxis de la fiebre neumática cuando debe seleccionarse un agente oral. **Dosis:** adultos 250 a

500 mg, lactantes 60 mg, niños 250 a 625 mg cada 6 horas (250 mg= 400.000 UI).

- **Penicilinas penicilinasas resistentes:** Meticilina, Oxacilina, Nafcilina, Cloxacilina y Dicloxacilina.

Este grupo de penicilinas poseen una cadena lateral acilica que inhibe la acción de la penicilinasas y por consiguiente previenen la apertura del anillo betalactámico. La Meticilina fue la primera penicilina semisintética penicilinasas resistente que se introdujo para uso clínico, por vía parenteral. Este fármaco fue altamente eficaz contra infecciones estafilocócicas, pero se asoció a la ocurrencia de nefritis intersticial y su uso fue discontinuado. Posteriormente aparecieron la Oxacilina y la Nafcilina para uso parenteral, y dos drogas para uso oral: La Cloxacilina y la Dicloxacilina.

Estos congéneres tienen cadenas laterales que protegen el anillo betalactámico del ataque de las penicilinasas estreptocócicas. También protege parcialmente a las bacterias del anillo betalactámico: los microorganismos no productores de penicilinasas son menos sensibles a estos agentes que a la penicilina G. su única indicación son las infecciones causadas por estafilococos productores de penicilinasas, en las cuales son los agentes de elección, excepto en áreas donde

S. aureus resistentes a la Meticilina se ha vuelto prevalente. No son resistentes a las betalactamasas de los Gram positivos.

Meticilina: es muy resistente a la penicilinas pero no es resistente a los ácidos, por lo cual debe administrarse por vía inyectable. También es inductora de la producción de penicilinas.

Han aparecido en muchas áreas *S. aureus* resistentes a la Meticilina. Son insensibles a todas las penicilinas resistentes a las penicilinasas y a otros betalactámicos, la eritromicina, los aminoglucosidos y las tetraciclinas. Tienen las proteínas de unión a penicilinas (PBP) alteradas y que no se unen a las penicilinas. Los agentes de elección para estos microorganismos con vancomicina y linezolid, pero también puede usarse ciprofloxacino.

La Nafcilina y la Oxacilina reemplazaron exitosamente a la Meticilina. Ambas drogas tienen una alta unión a proteínas (90% y 94%) y son excretadas por el hígado. Dosis de 2 g cada 4 a 6 horas son usualmente recomendadas para el tratamiento de infecciones estafilocócicas serias.

La cloxacilina y dicloxacilina son bien absorbidas por vía oral. En general, la dosis recomendada es de 250 mg a 1 g cuatro veces al día, dependiendo del tipo de infección que va a ser tratada. Estas penicilinas son primariamente indicadas para el tratamiento de infecciones moderadas que involucren la piel y tejidos blandos.

Lo malo es que con el tiempo surgieron *estafilococos* resistentes a estas penicilinas penicilinasas resistentes. Estas bacterias son llamadas estafilococos meticilino resistentes. Esta resistencia está basada en la producción de nuevas proteínas ligadoras de penicilinas que tienen afinidad disminuida por estas penicilinas.

Estos estafilococos meticilino resistentes se han tratado empíricamente con Vancomicina.

- **Aminopenicilinas: Ampicilina, Amoxicilina; y Bacampicilina**

Este fue el primer grupo de penicilinas con actividad contra los Gram negativos y con base en ellas se desarrollaron los otros grupos: Carboxipenicilinas y Ureidopenicilinas.

Este grupo amplió el espectro de las penicilinas.

La Ampicilina se formó por la adición de un grupo amino a la molécula básica de benzil penicilina. Posteriormente se desarrollaron otras dos aminopenicilinas: La Amoxicilina y Bacampicilina.

Ampicilina es activa contra todos los microorganismos sensibles a la penicilina G; además inhibe muchos bacilos gramnegativos, como *H. influenzae*, *E. coli*, *Proteus*, *Salmonella* y *Shigella*. Sin embargo, debido a su uso tan extendido, muchos de ellos han desarrollado resistencia; la utilidad de este antibiótico ha disminuido considerablemente.

La ampicilina es más activa que penicilina contra *S. viridans* y enterococos; tiene la misma actividad contra neumococos; tiene la misma actividad contra neumococos, gonococos y meningococos (las cepas resistentes a la penicilina también son resistentes a la ampicilina), pero es menos activa contra otros cocos grampositivos. Ni los estafilococos productores de penicilinasas ni otros bacilos gramnegativos son afectados, como *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* indol positivos o anaerobios como

B. fragilis.

Farmacocinética: la ampicilina no es degradada por el ácido gástrico; la absorción oral es incompleta pero adecuada. Los alimentos interfieren con la absorción. Se excreta parcialmente en la bilis y se reabsorbe por el circuito entero hepático, pero la vía principal de excreción es el riñón, aunque la secreción tubular es más lenta que la de la penicilina G; la semivida plasmática es de 1 hora.

Dosis: 0,5 a 2 g por vía oral, intramuscular o intravenosa, según la gravedad de la infección, cada 6 o 8 horas; en niños, 25 a 50 mg/Kg/día (3 dosis).

Indicaciones

Dado su amplio espectro de acción que cubre aerobios Gram positivos y Gram negativos, así como bacterias anaerobias, que son los principales causantes de las infecciones dentales, las aminopenicilinas están entre los antibióticos más usados en odontología. Se prefiere la amoxicilina a la ampicilina porque produce niveles en sangre más altos y sostenidos y tiene una incidencia de diarrea menos, pero la ampicilina puede usarse en los mismos trastornos.

Las indicaciones médicas generales de la ampicilina son:

1. infecciones urinarias: la tasa de respuesta ha disminuido debido a la aparición de cepas resistentes.
2. Infecciones respiratorias: bronquitis, sinusitis, otitis media, etcétera.
3. Meningitis: no es recomendable actualmente debido a la resistencia; se combina con una cefalosporina de tercera generación o con cloranfenicol.
4. La gonorrea causada por *N. gonorrhoeae* no productora de penicilinasa puede tratarse con una sola dosis oral de 3,5 g más 1 g de probenecid.
5. Disentería bacilar por *Shigella*: responden cada vez menos casos.
6. Fiebre tifoidea: se usa con muy poca frecuencia debido a la amplia resistencia.
7. Colecistitis: responde bien.
8. Endocarditis bacteriana subaguda: es preferible a la penicilina G.

9. Septicemias: combinada con gentamicina o con una cefalosporina de tercera generación.

Efectos adversos: la diarrea es frecuente después de la administración oral de ampicilina. No se absorbe completamente; el agente no absorbido irrita el intestino grueso y provoca una marcada alteración de la flora bacteriana.

Muestra una alta incidencia de erupciones cutáneas (hasta del 10%), especialmente en pacientes con sida, infecciones por virus de Epstein-Barr o leucemia linfocítica. La administración concurrente de alopurinol también aumenta la incidencia de erupciones. A veces esas erupciones pueden no ser alérgicas sino de naturaleza tóxica.

No debe indicarse ampicilina a los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina G.

Interacciones: la hidrocortisona inactiva a la penicilina si se mezcla en la misma solución intravenosa.

Como inhibe la flora bacteriana, pueden interferir con la desconjugación y el circuito enterohepático de los anticonceptivos orales y llevar a un fracaso de la anticoncepción.

El probenecid retrasa la excreción renal de ampicilina.

Amoxicilina

- Su estructura química y su actividad antibacteriana es similar a la de la Ampicilina
- Se absorbe mejor por vía oral y tiene una mejor biodisponibilidad que la Ampicilina
- Se usa principalmente para el tratamiento de infecciones urinarias, otitis y sinusitis causadas por cepas sensibles. (Se utiliza en dosis de 250 a 500 mg cada 8 horas)
- Se recomiendan su uso para la prevención de endocarditis bacteriana antes de procedimientos dentales
- Se administra en dosis de 500 mg cada 8 hs. por vía oral

Bacampicilina es un éster de la ampicilina que se absorbe casi completamente en el

tubo digestivo. Es un proagente que se hidroliza durante la absorción, por lo cual alcanza niveles plasmáticos más elevados. La penetración en los tejidos también parece ser

mejor. No altera significativamente la flora intestinal y la incidencia de diarreas es menor.

Dosis: 400 a 800 mg dos veces al día.

- Carboxipenicilinas: Carbenicilina y Ticarcilina

Estas penicilinas se crearon para ampliar aún más el espectro de las penicilinas contra los bacilos gram negativos y controlar las infecciones nosocomiales por la *Pseudomonas aeruginosa*.

Inicialmente se produjo la Carbenicilina por sustitución del grupo amino por un grupo carboxilo en la Ampicilina. Posteriormente algunas sustituciones en la Carbenicilina permitieron desarrollar la Ticarcilina.

Ambos fármacos tienen el mismo espectro que la Ampicilina pero además tienen actividad contra *Proteus indole-positivos*, *Enterobacter*, *Providencia*, *Morganella* y cepas de *P. Aeruginosa*. La Ticarcilina es 2 a 4 veces más activa sobre este último microorganismo.

Estos fármacos se pueden administrar por vía intramuscular o intravenosa, aunque se prefiere esta última porque la vida media de las carboxipenicilinas es corta (aproximadamente 1 hora).

Para el tratamiento de infecciones causadas por bacilos gram negativos no *Pseudomonas*, se recomiendan bajas dosis - 6 a 12 g/día de ticarcilina y 12 a 18 g/día de carbenicilina. Para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* se recomiendan dosis máximas de 18 a 24 g/día y 24 a 36 g por menos de 7 días para ticarcilina y carbenicilina respectivamente.

La combinación de un aminoglucósido con carbenicilina o ticarcilina ha sido utilizada en el tratamiento de infecciones severas por *Pseudomonas* ya que muchas cepas son eliminadas sinérgicamente con este régimen previniendo la aparición de resistencia. Estos fármacos se han dejado de usar porque se han asociado a hipernatremia, hipocalemia y coagulopatías.

-Ureidopenicilinas: Mezlocilina, Azlocilina Y Piperacilina

Las ureidopenicilinas se crearon para ampliar aún más el espectro contra los gram negativos y la *Pseudomonas*.

Estos fármacos son penicilinas semisintéticas derivadas de la molécula de Ampicilina con adaptaciones de la cadena lateral acilica.

Estas penicilinas se administran solo por vía parenteral, tienen una menor unión a proteínas plasmáticas que las carboxipenicilinas, una vida media más corta y un mayor volumen de distribución. Además tienen una excreción biliar sustancial (20 a 30%). Las ureidopenicilinas penetran bien en los tejidos y tiene excelentes concentraciones tisulares, incluyendo el LCR en pacientes con meningitis inflamadas, y niveles adecuados en hueso para el tratamiento de osteomielitis. Las dosis recomendadas para las ureidopenicilinas son similares a las de ticarcilina: 8 a 16 g/día para infecciones medias a moderadas y 18 a 24 g/día para infecciones severas.

Estas penicilinas tienen efectos secundarios similares a las de las carboxipenicilinas, aunque la frecuencia de hipocalcemia, hipernatremia y disfunción plaquetaria es menor. Las ureidopenicilinas tienen un amplio espectro de actividad contra muchas bacterias gram positivas y gram negativas. En comparación con Penicilina G o Ampicilina, las ureidopenicilinas menos activas contra *Streptococcus* y *Enterococcus* pero son más activas contra *H. Influenzae* o *N. Gonorrhoeae*, no productores de betalactamasas.

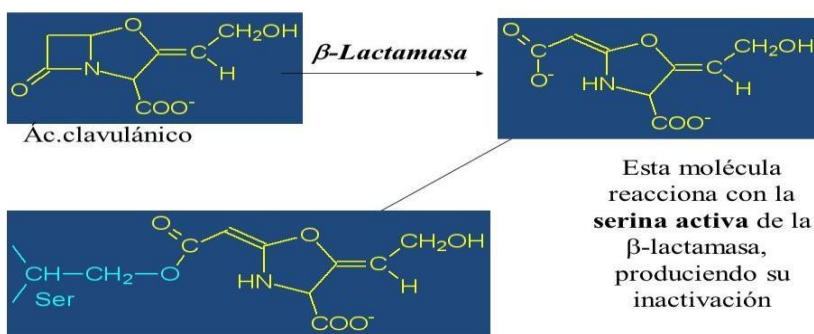
Contra el grupo de enterobacterias, incluyendo la mayoría de cepas de *Klebsiella*, enterobacterias y *Serratia*, las ureidopenicilinas tienen mayor actividad y un espectro más amplio en comparación con carbenicilina y ticarcilina.

Quizá la principal ventaja de las ureidopenicilinas ha sido su actividad aumentada contra

Pseudomonas aeruginosa.

- Penicilinas más inhibidores de las betalactamasas:

Muy a menudo los preparados de penicilinas o penicilinas semisintéticas se formulan añadiendo un inhibidor suicida de la β -lactamasa, el **ácido clavulánico**



La búsqueda de ampliar la actividad de las penicilinas se plantearon nuevas estrategias diferentes a la manipulación de la cadena lateral. Como era conocido el principal mecanismo de resistencia de las bacterias era la producción de las betalactamasas, por lo tanto, se decidió actuar sobre esas enzimas.

De acuerdo a lo anterior se combinó un inhibidor de las betalactamasas con ciertas penicilinas. Estos inhibidores de las betalactamasas actúan en dos formas:

1. Por ligamiento de alta afinidad irreversible al sitio catalítico de la betalactamasa la cual previene la acción hidrolítica en la penicilina
2. Por ligamiento directo a las proteínas ligadoras de penicilinas de la bacteria.

Estos inhibidores de las betalactamasas por si solos tienen una actividad antibacteriana muy pobre, sin embargo, aumentan la actividad de la penicilina acompañante cuando la resistencia bacteriana es el resultado de la producción de betalactamasas. Es importante anotar que estos inhibidores no sirven cuando la resistencia bacteriana es mediada por impermeabilidad de la pared celular.

Actualmente se han aprobado tres inhibidores de las betalactamasas para combinación con penicilinas: ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. El ácido clavulánico y el tazobactam son los inhibidores más potentes de betalactamasas.

*** Amoxicilina- ácido clavulánico**

Esta fue la primera combinación oral de una penicilina y un inhibidor de betalactamasa que apareció en 1984.

Esta combinación aumentó el espectro contra cepas productoras de betalactamasa de

S. Aureus, H. Influenzae, M. catarrhalis, N. Gonorrhoeae, E. Coli, proteus, klebsiella, H. Ducrey, Bacteroides species y ciertas cepas de enterobacterias.

La Amoxicilina + ácido clavulánico tiene muy poca o nula actividad contra *Pseudomonas, serratia, enterobacter, citrobacter* y *S. Aureus* metilicilino resistente. Estos fármacos también son inactivos contra *S. Neumoniae*

penicilino resistente, el cual ha empezado a ser un problema mundial de resistencia bacteriana.

Tienen una buena absorción por vía oral, una pobre unión a proteínas y una vida media sérica de alrededor de 1 hora. Penetran bien a los tejidos y fluidos extravasculares, y son excretadas por vía renal.

Se ha demostrado su efectividad en el tratamiento de otitis media, sinusitis, bronquitis, infecciones del tracto urinario e infecciones de la piel y tejidos blandos.

La posología habitual es de 500/125 mg. o 875/125ms cada 8 hs.

* **Ampicilina - Sulbactam**

Esta combinación de penicilina con inhibidor de las betalactamasas para administración parenteral fue aprobada para uso clínico en 1987.

La adición de sulbactam a la ampicilina aumentó su espectro contra cepas de *S. Aureus productoras de betalactamasas*, *H. Influenzae*, *N. Gonorrhoeae*, *M. Catarralis*, *E. Coli*, *H.*

Ducreyi, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia* y *Bacteroides*. No es activa contra *Pseudomonas*, *serratia*, *citrobacter*, *enterobacter* y *S. Aureus* meticilino resistente.

Su vida media sérica es de 1 hora aproximadamente, es excretada por vía renal, penetra bien los líquidos corporales y los tejidos incluyendo las meninges inflamadas. Se ha demostrado su efectividad en el tratamiento de varias infecciones como infecciones de piel y tejidos blandos, intraabdominales y pélvicas, de vías urinarias y del tracto respiratorio inferior.

Puede ser administrada en forma intramuscular o intravenosa, La dosis usual es de 1.5 o 3 g cada 6 horas.

Bibliografía

1. Acuña L., Guillermo. Evolución de la terapia antimicrobiana: lo que era, lo que es y lo que será. Rev Chilena Infectol; 20(supl.1): 7-10, 2003.
2. ADA. Terapéutica Dental. Barcelona:Masson; 2003. p. 596-600
3. American Dental Association; American Academy of Orthopedic Surgeons. Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. J Am Dent Assoc 2003; 134:895-9.

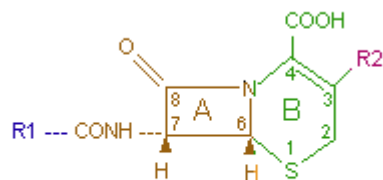
4. Bresco-Salinas M, Costa-Riu N, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Susceptibilidad antibiótica de las bacterias causantes de infecciones odontogénicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:51-6. Isla A, Canut A, Rodríguez Gascon A, Pedraz JL. Análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) de la antibioterapia en odontoestomatología. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:116-21.
5. Kilian M, Chapple IL, Hannig M, Marsh P, Meuric V, Pedersen A, *et al.* The oral microbiome — an update for oral healthcare professionals. *BDJ*. 2016; 221: 657666.
6. Liébana-Ureña J, González MP, Liébana MJ, Parra LE. Composición y ecología de la microbiota oral. En: Liébana-Ureña J Ed. *Microbiología Oral*. Madrid:McGraw-Hill; 2002. p. 514-25.
7. Maestre-Vera JR. Opciones terapéuticas en la infección de origen odontogénico. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9 Suppl:19-31.
8. Michavila A, Flórez J, García-Lobo JM. Farmacología de las enfermedades infecciosas. Principios generales, selección y asociación de antibióticos. En: Flórez J. Ed. *Farmacología humana 4ªed*. Barcelona: Masson SA; 2005. p. 1081103.
9. Poveda Roda R, Bagan JV, Sanchis Bielsa JM, Carbonell Pastor E. Antibiotic use in dental practice: A review. *Med. oral patol. oral cir.bucal*. 2007;12(3) 186192.
10. Robles Raya P, Javierre Miranda A, Moreno Millán N, *et al.* Manejo de las infecciones odontogénicas en las consultas de atención primaria: ¿antibiótico? *Aten Primaria*. 2017; 49(10):611--618.

CEFALOSPORINAS

En el año 1945 el doctor Giuseppe Brotzu relacionó la buena salud de los bañistas de las aguas contaminadas del golfo de Cagliari en la costa sur de Cerdeña con la acción de ciertos microorganismos productores de antimicrobianos, posteriormente (1948) aisló el hongo *Cephalosporium Acremonium*, el cual constituyó la fuente de 3 cefalosporinas: cefalosporina C, P y N respectivamente.

Desde la comercialización de la cefalotina en el año 1962 las cefalosporinas han ascendido a una posición de distinción en el mundo de los antibióticos. La modificación de las cadenas laterales fijas al núcleo de la cefalosporina ha producido una extraordinaria proliferación de nuevos compuestos para uso clínico, y ha llegado a adquirir gran importancia en el tratamiento de las infecciones bacterianas por su relativa baja toxicidad, amplio espectro antibacteriano, actividad bactericida y actividad frente a betalactamasas.

Estructura Química



Estructura Básica de las
Cefalosporinas (Cefalosporina C)

Las Cefalosporinas son antibióticos semisintéticos derivados de la Cefalosporina C, una sustancia producida por el hongo *Cephalosporium acremonium*. Este grupo de fármacos están estructural y farmacológicamente relacionados con las penicilinas, los carbapenems y las cefamicinas.

Todas las cefalosporinas del mercado contienen un núcleo de ácido 7-aminocefalosporánico, que está compuesto de un anillo beta-lactámico unido a un anillo de 6-dihidrotiazina (a diferencia del anillo 5-Tiazolidina de las penicilinas). Cualquier alteración en el anillo beta-lactámico de las cefalosporinas, resulta en una pérdida de su actividad antibacteriana.

De la adición de varios grupos en R1 (posición 7) y R2 (posición 3) del núcleo cefalosporínico, han resultado las diferencias en el espectro de actividad, la

estabilidad en contra de la hidrólisis por las betalactamasas, la unión a proteínas y la absorción gastrointestinal.

Varias presentaciones comerciales de Cefalosporinas por vía oral (cefnidir, cepodoxime y cefixime) y Cefalosporinas Parenterales (Cefepime, Cefotaxime, Cettazidim y Ceftriaxone) contienen una cadena lateral de aminotiazolil en la posición 7 (R1) del núcleo cefalosporínico.

Esta cadena lateral aumenta la actividad antibacteriana de estos fármacos, especialmente contra las enterobacterias, y general les da una mayor estabilidad contra las betalactamasas.

Las modificaciones en R2 pueden extender la vida media serica del componente como se observa en cefazolina, cefamamdo, cefonicid, cefoperazona, ceftriaxona y ceftazidime.

La adición de un grupo metoxi a C7 resulta en la creación de cefamicinas (cefoxitin y cefotetan), las cuales han aumentado la actividad contra bacterias anaerobias. Algunas modificaciones resultan en efectos colaterales indeseables. Por ejemplo, la sustitución de un metiltiotetrazole en la cadena lateral en la posición R2 es asociado con interferencia en la formación de factores de la coagulación dependientes de vitamina K.

Mecanismo de acción

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

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

Recientemente se han revelado en la membrana citoplasmática de las bacterias, múltiples proteínas, a las cuales se unen los betalactámicos específicamente

por enlaces covalentes, éstas se han dominado proteínas de unión a las penicilinas; varían de una especie bacteriana a otra y se clasifican de acuerdo con su número y peso molecular. Algunas de ellas parecen tener actividad transpeptidasa.

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

Su eficacia se relaciona más con el tiempo de actuación que con la concentración en el medio activo, son bactericidas de efecto lento sólo en fase de crecimiento bacteriano. Su efecto bactericida máximo es a concentraciones 4 veces superiores a la concentración inhibitoria mínima. El efecto post antibiótico dura aproximadamente 2 horas frente a cocos grampositivos, y es menor o inexistente ante los cocos gramnegativos.

Clasificación y Espectro

Las Cefalosporinas son usualmente clasificadas en generaciones, basadas en su espectro de actividad.

Las de 1ª, 2ª y 3ª generación se encuentran disponibles para administración oral y parenteral, mientras que las de 4ª generación, cuyo uso clínico fue aprobado en 1997, solo de forma parenteral.

- Primera Generación: Cefalexina, Cefaclor, Cefazolina y Cefalotina.

En general las cefalosporinas de 1ª generación son más activas contra cocos aerobios Gram positivos, incluyendo los meticilino sensibles como el *S. Aureus*. Estas cefalosporinas se usan para infecciones del tracto respiratorio superior. La Cefazolina es un buen antibiótico para la profilaxis en cirugía, ya que estas los pacientes quirúrgicos se infectan por Gram positivos que se encuentran en la piel

- Segunda Generación: Cefuroxima, Cefoxitina, Cefotetán

Las de 2ª generación tienen actividad variable contra estafilococo pero son más activas contra organismos Gram negativos y entre ellas el cefoxitin y cefotetan contra bacterias anaerobias. (Aunque el cefoxitin y cefotetan técnicamente son cefamicinas, pero generalmente se agrupan dentro de las cefalosporinas de 2ª generación.)

Estos fármacos son una buena opción para las infecciones abdominales, puesto que estas infecciones se producen principalmente por Gram negativos y Gram positivos anaerobios como el *bacteroides*.

La Cefuroxima tiene una buena penetración al Sistema Nervioso Central (a diferencia de otros betalactámicos)

- Tercera Generación: Ceftriaxone, Cefotaxime, Ceftacidime

Los componentes de 3ª generación son más activos contra organismos gram negativos incluyendo Pseudomona Aeruginosa (ceftazidime y cefoperazona).

Estas cefalosporinas son el tratamiento de elección para enfermedades por gérmenes Gram negativos que comprometen seriamente al paciente.

La ceftriaxone y el cefotaxime son fármacos indicados para el tratamiento de la meningitis bacteriana, puesto que pueden penetrar la barrera hematoencefálica gracias a la inflamación de las meninges.

- Cuarta Generación

El agente más reciente, cefipime, también llamado de 4ª generación extiende su actividad contra Gram positivos y Gram negativos; y es útil para el tratamiento de la Pseudomona en combinación con un Aminoglicósido.

En la tabla que encuentra a continuación podrá revisar las principales Cefalosporinas de cada grupo.

Generación	Medicamento	Vía-Adm	Dosis adultos	Dosis pediátrica
1ra.	Cefazolina	i.m.-i.v.	500 mg c/ 8 h	25 - 100 mg x kg/d
	Cefadroxil	Ora	500 mg a 1g c/12 hs	25-50 mg x kg/d
	Cefalexin	Oral	500 mg	25-50 mg x kg/d

			c/ 6 hs	
	Cefalotina	i.m.	4-12 g/ d	80 -160 mg x kg/d
	Cefadrina	Oral	1 g/d	25 - 50 mg x kg/d

	Cefapirina	i.m –i.v.	500 mg - 1g/ d	40-80 mg x kg/ d
	Cefaloridina	No uso actual por nefrotoxicidad		
2da.	Cefuroxima	i.m-i.v.	750 mg - 1,5 g/d	30-100 mg x kg/d
	Cefuroxima axetil	Oral	500 mg- 1 g/d	20-30 mg x kg/d
	Cefaclor	Oral	250 mg- 4 g/d	20 mg x kg/d
	Cefprozil	Oral	250-500 mg/ d	15-20 mg x kg/d
	Cefamandol	* i.m-i.v.	500 mg- 1 g/d	50-100 mg x kg/d
	Cefonicid	i.m-i.v.	1-2 g/d	50 mg x kg/d
	Cefoxitina	i.m-i.v.	1 g/d	20-40 mg x kg/d
	Cefotetan	i.m-i.v.	1-2 g/d	No establecida
	Moxalactan**			
3ra.	Cefotaxima	i.m-i.v.	2-12 g/ d	50-180 mg x kg/d
	Cefixime	Oral	400 mg/ d	8 mg x kg /d
	Ceftazidime	i.m-i.v.	250 mg- 2 g/ d	25-50 mg x kg /d

	Ceftizoxime	i.m-i.v.	500 mg – 4 g / d	50 mg x kg /d
	Cefoperazona	i.m-i.v.	3-12 g / d	50-100 mg x kg/d
	Ceftriaxone	i.m-i.v.	1-4 g/ d	25-75 mg x kg/d
	Cefpirone	i.m-i.v.	1-4 g /d	No establecida
	Cefodizima	i.m.	250 mg- 4 g/d	No establecida
	Cefetamet	Oral	2 g/d	10 mg x/ kg /d Proxetill-
	Cefpodoxima	Oral	200-400 mg/d	No establecida
4ta.	Cefepime	i.m-i.v	1-2 g/d	No establecida

Los rasgos principales que caracterizan a cada generación son:

- PRIMERA GENERACION: Actividad bactericida contra Gram positivos, eficaces contra algunas Gram negativos, administradas por vía parenteral (EV, IM, SC) y en ocasiones oral.
- SEGUNDA GENERACION: Actividad bactericida contra Gram positivos y Gram negativos, pudiéndose administrar por todas las vías.
- TERCERA GENERACION: Actividad bactericida contra grampositivas pero muy potentes contra Gram negativos, de administración parenteral en la mayoría de los casos con algunas excepciones por vía oral
- CUARTA GENERACION: Potente acción bactericida contra Gram negativos y Gram positivos, de administración parenteral.

Farmacocinética

En general las cefalosporinas administradas por vía oral son rápidamente absorbidas. Para uso oral hay dos tipos de drogas: ésteres de prodroga

(cefuroxime acetil y cefpodoxime proxetil) y componentes no esterificados (cefalexina, cefadroxil, cefaclor, cefixime, ceftibuten y cefdinir).

Las drogas no esterificadas son absorbidas activamente y transportadas por un sistema de transporte dipéptido en el borde en cepillo de las células del intestino delgado. Los componentes de la prodroga éster son absorbidos pasivamente y son hidrolizados en las células intestinales epiteliales y son transferidos al torrente sanguíneo como cefalosporinas microbiológicamente activas.

Ninguna de las cefalosporinas administradas por vía oral alcanza concentraciones terapéuticas en LCR.

Todas las cefalosporinas administradas por vía oral son primariamente excretadas por la orina. Cefixime es una excepción parcial en la cual el 50% de la dosis es excretada sin cambios por la orina, 10% en la bilis y el resto es aparentemente metabolizada a formas inactivas.

La mayoría de las cefalosporinas administradas parenteralmente tienen una vida media relativamente corta (0.5 a 2 horas), así, es necesario administrarlas cada 6 a 8 horas para la mayoría de situaciones en pacientes con función renal y hepática normal. La cefazolina a desplazado a otras cefalosporinas de administración parenteral ya que tiene la vida media más larga, lo cual permite su administración cada 8 horas.

El Cefadroxil, cefproxil y ceftibuten pueden ser administradas 1 o 2 veces al día. El Cefixime que es la cefalosporina con la vida media más larga puede ser efectiva al administrarse 1 vez al día.

La Ceftriaxone tiene la vida media más larga entre todas las drogas betalactámicas y es de 8 a 9 horas. La dosis administrada una vez al día provee niveles terapéuticos para la mayoría de condiciones.

Efectos adversos

Como grupo las cefalosporinas son bien toleradas. En comparación con otras drogas antimicrobianas tienen un perfil favorable de eficacia - toxicidad. Las cefalosporinas administradas por vía oral pueden causar complicaciones gastrointestinales como náuseas, vómito o diarrea. Las cefalosporinas administradas por vía intravenosa pueden causar flebitis en 1 a 2% de los pacientes. La administración intramuscular de algunas cefalosporinas puede

ser particularmente dolorosa, por ello se recomienda su administración concomitante con lidocaína.

La hipersensibilidad o reacciones alérgicas pueden observarse en 1 a 3 % de pacientes, entre las más comunes se encuentra el desarrollo de rash maculo papular, algunas veces asociado a fiebre y/o eosinofilia. La anafilaxis es extremadamente rara se observa en 0.02% de los pacientes.

Las cefalosporinas al igual que muchos antibióticos pueden causar hipotrombinemia y alteración en la formación de factores vitamina K dependientes.

USO CLÍNICO

Las cefalosporinas de primera generación continúan siendo el antimicrobiano de elección para la terapéutica empírica como un solo fármaco en muchas enfermedades infecciosas adquiridas en nuestro medio. Por su actividad predominante frente a cocos grampositivos constituyen los antimicrobianos de primera línea en la mayor parte de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, excepto en las infecciones por úlcera de decúbito y en las de miembros inferiores de pacientes diabéticos en los cuales debemos usar antimicrobianos como una cobertura anaeróbica, son sumamente eficaces en el tratamiento de la sepsis urinaria y colecistitis no complicada al inhibir a la *Escherichia Coli*; *Proteus Mirabilis* y *Klebsiella Pneumoniae*.

Son útiles también las cefalosporinas de primera generación en el tratamiento de neumonías, excepto en infecciones severas por *Haemophilus Influenzae* y *Klebsiella Pneumoniae*; aunque esta última es sensible in vitro es preferible usar cefalosporinas de generaciones más recientes, debido a que tienen una actividad superior frente a ellas.

Las cefalosporinas de primera generación son preferidas en la profilaxis quirúrgica de la cirugía torácica, ortopédica y abdominal, constituye la única excepción la cirugía colorrectal que requiere un antimicrobiano con actividad anaeróbica superior.

Nunca deben usarse cefalosporinas de primera generación en el caso de infecciones que afecten el sistema nervioso central, pues no alcanzan

concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo aun cuando las meninges estén inflamadas.

GLUCOPÉPTIDOS

Hay dos antibióticos: la Vancomicina y la Teicoplanina.

La vancomicina es un glucopéptido que se obtuvo a partir del streptomyces orientales (hongo) en 1956. La importancia de este antibiótico ha aumentado en los últimos años porque ha habido un incremento en la aparición de un germen staphylococcus aureus a la cloxacilina.

La teicoplanina es un glucopéptido, su estructura química es igual a la de la vancomicina.

○ Mecanismos de acción:

Inhiben la síntesis del péptidoglicano, pero en un paso previo a los beta-lactámicos, inhibe la síntesis de la pared bacteriana.

La vancomicina altera la permeabilidad de la membrana e inhibe la síntesis del ARN.

Desde 1960 hasta 1980 no se había descrito resistencia a la vancomicina, pero ahora ya empieza a aparecer. La resistencia de la vancomicina y la teicoplanina no siempre es cruzada (si un germen es a la vancomicina no es a la teicoplanina), la sensibilidad bacteriana a la teicoplanina no puede deducirse de los resultados de pruebas de sensibilidad a la vancomicina, para demostrar que un germen es sensible a la teicoplanina deben realizarse pruebas de sensibilidad específicas.

○ Actividad Antibacteriana:

Los gérmenes sobre los que actúa son Gram (+), el staphylococcus aureus incluso es sensible a la metilmicilina.

VANCOMICINA

○ Características farmacocinéticas de la Vancomicina:

La vancomicina no se administra por VO, no en la cantidad necesaria para el tratamiento para infección sistémica, tampoco en el caso de insuficiencia renal.

Por vía IM, la vancomicina produce dolor local, intenso y necrosis, por lo que esta vía no se utiliza.

Se utiliza la vía EV.

La vía VO se utiliza para tratar diarreas producidas por bacterias sensibles (E. Aureus, clostridium difficile).

La administración de la vancomicina por EV alcanza concentraciones terapéuticas en los líquidos ascíticos, pericárdicos, pleural y sinovial, en bilis es muy baja (no sirve para infección biliar). También alcanza concentraciones terapéuticas en distintos órganos como el riñón, hígado, corazón, etc.

En el líquido cefalorraquídeo (LCR) es irregular, en caso de meningitis se alcanzan concentraciones altas a la CMI, se administra por vía intratecal o vía intraventricular.

Se elimina por filtración glomerular y por vía hepática o biliar.

○ Reacciones adversas de la Vancomicina:

Es de toxicidad superior, su manejo debe ser cuidadoso. La administración EV rápida puede producir una alteración semejante a la histamina. Se produce prurito, eritema, hormigueo, taquicardia, exantema macular eritematoso que afecta a la cara, cuello, tronco hacia arriba, espalda, brazos, pero no al resto del cuerpo, se llama Síndrome del cuello rojo.

Este síndrome se ve acompañado de hipotensión y shock, se debe a una depresión de la contractibilidad cardíaca, es dosis-dependiente y está medida por la histamina, se puede evitar si el antibiótico se administra por vía EV lentamente en 1 hora.

En tratamientos prolongados se puede producir neurotoxicidad: lesión del nervio acústico y pérdida de audición.

La incidencia de nefrotoxicidad es variable, la nefrotoxicidad no es frecuente y es reversible al suspender el tratamiento.

○ Interacciones de la Vancomicina:

Puede ser incompatible. No se administra con cloranfenicol ni corticoides.

○ Aplicaciones Terapéuticas de la Vancomicina:

Para infecciones graves producidas por staphylococcus aureus resistente a la metilcilina, es también resistente a la penicilina isosazólica (cloxacilina y dicloxacilina) y a ciclosporinas de primera generación.

A veces hay que asociar un aminoglucósido a la vancomicina, existiendo mayor riesgo de producir ototoxicidad y nefrotoxicidad.

Fármaco de elección en pacientes alérgicos a penicilinas y que tienen infección por staphylococcus aureus y staphylococcus epidermidis.

Está indicado en endocarditis por corimobacterium. También para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa producida por el clostridium difficile (dosis 125/500 mg c/6h).

TEICOPLANINA

Obtenida a partir de un hongo (activo planes chomiceticus), distinta estructura respecto a la vancomicina, mayor liposolubilidad y mejor penetración tisular, su espectro y mecanismo de acción es similar a la vancomicina. No se han demostrado resistencias a la teicoplanina. Su actividad se limita a bacterias Gram (+), streptococcus muy sensibles sobre todo el pneumoniae, pyogenes, epidermidis y streptococcus faecalis, generalmente cuando se tratan de streptococcus faecalis se asocia a aminoglucósidos. La teicoplanina tiene mayor actividad que la vancomicina frente al clostridium difícil.

No se administra por VO, se pone por vía IM y no produce dolor intenso. La vía más frecuente es la EV, se elimina por filtración glomerular, se deben ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal.

○ Reacciones adversas de la Teicoplanina:

Suele ser un antibiótico bien tolerado (IM, EV). No se han observado el síndrome del cuello rojo, tampoco se han observado reacciones adversas cuando se administra la teicoplanina en infusiones cortas (menos de 15 min). Tampoco se han descrito la tromboflebitis, pero si se han comunicado alteraciones auditivas, cutáneas y también disfunción hepática (transitoria).

○ Aplicaciones Terapéuticas:

Es menos tóxica. Actividad antibacteriana semejante a la vancomicina. Semivida prolongada, permite la administración cada 24 horas.

POLIMIXINAS

Se utilizan la polimixina B y la polimixina E (colistina).

Estos antibióticos tienen efecto bactericida aunque la bacteria esté en fase de reposo.

No se absorben en el tracto gastrointestinal del adulto pero si en el del recién nacido.

No atraviesan la barrera hematológica pero sí la barrera placentaria.

Se pueden utilizar en infecciones sistémicas por vía parenteral o intratecal en el caso de meningitis.

La vía IM es muy dolorosa.

Aplicaciones muy limitadas, estos antibióticos pueden producir nefrotoxicidad y neurotoxicidad, sólo se utilizan en forma de comprimidos para gastroenteritis por gérmenes.

En ningún caso son antibióticos de elección.

BACITRACINA

Por vía digestiva se absorbe mal. Utilizar vía parenteral, nunca IM.

Se utiliza en aplicación tópica para infecciones dérmicas y oculares producidas por gérmenes como staphylococcus o streptococcus.

Podría ser útil por vía oral para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa por el clostridium difícil.

Su mecanismo de acción es igual al de los aminoglucósidos, su espectro se extiende abacterias Gram (-) y (+), pero está limitado a la neisseria gonorrhoeae.

FOSFOMICINA

Se obtuvo de varias especies de streptomices, actualmente se obtiene por síntesis.

Mecanismo de acción Bactericida. Inhibe la síntesis de pared bacteriana por bloqueo irreversible de UDP-N-acetil-glucosamina.

La única aplicación es que se utiliza en el tratamiento de infecciones urinarias.

El agregado de la sal de trometamol favorece la absorción digestiva, evitando se inactive por la acidez estomacal y aumenta la biodisponibilidad por vía oral con respecto a su formulación clásica (sal cálcica), alcanzando una biodisponibilidad entre 37-50%. Los alimentos pueden retrasar su absorción.

Por su alta hidrosolubilidad, baja unión a proteínas plasmáticas y bajo peso molecular difunde bien en el líquido intersticial y los tejidos; siendo la concentración en próstata, pared vesical y vesículas seminales similares a la sérica. Su elevada concentración en orina se mantiene durante al menos 36 horas por encima de la CIM de la mayoría de los uropatógenos.

Bibliografía

1. Mella M, Sergio *et al.* Propiedades microbiológicas, clasificación y relación estructuraactividad de cefalosporinas e importancia de las cefalosporinas de cuarta generación. *Rev Chil Infect.* 2001; 18: 7-19.
2. Ramírez G, César, *et al.* Presencia de integrones y su relación con la resistencia a cefalosporinas de tercera generación en cepas de *Acinetobacter baumannii* de origen nosocomial. *Revista médica de Chile.* 2000; 128: 863-967.
3. Rodríguez, Cynthia, *et al.* Resistencia enzimática a betalactámicos en el género *Proteus* y evaluación de los fenotipos y genotipos de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación en *Proteus mirabilis*. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.* 2005; 23: 122-126.
4. Calzadilla Moreira, Vladimir, *et al.* Análisis del costo-efectividad de la profilaxis perioperatoria con cefalosporinas en cirugía ortopédica y traumatológica. *Revista Cubana de Medicina Militar.* 2007; 36(1).
5. Spaggiari, A., F. Prati, and L. C. Blaszczak. Una síntesis versátil y eficiente de nuevas cefalosporinas «caballo de Troya». *Ars pharmaceutica.* 2005; 46: 167-180.
6. Andraca Perera, José Raúl, Enrique Rodríguez Gil, and Alexander Fundora Santana. Cefalosporinas. *Revista Cubana de Farmacia.* 2001; 35: 219-222.
7. Marovac B, Jacqueline, and María Isabel Campos. *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. *Revista médica de Chile.* 2000; 128: 685-686.
8. Vallano A, Izarra A. Principios de terapéutica antimicrobiana. *Medicine.* 2006; 9:3196203.
9. Convers. *Betalactámicos: aplicaciones prácticas.* Fármaco web. Departamento de Ciencias Fisiológicas. <http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/Farmacoweb.htm>

AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos constituyen un grupo de antibióticos importante en el tratamiento infeccioso. Actividad frente a enterobacterias (bacilos Gram – y otras bacterias Gram – como la pseudomona aureuginosa, frecuentemente presentan resistencias).

El primer aminoglucósido que se obtiene es la estreptomina (1944) a partir de un hongo (*streptomyces griseus*). Su uso para el tratamiento de las tuberculosis.

Son:

Gentamicina.

Amikacina.

Canamicina.

Momicina.

Metilmicina.

Tobramicina.

○ Mecanismo de acción de los aminoglucósidos:

Actúan en condiciones de aerobiosis, ejercen acción bactericida. Sabemos que inhiben la síntesis de proteínas bacterianas, para ejercer su acción deben penetrar en el interior de las bacterias (proceso activo porque los antibióticos son compuestos de carácter hidrofílico, atraviesan mal las membranas bacterianas por difusión pasiva).

FASE I: Para que el antibiótico pase al interior de la bacteria se une a unos puntos por enlace iónico. Luego por procesos que requieren aporte de energía atraviesan la membrana celular y alcanzan el citoplasma bacteriano.

FASE II: Llegan al ribosoma.

Estas dos fases dependen del aporte de energía, no se producen en condiciones de anaerobiosis.

Cationes Divalentes: Mg y Ca y también la hiperosmolaridad y el pH ácido reducen la acción bacteriana de los aminoglucósidos porque inhiben el paso de antibiótico a través de la membrana celular. Todos los antibióticos en el interior de la bacteria inhiben la síntesis proteica. En los aminoglucósidos la inhibición de la síntesis proteica o sistema de proteínas anormales no son mecanismos suficientes para explicar por qué se produce la acción bacteriana de estos antibióticos. Cuando sólo inhiben la síntesis proteica tienen acción bactericida.

Existen mecanismos adicionales para justificar la acción bactericida de estos antibióticos (alteración de la membrana citoplasmática, puede haber salida de nutrientes, alteración en el metabolismo y respiración celular).

○ **Resistencia Bacteriana:**

Puede producir distintos mecanismos:

Alteraciones en los puntos de unión en el ribosoma bacteriano. Disminuye la afinidad del antibiótico por el ribosoma. Se da en la estreptomina.

Reducción en el acceso de aminoglucósidos al citoplasma bacteriano debido a alteraciones en el sistema de transporte.

Síntesis por parte de bacterias de enzimas inactivadoras de aminoglucósidos.

○ **Actividad Antibacteriana:**

El espectro es bastante semejante entre ellos. Los aminoglucósidos en general son muy activos frente a bacilos aerobios Gram (-) (*Pseudomonas aeruginosa*). A pesar de todo los aminoglucósidos son imprescindibles para infecciones graves producidas por esta bacteria.

Se administran aminoglucósidos + algún betalactámico antipseudomona para obtener efecto sinérgico.

También dentro del espectro hay otros gérmenes como HIB, salmonella, shigella, klebsiela.

Hay otros antibióticos más activos y tóxicos frente a bacterias Gram (+) exceptuando el *Staphylococcus aureus*, en general son poco sensibles a aminoglucósidos.

Enterococcus, la pared se comporta como barrera imposible de traspasar por aminoglucósidos.

Hay que asociar antibióticos inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana (betalactámicos o vancomicina) para obtener efecto sinérgico, aumentando la concentración intracelular del aminoglucósido.

Kanamicina: la actividad es inferior a la gentamicina, metilmicina, tobramicina o amikacina, la kanamicina no se debe utilizar en infecciones sistémicas. La dosis habitual por VIM es de 15 mg por Kg y por día, repartida en aplicaciones cada 12-8 hs. Es utilizada en aplicaciones tópicas tanto para oído como para conjuntivas y también para la dermis con un contenido de 5 mg por ml o por g.

Streptomycin: es el aminoglucósido más activo frente a *mycobacterium tuberculosis*. Se ha restringido para este tratamiento, no se emplea en infecciones por gérmenes bacilos Gram (-) que son sensibles al resto de aminoglucósidos, debido a esto no hay resistencias, se ha vuelto a recuperar la susceptibilidad. Se aplica en forma IM 15 mg por Kg y por día en una aplicación o cada 12 hs.

Amikacina: es la más activa frente al *mycobacterium avium-intracellulare*, también frente a 5 mycobacterias atípicas o cuando hay presunción de cepas resistentes de origen hospitalario. La dosis habitual por VIM es de 15 mg por Kg y por día, equivale a 500 mg cada 12 hs.

Gentamicina: La VIM es electiva. La dosis habitual es de 3 mg por Kg de peso y por día, repartida en 3 dosis con intervalos de 8 hs. El empleo de gentamicina como monodroga ha sido prevalente en el adulto para el tratamiento de infecciones urinarias, pero también en sepsis de otros sectores orgánicos, habitualmente asociada a otros fármacos antibacterianos.

○ Características Farmacocinéticas:

Carácter básico al pH del estómago e intestino delgado, muy ionizado. Absorción casi nula, no absorción por VO. Se administra por vía IM y EV, no se unen a proteínas plasmáticas. La concentración celular difiere en los distintos tejidos, difiere a las concentraciones plasmáticas, las células del túbulo renal pueden alcanzar concentraciones superiores a las plasmáticas.

En el LCR la concentración está entre 10 – 20 % de la concentración plasmática, esta concentración es insuficiente para el tratamiento de infecciones del SNC, no es concentración suficiente en infección meníngea.

Alcanzan concentraciones superiores en la perilinfa del oído interno y endolinfa, existe una relación entre la toxicidad auditiva y el grado de concentración que se alcanza en el oído interno.

También pueden alcanzar concentraciones en el feto y causar efectos adversos.

Los aminoglucósidos no son metabolizados, se excretan por filtración glomerular por su forma activa, a veces puede sufrir reabsorción renal.

○ Reacciones Adversas:

Los aminoglucósidos presentan toxicidad elevada. Las reacciones adversas son:

A. Ototoxicidad:

La ototoxicidad clínica es detectable en el 0.15-2 % de los pacientes tratados con aminoglucósidos. Alcanzan concentraciones elevadas en semivida (10-12 horas), semivida superior a la plasmática. Se manifiesta por pérdida de función auditiva, bilateral, gravedad según la dosis y mayor en tratamientos prolongados. En caso de tratamiento repetido lesión acumulativa, relacionada con la imposibilidad de recuperación de células cocleares destruidas. **B.**

Toxicidad renal:

Efecto nefrotóxico: aparece en el 5-20 % de los pacientes. Esta cifra es difícil de precisar porque los pacientes que lo sufren tienen algún riesgo añadido (edad avanzada, sepsis...).

La toxicidad renal es reversible, habitualmente aparece al cabo de varios días del tratamiento, la gravedad es importante, pero puede desaparecer después de haberlos dejado. Cuando administramos estos antibióticos es imprescindible valorar el aclaramiento de creatinina para ajustar las dosis, es mayor en edad avanzada y en pacientes con función renal dañada.

C. Bloqueo neuromuscular:

Efecto curarizante, este efecto con los aminoglucósidos se alcanza cuando las concentraciones son elevadas en la placa motriz. Se llega a esta concentración cuando el antibiótico se administra por vía EV de forma rápida o cuando la absorción es muy rápida, cuando se administra la concentración de los antibióticos aumenta en el líquido pleural o peritoneal.

Se debe hacer la administración de estos antibióticos en forma de infusión en un periodo de 20-20 minutos, de esta forma las concentraciones en el espacio pleural o peritoneal son más bajas.

Este efecto se manifiesta por una debilidad de la musculatura respiratoria, parálisis flácida y ciclación de las pupilas. Este efecto puede ser potenciado por algunos fármacos como el ión Mg, toxina botulínica y en pacientes con miastenias graves. Se corrige este efecto administrando calcio por vía EV.

D. Otros efectos:

Reacciones de hipersensibilidad, si la administración es por vía oral se busca una situación in situ, como molestias gastrointestinales, síndrome de malabsorción, alteraciones hemáticas, acción teratógena por un efecto ototóxico o nefrotóxico. El uso en embarazadas está restringido en general. **○**

Interacciones con los aminoglucósidos:

La nefrotoxicidad de los aminoglucósidos se ve potenciada si se asocia a otro fármaco potencialmente nefrotóxico.

La anfotericina B si se junta con los aminoglucósidos se ve potenciado el efecto nefrotóxico, igual que la vancomicina también con el cisplatino (ciclosporina para evitar el rechazo en trasplantes).

La acción de la placa motriz puede verse potenciada utilizando alfa-bloqueantes de diversa naturaleza (bloqueantes neuromusculares).

La neomicina por vía oral puede reducir la producción de la vitamina K por las bacterias intestinales. Se puede producir un aumento de la actividad de los anticoagulantes.

○ Aplicación Terapéutica:

Medidas de administración y dosis.

Vía parenteral: los aminoglucósidos casi siempre se administran por vía IM o EV porque presentan dificultades por VO, con frecuencia se utiliza en infecciones graves complicadas. La dosificación es alta y el índice terapéutico es muy estrecho. Se corre el riesgo de alcanzar concentraciones nefrotóxicas u ototóxicas. Existe una relación estrecha entre la función renal y el aclaramiento del fármaco, es fundamental valorar la función renal y de acuerdo con esto se establecen las pautas de administración, para las dosis y también los intervalos de administración. Es conveniente controlar individualmente los niveles plasmáticos haciendo una monitorización de su concentración. En los últimos años se hacen estudios con el fin de analizar la eficacia y toxicidad, se administra sobre todo la gentamicina en dosis única diaria y compararla frente a una dosificación convencional (tres dosis al día). El objetivo de esta nueva administración es lograr aumentar la eficacia con disminución de la toxicidad. Algunos autores dicen que estas pautas de administración de una sola dosis al día producen menos efectos adversos, otros dicen que hay diferencias en cuanto a la eficacia, otros dicen que las dosis únicas deben evitarse en infecciones graves. No hay certeza absoluta sobre lo conveniente.

Vía oral: se utiliza en la esterilización intestinal, previa a una cirugía colorrectal. Se da la asociación de kanamicina + eritromicina. Se administra 1g de cada uno a las 13:00, las 14:00 y a las 11 de la noche del día anterior de la intervención. La vía oral se emplea en enfermos inmunodeprimidos y

como hepático se utiliza neomicina (1g c/6h) para reducir el número de bacterias que puedan producir amonio en el intestino y se evita una encefalopatía.

Vía tópica: se utiliza en ojo, conjuntiva. Habitualmente se utilizan colirios de neomicina. No se deben administrar en forma tópica sobre quemaduras para evitar el riesgo de formar resistencias.

○ **Indicaciones Terapéuticas:**

Se dan en tratamientos de infecciones por bacterias aerobias Gram (-) (Enterobacterias o pseudomona aureoginosas). Hay una excepción, que es la estreptomina porque su utilización se limita al tratamiento de la tuberculosis, también se limita al tratamiento de infecciones estreptocócicas asociada a las penicilinas o brucelosis, pero en asociación con tetraciclinas.

Utilidad en meningitis Gram (-), pero se trata con betalactámicos hoy en día.

○ **Normas generales de utilización:**

No hay preferencia cuando se utiliza la gentamicina, trobamicina, metilmicina o amicacina. La elección se basa en patrones de sensibilidad y de resistencia bacteriana a nivel local.

En general, la amicaina es el aminoglucósido más eficaz porque presenta baja susceptibilidad frente a enzimas bacterianas. Se escalona la preferencia:

- a. Gentamicina, trobamicina, metilmicina.
- b. Amicacina. Se utiliza en pacientes con alto riesgo o cuando se presentan reacciones a otros aminoglucósidos.

Siempre se debe hacer un estudio microbiológico individual, estudio antibiograma, así se establecen las pautas de administración.

Cuando se utilizan los Amino glucósidos empíricamente, habitualmente se hace con **intención** de:

1. **garantizar** la **cobertura** del microorganismo responsable de la infección aumentando el espectro antibacteriano

2. **incrementar la actividad** del resto del tratamiento antimicrobiano mediante su **efecto sinérgico**, fundamentalmente con los b-lactámicos
3. **minimizar** la emergencia de **resistencias**.

MACRÓLIDOS

La Eritromicina fue el primer macrólido que se descubrió, en 1952, por McGuire y colaboradores. Estos investigadores hallaron este compuesto en los productos metabólicos de una cepa del *Streptomyces erytherus*, obtenido originalmente de una muestra de tierra recolectada en el archipiélago de las Filipinas; realizaron las observaciones iniciales in vitro, determinaron el rango de toxicidad y demostraron la efectividad del fármaco en infecciones experimentales y naturales producidas por G(+). La Eritromicina se ha usado desde esa época para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior, la piel y tejidos blandos causados por organismos susceptibles (principalmente cocos G (+)), y especialmente en pacientes alérgicos a las penicilinas.

Los principales agentes de este grupo son:

- Eritromicina
- Espiramicina
- Claritromicina
- Azitromicina
- Roxitromicina

Estructura Química:

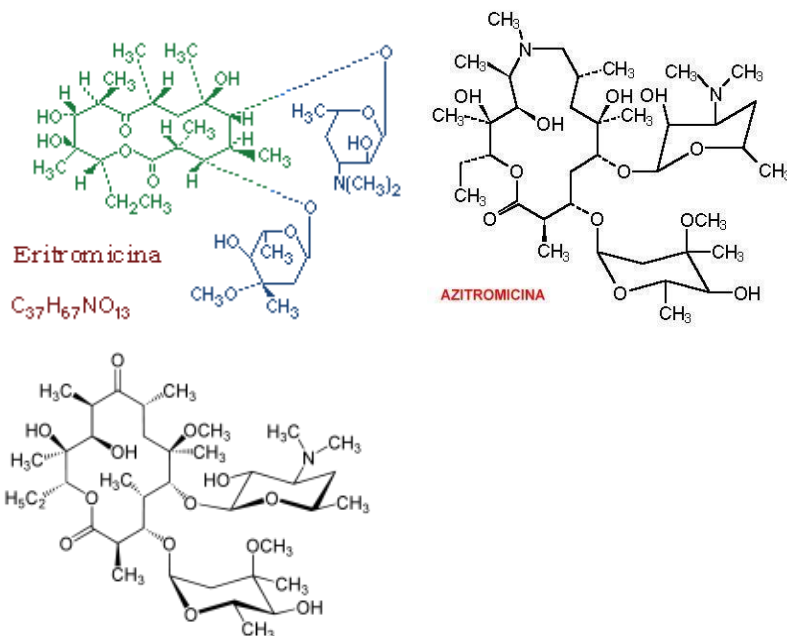
Los macrólidos se denominan así porque contienen un anillo de lactona de muchos miembros, al que se unen uno o más desoxiazúcares.

La Eritromicina es una base débil que forma rápidamente sales y ésteres cuando se pone en contacto con ácidos orgánicos. El pKa de este fármaco es 8.9 La

Azitromicina y la Claritromicina son macrólidos semisintéticos estructural y farmacológicamente relacionados con la Eritromicina.

La Azitromicina difiere estructuralmente de la Eritromicina por la sustitución de un grupo metil por un átomo de nitrógeno en el anillo de lactona, mientras que la Claritromicina se diferencia por la metilación de un grupo hidroxilo en la posición 6 del anillo de Lactona.

Estas modificaciones estructurales les permiten a los Macrólidos nuevos resistir la degradación del ácido y penetrar mejor a los tejidos.



CLARITROMICINA

Mecanismo de Acción:

Tradicionalmente se considera a los macrólidos como agentes bacteriostáticos, sin embargo pueden ser bactericidas en altas concentraciones, contra microorganismos susceptibles.

La Eritromicina y los otros macrólidos ejercen sus efectos mediante la unión a la subunidad ribosomal 50s. Esta unión inhibe la translocación del aminoacil RNA de transferencia y por ende la síntesis de polipéptidos bacterianos.

Este mecanismo de acción de los macrólidos es compartido por otros grupos de antibióticos como los fenícoles (Cloranfenicol) y las Lincosamidas (Clindamicina y Lincomicina). Por esta razón pueden interferir con la acción de esos antimicrobianos.

Los macrólidos ejercen su efecto solo en los microorganismos que se encuentran en proceso de replicación. Solo la fracción no ionizada del medicamento penetra a la bacteria y para ello se necesita un medio alcalino.

Los macrólidos penetran más fácilmente en las bacterias gram positivas que en las gram negativas.

Espectro Antimicrobiano

En general el espectro de actividad de todos los macrólidos es el mismo y se resume en:

- Cocos gram (+): estreptococo beta hemolítico del grupo A, neumococo, estafilococo meticilino sensible
- Bacilos gram (-): *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*
- Cocos gram (-): *Brahmanella catarrhalis*, Meningococo, gonococo
- Bacilos gram (-): *H. ducreyi*, *V. Cholerae*, *Bordetella pertussis*, *H. Pylori*, *Legionella*, *H. Influenzae*, *Campilobacter jejuni*
- *Toxoplasma*, *Treponema*, *Clamidia*, *Micoplasma*, *rickettsia*

- **Resistencia Bacteriana:**

Se han reportado cepas de *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium diphtheriae*, y estafilococos, particularmente estafilococo aureus, que ha desarrollado resistencia durante la terapia con Eritromicina.

También se han encontrado cepas de estreptococos, incluyendo el Estreptococo Piógenes (Estreptococos beta hemolíticos del grupo A), Estreptococos del grupo B, Neumococo Y Estreptococos Viridans resistentes.

La resistencia a la Eritromicina se desarrolla escalonadamente a un tasa igual o menor que la de las penicilinas naturales. La resistencia no es usualmente un problema con este fármaco, sin embargo, puede ser clínicamente importante si se utiliza frecuentemente o en grandes cantidades.

Existe resistencia cruzada dentro del grupo de los macrólidos incluyendo a: Azitromicina, Eritromicina, Claritromicina y Diritromicina. Inclusive se han reportado casos de resistencia cruzada entre los Macrólidos y otros grupos como las Lincosamidas. Los mecanismos mediante los cuales se produce resistencia bacteriana en el caso de los macrólidos son:

- Menor penetración del fármaco
- Metilasas que alteran el ribosoma
- Hidrólisis del fármaco por esterasas

Farmacocinética

- Eritromicina

La Eritromicina es bien absorbida en el tracto gastrointestinal. Aunque es destruida por el ácido gástrico, existen varias preparaciones que son resistentes a esta destrucción por el ácido gástrico hasta que alcanza el intestino delgado. La presencia de alimentos en el estómago disminuye su absorción, excepto la forma de estolato de eritromicina. La Eritromicina es excretada primariamente en la bilis; solamente del 2 al 5% es excretada en la orina. Las concentraciones en la bilis pueden ser 10 veces mayores que las del plasma.

Difunde bien a través de la mayoría de tejidos excepto el cerebro y LCR. Cruza la barrera hemato-placentaria y se encuentra en la leche materna.

La vida media normal es de 1,4 horas, y los niveles séricos son mantenidos por 6 horas. La dosis recomendada es de 250 mg a 1 g cada 6 horas. Para administración intravenosa, 0,5 a 1 g cada 6 horas pero su uso por esta vía es limitado ya que causa flebitis.

- Claritromicina

La claritromicina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, independientemente de la presencia de comida. Como el macrólido de mejor absorción tiene una biodisponibilidad del 50%. Su rápida biotransformación produce un metabolito activo el cual mantiene un pico a 3 horas posteriores a su administración.

La claritromicina tiene buenas concentraciones en los tejidos, que son mayores que las de eritromicina, pero menores que las de azitromicina. Penetra bien los macrófagos alveolares y los leucocitos PMN.

Su vida media prolongada se debe a la producción de su metabolito activo, lo cual permite su dosificación 2 veces al día.

La Claritromicina es extensamente metabolizada en el hígado por el sistema enzimático citocromo P450, y su excreción es renal.

Una alteración de la función renal eleva la vida media sérica de la claritromicina, por lo tanto se debe realizar un ajuste de la dosis en pacientes con esta alteración. La dosis usual de claritromicina es 250 a 500 mg por vía oral 2 veces al día.

- Azitromicina

La Azitromicina es más estable que la eritromicina al Ph gástrico. Esta droga penetra rápida y extensamente en los tejidos. Permanece en los leucocitos PMN in vitro por varias horas aun después de que la droga extracelular ha sido removida y su liberación puede ser estimulada por fagocitosis.

La absorción de la Azitromicina puede verse afectada por la presencia de comida. Los niveles en los macrófagos y PMN pulmonares, tejido de las amígdalas, tejidos genitales o pélvicos permanecen elevados por períodos largos con una vida media tisular de 2 a 4 días.

Esta característica permite la administración de una única dosis para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual y de regímenes de tratamiento de 3 a 5 días para infecciones de la piel, tejidos blandos y algunas infecciones respiratorias.

La Azitromicina no tiene metabolismo hepático.

Es ampliamente distribuida en el tejido cerebral, sin embargo, muy poca cantidad o nula es detectable en el humor acuoso o LCR.

Características farmacocinéticas de los macrólidos

Antibiótico	Concentración máxima (mg/l)	Tiempo máximo (horas)	Semivida (horas)	Dosis (mg)	Unión a proteínas (%)	Eliminación renal
1. Anillo lactónico de 14 átomos						
Eritromicina						
Estolato	4,2	2-4	1,9-2,1	500 vía oral	65-90	7,5
Lactobionato	9,9	—	—	500 IV	—	—
Oleandomicina	0,8	—	1	500 vía oral	—	—
Roxitromicina	6,6-7,9	2,4	13	150 vía oral	73-96	50
Claritromicina	0,7-1,9	1-2	3-4	500 vía oral	42-70	12-14
17-OH-claritromicina	0,6-0,8	2	4-7	—	—	36
Ditromicina	0,48	4-4,5	30-44	500 vía oral	19	1,2-2,9
2. Anillo lactónico de 16 átomos						
Espiramicina	7,8	—	2	2-3 g/día vía oral	30	< 10
	2,5	—	5,16	500 IV	—	—
Josamicina	0,6-2,5	1	1,5-2	500 vía oral	15	< 20
Diacetilmidecamicina	1,8	1	2	1.000 vía oral	—	< 10
3. Anillo lactónico de 15 átomos						
Azitromicina	0,62	2,5	40	500 vía oral	40	6-15

Usos Clínicos

En primer lugar, es necesario establecer que los macrólidos:

- No penetran al SNC
- Tienen altas concentraciones en piel, oído medio, secreciones bronquiales, próstata, mucosa gástrica, PMN y macrófagos.
- Estos fármacos se utilizan en las siguientes patologías:
 - Otitis media Aguda
 - Neumonía atípica por Mycoplasma o legionella
 - Neumonía adquirida en comunidad o exacerbación de bronquitis
 - Difteria, tos ferina
 - Uretritis por clamydia
 - Gastritis por H.Pylory
 - Toxoplasmosis
 - Acné (tópico)

Para tener en cuenta:

1. La Eritromicina es la droga de elección para el tratamiento de infecciones por *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, difteria, pertusis, conjuntivitis o neumonía por *C. Trachomatis* y angiomatosis bacilar. También es una

alternativa segura a las tetraciclinas en el tratamiento de infección pélvica por chlamydia durante el embarazo.

2. La Eritromicina es una droga que tradicionalmente se utiliza para tratar infecciones por gram positivos en pacientes alérgicos a la Penicilina.
3. La Claritromicina ha demostrado efectividad similar a la eritromicina, penicilina, ampicilina, amoxicilina, y cefalosporinas para el tratamiento de varias infecciones del tracto respiratorio tanto superior como inferior. (Mejor tolerada que la Eritromicina)
4. Se ha mostrado la efectividad de la Claritromicina y la Azitromicina en la profilaxis contra la infección por micobacterium avium en pacientes con HIV avanzado.
5. La Claritromicina ha demostrado ser un tratamiento efectivo contra infecciones por H. Pylori (causante de gastritis y úlcera).
6. En adultos la Azitromicina ha sido usada principalmente para el tratamiento de Enfermedades de transmisión sexual como infecciones por chlamydia trachomatis, linfogranuloma venéreo, uretritis no gonocócica, enfermedad pélvica inflamatoria, gonorrea, sífilis, chancroide y donovanosis.

Efectos Adversos e Interacciones

La Eritromicina y la Claritromicina inhiben el metabolismo de numerosas drogas, esta acción se produce por su interferencia con el sistema hepático de enzima citocromo P450. De esta manera la eritromicina puede aumentar los niveles sanguíneos de: teofilina, warfarina, triazolam, alfentanil, bromocriptina, carbamazepina y ciclosporina.

Cuando se administra conjuntamente la Eritromicina con Astemizol y Terfenadina se puede producir una prolongación del QT y taquicardia ventricular.

Otros efectos adversos de los macrólidos son:

- Gastrointestinales: Diarrea, náuseas, dolor abdominal, sabor metálico (es agonista del Receptor de motilina) - Cefalea.
- Hipersensibilidad
- Colestasis (con Estolato de Eritromicina)
- Ototoxicidad (hipoacusia transitoria con eritromicina IV)

Su uso en clínica ha aumentado y se debe a que hay menos derivados con mayor tolerancia y espectro bacteriano mayor a la eritromicina. Este grupo de antibióticos es de primera elección en infecciones producidas por gérmenes Gram (+), en pacientes con alergia a penicilinas y también en infecciones producidas por bacterias que presentan poca sensibilidad a otros antibióticos. Moderación en su uso para evitar la aparición de cepas resistentes.

TELITROMICINA es un miembro de los ketólidos, una nueva familia de antibióticos del grupo de los macrólidos-lincosamida-estreptogramina con espectro de acción contra cocos Gram positivos, bacterias Gram negativas y microorganismos atípicos e intracelulares.

Actividad antimicrobiana

Es activo contra microorganismos Gram positivos in vitro y en infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* (cepas sensibles y/o resistentes a la Penicilina y Eritromicina), *Streptococcus pyogenes* (inclusive cepas resistentes a la Eritromicina) *Staphylococcus aureus* (cepas susceptibles a la Meticilina), bacterias Gram negativas como *Haemophilus influenzae* y *Moraxella Catarrhalis* (inclusive cepas productoras de b lactamasa, microorganismos atípicos como *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella* sp.

Mecanismo de acción

Los ketólidos tienen un mecanismo de acción similar a los macrólidos, impidiendo la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose en forma directa a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano impidiendo la traducción y el ensamble ribosomal. A diferencia de otros macrólidos, Telitromicina y Eritromicina se unen a los ribosomas bacterianos a través de interacciones con nucleótidos en los dominios II y V del ARN ribosomal 23S

Farmacocinética

Telitromicina tiene una absorción rápida en el tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 1 a 2 horas después de su administración oral. Tiene una biodisponibilidad oral del 57%. Su vida media de eliminación fue de 9,8 horas. Su absorción no se ve alterada con las comidas. Su administración alcanza altas concentraciones en el tejido amigdalino, en el tejido y en secreciones broncopulmonares, en oído medio y en los senos paranasales. En promedio, 70% de la dosis es metabolizada. Entre las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) la enzima CYP3A4 es la principal de las que intervienen en el metabolismo de la Telitromicina.

La Telitromicina absorbida es eliminada a través de varias vías, con una excreción de 7% sin cambios en materia fecal, 13% de excreción sin cambios por orina y 37% es metabolizada en el hígado. Su clearance renal fue de 12,5 L/hs.

Resistencia

El mecanismo de resistencia más importante del grupo de macrólidos-lincosamidaestreptogramina (MLS) es la modificación del blanco a través de los genes erm, los que codifican las metilasas ribosómicas, que pueden expresarse en forma constitutiva o inducible. El otro mecanismo de resistencia es una bomba activa de eflujo a través de los genes mef. Los ketólidos no inducen la expresión génica de metilasas en las cepas con resistencia inducible a la Eritromicina. Además, su actividad no es afectada por los mecanismos de eflujo o de resistencia MLS.

Efectos adversos e interacciones medicamentosas

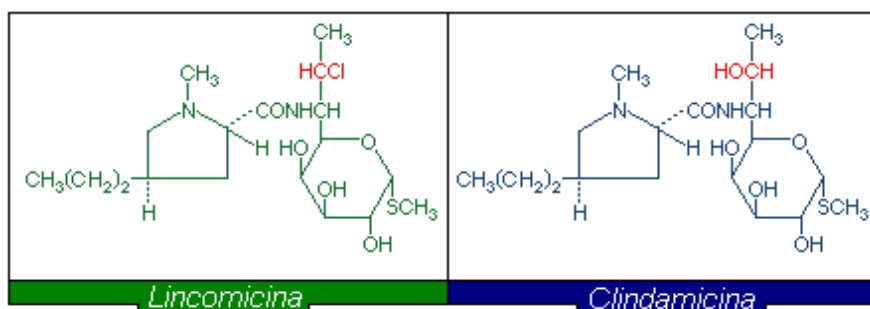
Los efectos adversos más comunes con el uso de Telitromicina han sido diarreas, náuseas, vómitos, mareos, dolor gastrointestinal, aumento de enzimas hepáticas, cefaleas, alteraciones del gusto, eosinofilia. Como fenómenos excepcionales ictericia colestática, colitis pseudomembranosa y eritema multiforme. No se aconseja su uso en la embarazada o durante la lactancia.

LINCOSAMIDAS

La lincomicina y clindamicina son antibióticos del grupo de las lincosamidas, bacteriostáticos; la primera fue descubierta por Mason y colaboradores en 1962, de un caldo de fermentación de la cepa *Streptomyces lincolnensis*, encontrada en los campos de Lincoln, Nebraska; en 1966, Magerlein y colaboradores, modificaron sintéticamente la estructura química de la lincomicina obteniendo clindamicina la cual se introdujo como agente estafilocócico, pero más tarde se advirtió que también era un potente anaerobicida. Durante muchos años se ha tratado de emparentar a las lincosamidas con los macrólidos, sin embargo, su estructura química es diferente, no obstante, la razón para estudiarlos juntos es que comparten características farmacológicas similares, tales como el ser bacteriostáticos. Son útiles para tratar infecciones donde no pueda aplicarse penicilina y contra anaerobios como *Bacteroides* spp., e incluso infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; por otro lado, comparten el mismo mecanismo de acción que los macrólidos.

Estructura Química:

La Lincomicina fue el primer antibiótico que se descubrió de este grupo; que se obtuvo de cultivos del *Streptomyces lincolnensis*. La estructura química de la Lincomicina se encuentra a continuación.



La Clindamicina es un derivado semisintético de la Lincomicina que difiere estructuralmente de este compuesto por la sustitución de un átomo de cloro por un grupo hidroxilo y la inversión del carbono en la posición 7 involucrado.

Mecanismo de Acción

Las Lincosamidas pueden actuar como bacteriostáticos o bactericidas, dependiendo de la concentración del fármaco que se alcance en el sitio de infección y la susceptibilidad del microorganismo infectante.

Estos fármacos parecen ejercer sus efectos mediante la unión a la subunidad ribosomal

50s. Esta unión inhibe la síntesis de proteínas bacterianas.

Este mecanismo de acción de las Lincomicinas es compartido por otros grupos de antibióticos como los fenicoles (Cloranfenicol) y los Macrólidos (Eritromicina, Claritromicina y Azitromicina).

Espectro Antibacteriano

La Clindamicina es activa contra la mayoría de cocos gram positivos aeróbicos, incluyendo estafilococos, el estreptococo pneumoniae y otros estreptococos. La Clindamicina se útil contra algunos microorganismos gram positivos y negativos anaerobios como: Actinomices, Bacteroides fragilis, Clostridium perfringens, Fusobacterium, Propionibacterium, Peptococos y Peptoestreptococos.

Algunas cepas de Haemophilus influenzae y Neisseria gonorrhoeae pueden ser inhibidas por la Clindamicina. Este fármaco también es activo contra la Gardnerella vaginalis.

La Lincomicina y la Clindamicina tienen un espectro antibacteriano similar, sin embargo la Lincomicina es en general menos activa contra los microorganismos que son susceptibles a la Clindamicina.

La CIM de la Clindamicina para la mayoría de las bacterias anaerobias susceptibles es de 0.1—4 µg/mL.

Resistencia Bacteriana

Se ha observado resistencia natural y adquirida en algunas cepas de estafilococos, estreptococos y bacteroides fragillis. Existe una clara evidencia de resistencia cruzada completa entre la Lincomicina y la Clindamicina.

También se ha observado una resistencia cruzada parcial entre la Clindamicina y la Eritromicina (macrólido).

El mecanismo de resistencia es similar al de los Macrólidos.

Farmacocinética

La Clindamicina puede ser administrada por vía oral y por vía parenteral (tanto por vía intramuscular como intravenosa).

Aproximadamente el 90% de una dosis oral de Clindamicina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Este fármaco no es inactivado por el ácido gástrico y las concentraciones plasmáticas no se modifican mayormente cuando se administra con alimentos

Después de la administración de Clindamicina por vía intravenosa o intramuscular, las concentraciones pico del fármaco se alcanzan a las 3 horas. La vida media de las Lincomicinas es de 3 - 6 horas.

La Clindamicina se distribuye en muchos sitios del cuerpo incluyendo: Bilis, hueso, sinoviales, saliva, próstata y pleura; pero penetra muy pobremente al sistema nervioso central. También se acumula en PMN, macrófagos y abscesos.

La Clindamicina atraviesa la barrera placentaria y aparece en la leche materna. La Clindamicina es parcialmente metabolizada en el hígado y su excreción es biliar y renal.

Usos Clínicos

Debido al riesgo de diarrea por *Clostridium difficile* y colitis asociadas al uso de Clindamicina, el uso de este fármaco debería estar limitado a serias infecciones para las cuales no existen o no están disponibles fármacos menos tóxicos o más efectivos.

Estos fármacos se han utilizado en las siguientes situaciones clínicas:

- Infecciones por bacteroides fragilis (con Metronidazol, cloramfenicol, Blactámicos)
- Acné vulgar (que no responden tetraciclinas o eritromicinas)
- Vaginosis bacteriana (Causada por la Gardnerella)
- Encefalitis por Toxoplasma Gondi
- Neumonía por neumocystis carinii
- Enfermedad Pélvica Inflamatorio (por vía IV junto con Aminoglucósido por vía IV)
- Infecciones por gram positivos aerobios

Posología

La lincomicina en adultos se administra a las dosis de 500 mg, cada 8 horas, VO, o de 600 mg, cada 8 a 12 h, IM.

La clindamicina en adultos se administra a las dosis de 150 a 450 mg, cada 6 h, VO, o de 300 a 600 mg, cada 8 a 12 h, IM.

Efectos Adversos

Los efectos adversos gastrointestinales son frecuentes con el uso oral y parenteral de las Lincosamidas.

Estos pueden consistir en náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal y tenesmos. Sin embargo, lo grave es que pueden producir una diarrea asociada a Clostridium difficile y Colitis pseudo membranosa.

Adicionalmente pueden causar:

- Bloqueo neuromuscular
- Síndrome de Steven Johnson
- Citopenias
- Reacciones alérgicas dermatológicas

TETRACICLÍNAS

Introducción y Estructura Química:

Las tetraciclinas fueron descubiertas hace 50 años por Duggar. Actualmente son un grupo de antibióticos ampliamente formulados en el mundo.

Estos antibióticos naturales y semisintéticos son derivados de cultivos de *Streptomyces*. Todas las tetraciclinas que se consiguen comercialmente contienen un núcleo Tetraciclínico (esto núcleo está formado por cuatro anillos hidronaftaceno fusionados). La adición de varios grupos en R5, R6, y R7 del núcleo tetraciclino produce derivados con diferentes grados de actividad antibacteriana, absorción gastrointestinal y unión a proteínas plasmáticas.

La Doxiciclina es la tetraciclina menos tóxica, tiene bajo costo y mejores propiedades farmacocinéticas, lo que la ha convertido en la tetraciclina más escogida para formulación.

Las Tetraciclinas se pueden dividir en:

1. Derivados naturales del streptomyces:

- Tetraciclina
- Oxitetraciclina
- Demeclociclina

2. Derivados semisintéticos de la tetraciclina:

- Doxiciclina
- Minociclina

La Demeclociclina viene en presentación oral, mientras que los otros fármacos del grupo vienen en presentación oral y parenteral.

Mecanismo de Acción

Las Tetraciclinas son generalmente antibióticos bacteriostáticos, aunque pueden tener acción bactericida a altas concentraciones o cuando se usa en contra de microorganismos susceptibles.

Estos antibióticos al parecer ejercen su acción mediante la inhibición de síntesis proteica bacteriana por su unión reversible a la unidad ribosomal 30S y de esta forma bloquean la unión del aminoacil-tRNA al sitio aceptor en el complejo ribosoma-RNA. Adicionalmente las tetraciclinas parece que también se unen reversiblemente a la subunidad 50S. Existe también evidencia preliminar que sugiere que las Tetraciclinas alteran la membrana citoplasmática de organismos susceptibles permitiendo la salida de componentes intracelulares.

A altas concentraciones las Tetraciclinas también inhiben la síntesis de proteínas en las células de los mamíferos.

Espectro Antimicrobiano

Las tetraciclinas inhiben una amplia variedad de Bacterias aerobias y anaerobias, incluyendo *Rickettsias*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, espiroquetas, y algunos protozoos y micobacterias.

La Minociclina y la Doxiciclina son más potentes que otras tetraciclinas contra ciertos microorganismos. La Minociclina tiene excelente actividad inhibitoria in vitro contra *Estafilococo Aureus* y *Estafilococos coagulasa negativa* (por ejemplo, *Estafilococo epidermidis*), particularmente los metilino resistentes.

El *Micobacterium Marinum* es susceptible a Minociclina, sin embargo, otras micobacterias como *M. Fortuitum* y *M. Chelonei* son más susceptibles a Doxiciclina.

Las tetraciclinas también son útiles contra algunos bacilos gram negativos como la *Brucella*, el *Helicobacter Pylori*

Las *Rickettsias*, *Chlamydias* y *Micoplasmas* sensibles a las tetraciclinas, son inhibidas in vitro por la Demeclociclina, Doxiciclina, Minociclina, Oxitetraciclina o la Tetraciclina en concentraciones de 0.1 - 5 µg/mL.

La Minociclina es activa contra algunas bacterias incluyendo el Acetobacter, Enterobacterias y Estafilococo Aureus que son resistentes a otras tetraciclinas. La Doxiciclina es activa contra el Bacteroides Fragillis susceptible.

Las Tetraciclinas pueden ser útiles para tratar algunos protozoos con la Entamoeba Histolítica y el Plasmodium Falciparum

Resistencia Bacteriana

La resistencia a las tetraciclinas puede ser natural o adquirida. La resistencia es causada generalmente por disminución de la permeabilidad por mutación de la membrana celular o un factor de resistencia inducido por plásmidos.

Otros mecanismos de resistencia son:

- Disminución de la acumulación en la célula bacteriana
- Salida activa de antibiótico desde la bacteria
- Alteración en el sitio ribosómico de unión

Farmacocinética

La absorción de la Demeclociclina, Oxitetraciclina y la Tetraciclina es de aproximadamente del 60—80% cuando se administra por vía oral, mientras que la de la Doxiciclina es del 90 - 100%. Esta absorción ocurre principalmente en el estómago y el intestino delgado.

La leche, antiácidos, suplementos de hierro, y probablemente otras sustancias con calcio, magnesio, aluminio y hierro disminuyen considerablemente la absorción gastrointestinal de las tetraciclinas y estos deben ser consumidos varias horas antes o después de la administración de tetraciclinas.

Aunque la absorción de Doxiciclina y Minociclina pueden estar menos afectadas por estos cationes divalentes o trivalentes, es prudente evitar su administración entre 1 a 2 horas después de la ingestión de alimentos o medicamentos de interferencia. Las Tetraciclinas son absorbidas pobre y erráticamente después de la administración por vía intramuscular.

Las Tetraciclinas se distribuyen ampliamente en tejidos y fluidos corporales incluyendo: líquido pleural, secreciones bronquiales, saliva líquido ascítico, humor vítreo y acuoso y fluidos prostáticos y seminales.

Todas las tetraciclinas se distribuyen en la bilis y sufren de circulación enterohepática en varios grados. En ausencia de obstrucción biliar, las concentraciones de la droga en la bilis pueden ser 2 - 32 más altas que las plasmáticas.

La mayoría de las tetraciclinas deben evitarse en pacientes con falla renal; un aumento sustancial en los niveles séricos puede darse por disminución en la filtración renal e inducir a hepatotoxicidad.

En contraste la Doxiciclina y la Minociclina son eliminadas a través de los tractos hepatobiliar y gastrointestinal. La Doxiciclina puede ser administrada sin modificación en pacientes con falla renal. Dada la poca experiencia farmacocinética que se tiene con la Minociclina, esta debe ser evitada en presencia de falla renal. Dadas las largas vidas medias de la doxicilina y minociclina estas pueden ser administradas una o dos veces al día.

La Minociclinas y en menor grado la Doxicilina son más liposolubles que las otras tetraciclinas y por ende pueden penetrar mejor en los tejidos y fluidos corporales que las otras tetraciclinas.

Las características farmacocinéticas de las tetraciclinas se resumen en la siguiente tabla:

	Dosis Oral Absorbida (%)	Vida Media (hr)	% de Recuperación Urinaria	Unión a Proteínas
Acción corta Tetraciclina Clortetraciclina	58 77	9 8	70 60	35 65
Acción intermedia Demeclocilina	66	12	39	91
Acción larga Doxiciclina Minociclina	93 95	18 16	42 6	93 76

Usos de las Tetraciclinas

Son consideradas como drogas antimicrobianas de elección o aceptables para una amplia variedad de infecciones. En la mayoría de situaciones cualquiera de las tetraciclinas puede ser seleccionada sin tener en cuenta las ventajas antimicrobianas específicas de un agente sobre otro.

La Minociclina es la tetraciclina preferida contra los Estafilococos meticilino resistentes cuando no se considera apropiado el uso de vancomicina.

La Doxiciclina es más activa que la tetraciclina contra Streptococo Pneumoniae y puede ser un agente aceptable en el tratamiento de neumonía neumococcica, pero su uso debe ser considerado solamente cuando hay altos niveles de resistencia a la penicilina. Ciertas tetraciclinas han sido usadas en el tratamiento de condiciones presumiblemente no microbianas. Dada su inhibición sobre la hormona antidiurética la cual induce la reabsorción de agua a nivel de los túbulos renales y colectores, la Demeclociclina está indicada en el tratamiento de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Un estudio placebo control demostró un modesto beneficio de Minociclina en pacientes con artritis reumatoidea.

La doxiciclina puede tener valor en la prevención de la formación de cálculos en el tracto biliar.

Como agentes esclerosantes las tetraciclinas son utilizadas en el tratamiento de efusiones pleurales malignas o de otra etiología (pleurodesis).

En resumen, las Tetraciclinas han sido usadas en las siguientes patologías:

- Brucellosis
- Cólera
- Leptospirosis
- Infecciones por Rickettsias
- Enfermedad de Lyme
- Infecciones por chlamydia
- Granuloma inguinal, Neumonía atípica por mycoplasma, clamidia o legionella
- Acné
- Plasmodium falciparum-resistente
- Enfermedad ulceropéptica
- Bronquitis crónica
- Diarrea del viajero

- Nocardiosis

Aplicaciones Terapéuticas en Odontología:

Son útiles para el tratamiento periodontal y en infecciones mixtas.

- El fluido gingival es el que más produce intercambio, por ende, se usan fármacos que tengan una alta concentración a nivel de fluido gingival, y las tetraciclinas de 2^o generación son las que se concentran a nivel de este fluido.
- Se ha visto que inhiben metaloproteasas o las colagenasas; esta inhibición de metaloproteasas es a dosis bajas, se usa de 100 a 200 mg de doxiciclina.
- Ataca a la gran mayoría de anaerobios tanto Gram (+) y (-), cocos y bacilos anaerobios estrictos.

Reacciones Adversas y Precauciones

Aunque todas las tetraciclinas son usualmente bien toleradas, ciertos efectos adversos son importantes como la fotosensibilidad y alteración en la coloración de los dientes en formación.

Las reacciones de fotosensibilidad pueden ocurrir en pacientes que están tomando tetraciclinas, aunque este efecto puede ser menos frecuente con Doxiciclina y Minociclina.

El depósito de las tetraciclinas en los huesos resulta en alteración en la coloración de la dentición primaria y puede inhibir temporalmente el crecimiento óseo. Las tetraciclinas están contraindicadas en el embarazo y lactancia, y en niños menores de 8 años. Las Tetraciclinas pueden exacerbar la Insuficiencia renal (excepto la doxiciclina) y producir un síndrome de Fanconi. Diabetes insípida o nefrogénica puede resultar del uso de Demeclociclina.

La hepatotoxicidad, específicamente necrosis grasa, puede ocurrir en mujeres embarazadas y en pacientes con alteraciones renales, así como en pacientes que reciben altas dosis de tetraciclinas.

La ulceración esofágica ha sido reportada con el uso de Doxiciclina pero esta puede ser minimizada con la ingesta de una cantidad adecuada de líquidos cuando se administra por vía oral la tableta o la cápsula.

Ciertos efectos colaterales vestibulares, incluyendo vértigo y ataxia ocurren en asociación con el uso de Minociclina, pero el reporte de frecuencia varía ampliamente. El uso de Minociclina ha sido asociado con pigmentación de la piel y membranas mucosas. Pigmentación azul o negro azulado se observó en

10% de pacientes que consumieron Minociclina por al menos 1 año, se dio un aumento al 20% después de 4 años de uso continuo.

Los efectos secundarios hematológicos que puede producir las tetraciclinas son: disminución de la actividad de protrombina, anemia hemolítica, trombocitopenia, eosinofilia.

Otros efectos colaterales inducidos por las tetraciclinas incluyen Intolerancia gastrointestinal, diarrea y sobreinfección por hongos. Recientemente se han observado un síndrome Lupus-Like asociados al consumo de Minociclina.

El seudotumor cerebral es un efecto adverso extremadamente raro asociado al uso de tetraciclinas.

Interacción Medicamentosa

1. Quelación por cationes divalentes (menor para doxiciclina y minociclina)
2. Interfieren la acción bactericida de las penicilinas
3. Los anticonvulsivantes incrementan su metabolismo hepático
4. Incrementan el tiempo de protrombina
5. Incrementan el nitrógeno ureico en la sangre (BUN) cuando se administran con diuréticos
6. Pueden elevar los niveles de litio, teofilina y digoxina

CLORANFENICOL

Introducción y Estructura Química:

El Cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro derivado del *Streptomyces Venezuelae*, un microorganismo aislado por primera vez en 1947 de una tierra recolectada en Venezuela.

Este antibiótico contiene una porción nitrobenzeno y es un derivado del ácido dicloroacético. La fórmula estructural la encuentra a la derecha de este párrafo. Actualmente el Cloranfenicol se produce sintéticamente.

Mecanismo de Acción

El Cloranfenicol ejerce sus efectos mediante la unión irreversible a la subunidad ribosomal 50s. Esta unión impide la unión del aminoacil RNA de transferencia al receptor del ribosoma y por ende la síntesis de polipéptidos bacterianos.

El cloranfenicol también puede inhibir la síntesis proteica de las mitocondrias en las células de mamíferos, tal vez porque los ribosomas mitocondriales se parecen a los bacterianos (ambos son 70s). Esta es una de las principales causas de sus efectos secundarios.

Espectro Antibacteriano

Posee un espectro de actividad antimicrobiana bastante amplio. Es principalmente bacteriostático, aunque puede ser bactericida con ciertas especies.

El Cloranfenicol es efectivo

contra - H. Influenzae.

- N. Meningitides

- N. Gonorrhoeae

- Salmonella Tiphy

- Brucella

- Bordetella pertusis. D

Son inhibidas por este fármaco la mayoría de las bacterias anaerobias, incluyendo cocos gram positivos y especies de clostridium y bacilos gram negativos incluyendo B.

Fragilis.

Algunos cocos aerobios gram positivos incluyendo S. Pyogenes, S. Agalactiae (grupo B) y S. Neumoniae, también son sensibles a este antibiótico.

Las enterobacterias tienen sensibilidad variable al cloranfenicol:

- E. Coli (95%)
- Klebsiella (75%)
- Enterobacter (50%)
- Serratia marcescens (33%)

El cloranfenicol también es efectivo contra clamidia y micoplasma; pero la Pseudomona Aeruginosa es resistente al Cloranfenicol (inclusive a altas concentraciones)

Farmacocinética

El cloranfenicol se presenta para la administración oral en dos formas de dosificación: el fármaco activo en sí mismo y la prodroga inactiva, en esteres de Palmitato y succinato que requieren hidrólisis para liberar el principio activo.

Este fármaco se absorbe en el tracto gastrointestinal alcanzando concentraciones de 10 a 13 ug/ml en 2 a 3 horas después de la administración de 1 g de cloranfenicol. Tiene una Biodisponibilidad por vía oral de 76 a 93%.

El preparado para administración parenteral es el de succinato sódico inactivo, hidrosoluble.

El Cloranfenicol tiene una unión a proteínas del 50 al 60%.

El cloranfenicol tiene una buena liposolubilidad y se distribuye bien en los líquidos corporales y alcanza concentraciones terapéuticas en LCR, donde los valores se aproximan al 60% de los plasmáticos (rango 45 a 99%) en presencia de meningitis o sin ella. Además puede acumularse en el SNC.

Este fármaco se encuentra en la bilis, es secretado en la leche y atraviesa con rapidez la barrera placentaria. También penetra en el humor acuoso después de la inyección subconjuntival.

La principal vía de eliminación del cloranfenicol es el metabolismo hepático (90%), con la formación de glucurónido inactivo. Este metabolito, y el mismo cloranfenicol, se excretan por la orina por filtración y secreción.

Es necesario monitorear los niveles sanguíneos del Cloranfenicol, puesto que tiene un índice terapéutico estrecho y fácilmente se puede producir toxicidad. Estos niveles deben ser de:

- Adultos: 10-20 mcg/ml
- Niños: 5-10 mcg/ml

Usos

Es importante utilizar el cloranfenicol **solo** en infecciones en que sus beneficios excedan los riesgos posibles de toxicidad. Si se dispone de otros antimicrobianos igualmente eficaces y que pueden ser menos tóxicos que el cloranfenicol, estos deben preferirse.

El cloranfenicol sigue siendo un fármaco importante para tratar la fiebre tifoidea (pero no para el estado de portador crónico) y otros tipos de *salmonelosis* sistémicas, pero también son eficaces otros tratamientos más inocuos.

Este fármaco también se usa para el tratamiento empírico de meningitis bacteriana por *H. Influenzae*, *meningococo* y *estreptococo*.

Este antibiótico es muy eficaz contra casi todas las bacterias anaerobias que incluyen especies de bacteroides. Puede utilizarse en vez de Metronidazol o clindamicina en sujetos con infecciones graves por microorganismos anaerobios, originadas de focos en intestino o pelvis.

Se ha utilizado junto con la penicilina se utiliza para el tratamiento de abscesos cerebrales (sobre todo por Anaerobios).

Otras aplicaciones terapéuticas del cloranfenicol son:

- Infecciones mixtas aerobios-anaerobios
- Gangrena gaseosa
- Conjuntivitis bacteriana

Resistencia Bacteriana

La resistencia in vivo de los microorganismos gram positivos y gram negativos al cloranfenicol constituye un problema de creciente importancia.

Por lo general, la resistencia de las bacterias gram negativas está causada por un plásmido adquirido por conjugación y se debe a la presencia de una acetil transferasa específica que la inactiva.

Aunque por lo general la resistencia al cloramfenicol se debe a la acetilación del medicamento (por acetil transferasas), también se han descrito disminución de

la permeabilidad de los microorganismos (encontrada en E. Coli y pseudomonas) y mutación a la insensibilidad ribosómica.

Reacciones Adversas y Precauciones

El cloranfenicol inhibe la síntesis de proteínas de la membrana mitocondrial interna, que son sintetizadas en la mitocondria tal vez al bloquear la peptidil transferasa ribosómica; incluye las subunidades de citocromo c oxidasa, de la reductasa de ubiquinona citocromo c y la ATPasa translocadora de protones. Gran parte de la toxicidad de cloramfenicol se atribuye a estos efectos.

*** Toxicidad Hematológica**

El principal efecto adverso del cloranfenicol se manifiesta en la médula ósea. En ella, afecta el sistema hematopoyético en dos formas:

1. Por una acción tóxica que se manifiesta como anemia, trombocitopenia, reticulopenia y leucopenia reversibles. (Se produce por depresión de la medula ósea en pacientes que reciben grandes dosis, por largo tiempo o con disfunción hepática)
2. Por una respuesta idiosincrática que se manifiesta en anemia aplásica y en muchos casos culmina en pancitopenia irreversible y letal. (No está relacionada con la dosis y ocurre semanas a meses después de que el fármaco se ha suspendido)

La administración de cloranfenicol cuando hay una hepatopatía a menudo ocasiona depresión de la eritropoyesis, y este efecto es más intenso cuando se encuentra ascitis e ictericia. En promedio 33% de los enfermos de insuficiencia renal grave muestran la misma reacción.

El radical benceno nitrato del cloranfenicol causa toxicidad medular en individuos genéticamente susceptibles Se ha observado con las rutas IV, oral y tópica

*** Síndrome Gris**

Este síndrome se produce por una dosificación excesiva o niveles plasmáticos mayores a 40 mcg/ ml que inhiben el transporte mitocondrial de electrones en hígado, miocardio y músculo esquelético

Generalmente se manifiesta a los dos a nueve días después del tratamiento y se caracteriza por: Vómito, taquipnea, distensión abdominal, cianosis.

Es más común en neonatos por deficiencia de glucoroniltransferasa y menor excreción renal. En ellos se ha llamado el "SINDROME DEL NIÑO GRIS"; porque en el primer día presentan vómito, inapetencia, respiración irregular y rápida, distensión abdominal, períodos de cianosis y expulsión de heces laxas y verdosas; y en las siguientes 24 horas se tornan flácidos, su color es gris ceniciento y presentan hipotermia. En el 40% de los enfermos se produce muerte y entre quienes se recuperan, por lo general no quedan secuelas.

* Otros Efectos

- Neurológicos: Neuritis óptica y periférica (Se manifiesta con visión borrosa y parestesias digitales)
- Gastrointestinales: Náuseas, vómito, sabor desagradable e irritación perineal. - Hipersensibilidad

El cloranfenicol se elimina de la sangre mediante diálisis solo en muy poca cantidad. Se han utilizado la exanguinotransfusión y hemoperfusión con carbón vegetal activado para tratar la sobredosificación del antibiótico en lactantes.

Interacciones Medicamentosas

Inhibe de modo reversible a las enzimas del citocromo p450 microsómico en el hígado, y con ello prolonga la vida media de medicamentos que son metabolizados por dicho sistema como: dicumarol, fenilhidantoína, clorpropramida y tolbutamida. Por otra parte, algunos fármacos pueden alterar la función del cloramfenicol. La administración de fenobarbital a largo plazo o de rifampicina, a dosis altas y por corto tiempo, abrevia la vida media del antibiótico.

Bibliografía

1. Sevilla-Sánchez, Daniel, Dolors Soy-Muner, and Néstor Soler-Porcar. "Utilidad de los macrólidos como antiinflamatorios en las enfermedades respiratorias." *Archivos de Bronconeumología* 46.5 (2010): 244-254.
2. Garau, J. "Impacto de la resistencia a los macrólidos en la infección neumocócica." *ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA* 56.SUPLEMENTO 1 (2002): 55.
3. Gené, Amadeu, et al. "Aumento de la resistencia a macrólidos

mediada por metilasa en *Streptococcus pyogenes* en un hospital pediátrico de Barcelona." *Enferm Infecc Microbiol Clin* 24.1 (2006): 26-8.

4. Mella M, Sergio, et al. "Aminoglucósidos-aminociclitolos: Características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia." *Revista chilena de infectología* 21.4 (2004):

330-338.

5. Molina, José, et al. "Aminoglucósidos y polimixinas." *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 27.3 (2009): 178-188.

6. Morejón García, Moisés, Rosa Salup Díaz, and Manuel Cué Brugueras. "Actualización en tetraciclinas." *Revista Cubana de Farmacia* 37.3 (2003): 1-1.

7. Pérez-Trallero, Emilio, and Luis Iglesias. "Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol." *Enferm Infecc Microbiol Clin* 21.9 (2003): 520-9.

8. Manzano Martín, V., and M. Saldaña Valderas. "Tetraciclinas, fenicoles, lincosamidas, polimixinas, espectinomicina, fosfomicina." *Medicine* 9.58 (2006): 3776-3781.

9. Sanchez. Tetraciclinas, Cloranfenicol, Eritromicina y otros. Fármaco web.

Departamento de Ciencias Fisiológicas.

<http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/Farmacoweb.htm>

ANTIFÚNGICOS

La incidencia de las infecciones fúngicas oportunistas ha aumentado significativamente en las últimas décadas y actualmente representan un importante problema de salud para el hombre. Este incremento se ha producido principalmente por el creciente número de pacientes con tratamientos inmunosupresores por trasplante, de pacientes oncológicos, neutropénicos, enfermos que han sufrido cirugía grave (principalmente abdominal) o pacientes inmunodeprimidos por la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Existen también otros factores que contribuyen a la aparición de nuevos casos de infecciones fúngicas y hacen a los pacientes más vulnerables, como el uso de antibióticos de amplio espectro, la hospitalización prolongada, la nutrición parenteral, la edad avanzada y la diabetes.

La presentación de las infecciones fúngicas puede variar desde formas superficiales (piel y mucosas) a invasivas o diseminadas. Las últimas están asociadas a altas tasas de morbilidad y mortalidad a pesar de la disponibilidad de antifúngicos con diferentes espectros de actividad. Además, la aparición de infecciones fúngicas incrementa el coste del tratamiento del paciente, debido fundamentalmente al elevado precio de los tratamientos antifúngicos. Si a este hecho añadimos el uso masivo de antifúngicos en tratamientos empíricos y en profilaxis, utilización comprensible si se tiene en cuenta el mal pronóstico de algunas de estas infecciones, podemos esperar como resultado un incremento de cepas resistentes, empeorando el pronóstico.

○ Clasificación de infecciones producidas por hongos

(micosis): A. Superficiales:

Las micosis superficiales pueden dividirse en:

Dermatocitosis o tiñas: producidas por diversas especies de hongos:

- Epidermophyton.
- Trichophyton.
- Microsporium.

Candidiasis: producidas por varias especies del género *Candida*:

- *Candida Albicans*.

Puede aparecer en cualquier localización. Su incidencia es mayor en mucosas (orofaríngea, vaginal o rectal). Especialmente importante es la *Candida cutaneomucosa*, afecta a pacientes inmunodeprimidos o debilitados.

- **Tratamiento:**

Antimicóticos de aplicación tópica. En el caso de hongos resistentes o que afecten a uñas o pelos o haya situación de riesgo se administran fármacos por vía sistémica.

En el caso de la candida cutaneomucosa, el tratamiento se hace por vía tópica y sistémica simultáneamente.

B. Profundas: Sistémicas o diseminadas.

Ambas producidas por diferentes hongos, entre los que destacan:

- Aspergillus.
- Histoplasma.
- Blastomyces. - Coccidioides.
- Mucoroccidioides.
- Paracoccidioides.

Penetran en el organismo por vía respiratoria, se asientan en esta vía respiratoria o parénquima, se pueden diseminar por vía sanguínea a otros órganos.

- **Tratamiento:** vía sistémica.

✦ Factores que ayudan en el incremento del número de casos de infecciones producidas por hongos:

Uso creciente de fármacos inmunosupresores en el tratamiento del cáncer y también en la prevención del rechazo de los trasplantes.

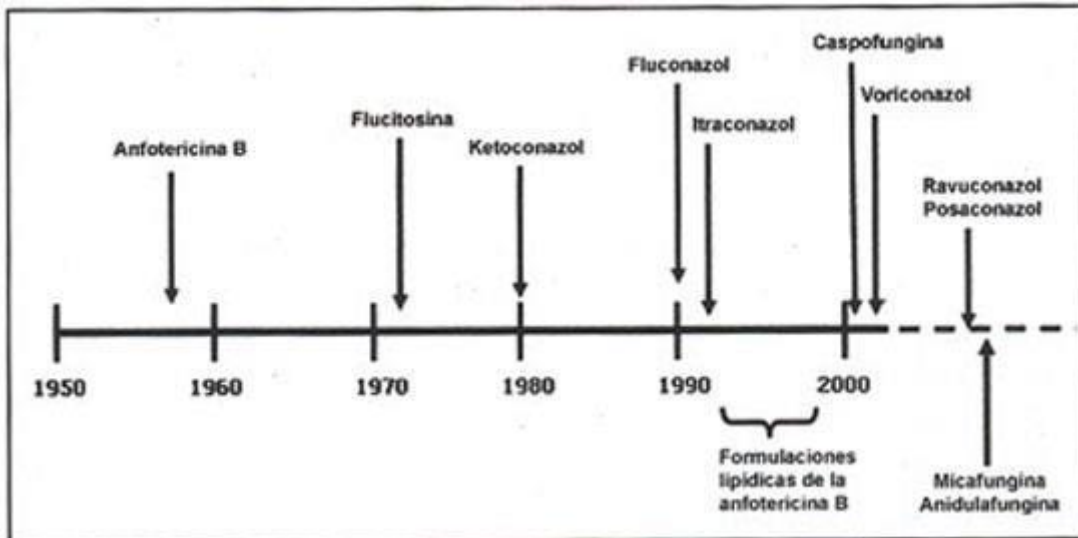
Existencia de enfermedades asociadas a un déficit inmunitario (SIDA).

Utilización no justificada de antibióticos de amplio espectro durante periodos prolongados de tiempo.

Tratamiento de las infecciones fúngicas

El número de fármacos utilizados para el tratamiento de las infecciones fúngicas es escaso en comparación con el número de antibióticos disponibles para las infecciones bacterianas. Actualmente, el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras se basa en el uso de tres familias de antifúngicos: polienos (AmB), azoles (FCZ, VCZ, ITZ posaconazol (PCZ) y

equinocandinas: caspofungina (CAS), micafungina (MCF), y anidulafungina (ANF). Durante los últimos 50 años, el descubrimiento de los diferentes antifúngicos ha sido progresivo, iniciándose con la AmB hasta llegar a las equinocandinas.



El uso clínico de los diferentes antifúngicos está limitado por diversas razones como son: (i) la resistencia intrínseca que presentan algunos hongos a uno o varios antifúngicos, (ii) el desarrollo de resistencia secundaria a los mismos, (iii) la toxicidad asociada y/o (iv) el elevado coste de algunos de ellos.

○ Clasificación de los Antifúngicos:

Antibióticos

Polienos: *anfotericina*, nistatina y natamicina

No polienos: griseofulvina

Azoles

Imidazoles: miconazol

Triazoles: ketoconazol, *itraconazol*, *fluconazol*, *voriconazol*,

posaconazol, *ravuconazol*

Tópicos: bifenazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, sulconazol, tioconazol, terconazol

Pirimidinas fluoradas

Flucitosina

Equinocandinas

Caspofungina, micafungina, anidulafungina

Alilaminas

Terbinafina y naftifina

Otros

Yoduro potásico, ciclopirox, tolnaftato

Antibiótico con actividad antifúngica. Producido por *Streptomyces nodosus*. Puede comportarse como fungostático o fungicida, dependerá de la sensibilidad del hongo y de la concentración alcanzada del fármaco en el lugar de la infección.

Polienos

El representante más conocido de este grupo de moléculas es la Anfotericina B (AmB).

Este antifúngico fue descubierto en la década de los 50 a partir de una cepa de *Streptomyces nodosus* aislada de muestras de suelo de la región del Río Orinoco en Venezuela.

La AmB fue introducida en el mercado en 1958 y su primera presentación farmacéutica fue una solución de desoxicolato de sodio de administración intravenosa. Esta formulación fue considerada el tratamiento de referencia durante muchos años por su amplio espectro de actividad. Sin embargo, la neurotoxicidad de esta presentación llevó al desarrollo de formulaciones lipídicas, también de administración intravenosa, pero con menos efectos adversos como: (i) la dispersión coloidal, (ii) el complejo lipídico y (iii) los liposomas. Las nuevas formulaciones tienen el inconveniente del alto coste por lo que su uso está muy limitado en regiones en vías de desarrollo. Actualmente, la AmB se continúa utilizando para el tratamiento de la meningoencefalitis causada por *Cryptococcus spp.* y la zigomicosis invasiva. Además, es la alternativa terapéutica para la aspergilosis, la candidiasis invasiva y otras infecciones fúngicas sistémicas. En regiones en vías de desarrollo el desoxicolato de sodio, dado el bajo coste, se utiliza también para el tratamiento de la leishmaniasis mucocutánea o visceral. La AmB es el antifúngico de primera opción en neonatos, ya que estos pacientes no tienen los riñones totalmente desarrollados por lo tanto la nefrotoxicidad es menor que en adultos.

Mecanismo de acción de anfotericina B

Aunque AmB es un fármaco que se introdujo en el mercado hace más de cinco décadas, su mecanismo de acción aún no está completamente esclarecido. El primer mecanismo descrito fue la formación de canales en la membrana plasmática tras unirse al ergosterol. También se ha propuesto que el efecto antifúngico de la AmB está causado por inducción de estrés oxidativo.

- **Formación de canales en la membrana celular:** El primer mecanismo de acción que se propuso para la AmB fue la formación de canales multiméricos en la bicapa lipídica de las células fúngicas tras la unión de varias moléculas

al ergosterol a través de sus dominios hidrofóbicos. Estos canales incrementan la permeabilidad a pequeños iones, principalmente al K^+ , lo que causa la muerte celular por depleción de cationes monovalentes, protones y pequeños solutos.

Por otro lado, existen trabajos que demuestran que la formación de canales no es estrictamente necesaria para la actividad antifúngica de la AmB. Se ha demostrado que modificaciones químicas de la AmB en residuos que se consideran necesarios para la formación de canales, no afectan la actividad antifúngica. Este hallazgo está relacionado con resultados descritos para la natamicina que es otro polieno en el que su mecanismo de acción no se relaciona con la formación de canales a pesar de su inserción en la membrana celular fúngica. Recientemente también se ha sugerido que la AmB actúa secuestrando el ergosterol de la membrana plasmática, por lo que la unión de la molécula al ergosterol puede ser suficiente para desestabilizar la membrana y producir el efecto fungicida

○ **Inducción de estrés oxidativo:** El otro mecanismo de acción propuesto para la AmB es la producción de radicales libres e inducción de daño oxidativo. Las reacciones de estrés oxidativo (ROS) se forman en las células de manera natural como subproductos de la reducción completa del oxígeno molecular a agua durante la respiración aerobia. La mitocondria es la principal fuente de ROS a nivel intracelular. La producción de ROS aumenta en respuesta a estímulos externos estresantes como las radiaciones, los antifúngicos, el ambiente intracelular en el huésped o la carencia de fuentes energéticas, entre otros. Los niveles altos de ROS pueden causar daño a componentes celulares importantes como las proteínas, los ácidos nucleicos, los lípidos, el ADN y los carbohidratos. Como otros organismos eucariotas, los hongos tienen varios sistemas enzimáticos de detoxificación de radicales libres para protegerse del efecto deletéreo de las ROS, siendo la catalasa y la superóxido dismutasa (SOD) las más importantes. Sin embargo, el mecanismo por el cual la AmB induce estrés oxidativo y su función en la actividad antifúngica no han sido explorados. Se ha descrito que AmB puede autooxidarse, actuando de forma directa como un agente prooxidante.

La anfotericina B por VO se absorbe muy poco. La vía de elección es la vía endovenosa. Destacar la frecuencia y la importancia de las reacciones adversas, son el factor limitante de su administración.

Se pueden considerar dos tipos de reacciones adversas:

De aparición inmediata: la administración EV se acompaña de escalofríos, aumento de temperatura, tembló, cefaleas, vómitos, hipotensión. Estos efectos se pueden reducir administrando previamente antitérmicos, antihistamínicos y antieméticos. Si la reacción es grave se recomienda la administración de 25 – 50 mg de hidrocortisona antes de empezar.

Relacionadas con la dosis y duración del tratamiento: durante el tratamiento en todos los pacientes se produce nefrotoxicidad, es el efecto adverso más importante, esta lesión renal suele ser reversible al suspender el tratamiento, aunque a veces se necesiten varias semanas

Otras reacciones: tromboflebitis (se previene asociando heparina), hipopotasemia, hiponatremia y acidosis.

Nunca administrar rápidamente, siempre muy lenta. Por vía EV si se administra rápidamente puede producir arritmias y parada cardiaca.

○ **Aplicaciones Terapéuticas:**

Fármaco de elección en el tratamiento de la mayor parte de las infecciones sistémicas por hongos como aspergilosis invasiva de origen pulmonar o extrapulmonar, candidiasis, criptococosis.

Constituye el tratamiento empírico de las micosis en pacientes con neutropenia grave. A la hora de su administración es necesario tener en cuenta que se puede inactivar por la luz, a pesar de esto, las soluciones no se suelen proteger porque la solución tiende a precipitar y así podemos observarla.

○ **Formas lipídicas de Anfotericina B:**

Desde la introducción de la Anfotericina B se buscaron derivados que tuvieran la misma actividad antifúngica pero sin efectos adversos.

Se han logrado:

Anfotericina B liposómica: en esta forma la Anfotericina B se encuentra incluida en liposomas (estructuras esféricas cerradas). Se ha conseguido reducir con ella la toxicidad de la Anfotericina B pero conservando su espectro antifúngico. Da la impresión de que la eficacia terapéutica es mayor

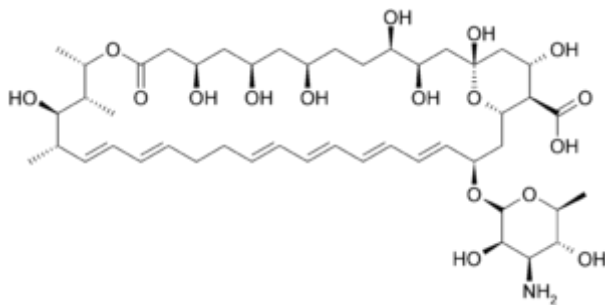
porque la Anfotericina B liposómica presenta una mayor tolerancia y nos permite administrar dosis más altas y tratamientos más prolongados. Tiene mayor difusión tisular proporcionando concentraciones más altas en la mayoría de los tejidos.

Complejo lipídico de Anfotericina B: complejo formado por concentraciones casi equimoleculares de Anfotericina B y de lípidos.

Anfotericina B en dispersión coloidal: complejo estable de Anfotericina B y sulfato de colesterol en relación 1:1 molar.

Nistatina

La nistatina es un antibiótico antifúngico del grupo de los poliénicos que se aísla de cultivos de Streptomyces noursei. Químicamente es $C_{47}H_{75}NO_{17}$ y se caracteriza por poseer una cadena cíclica de 37 átomos de carbono y un oxígeno, con tres sustituyentes metilo, un aminoazúcar (la micosamina, que es una hexosamina) y seis dobles enlaces. Estos dobles enlaces hacen a la molécula sensible a la luz, el oxígeno y las alteraciones del pH. Se mide en unidades, correspondiendo 3.000 unidades internacionales (UI) a 1 miligramo.



Farmacocinética

Su absorción en el tubo digestivo es muy mala. La administración tanto intramuscular como intravenosa origina importantes reacciones en la zona de inyección o efectos colaterales tóxicos, por lo que se desaconseja su uso. Tampoco se absorbe aplicada sobre piel o mucosas. La poca cantidad que pueda absorberse se desactiva en un 95% por el metabolismo, siendo su eliminación renal.

Mecanismo de acción

Actúa tanto como fungistático como fungicida, dependiendo de la concentración. Se fija al ergosterol de la membrana celular de los hongos, desorganizando su configuración espacial, lo que lleva a una alteración de la permeabilidad de la membrana con pérdida de aminoácidos, purinas e iones por parte del hongo, con alteración del metabolismo celular.

Indicaciones

La nistatina está indicada en infecciones cutáneas y mucosas originadas por la especie de hongo Candida albicans: candidiasis rinofaríngea, candidiasis vulvovaginal, candidiasis digestivas, etc; y las producidas por el género Cryptococcus.

Aunque en el laboratorio muestra efectividad sobre otros varios tipos de hongos que pueden afectar a la piel humana, su escasa capacidad de penetración en la piel la hace ineficaz en la práctica diaria.

También se puede usar de manera preventiva en pacientes diabéticos, con inmunodeficiencia, en tratamiento con corticoides y sobre todo en pacientes tratados con antibióticos que estén en riesgo de desarrollar una infección oportunista por hongos.

Interacciones

No se han descrito interacciones con alimentos. En la forma oral debe evitarse tomar simultáneamente otros medicamentos que formen una película sobre la mucosa intestinal o que originen un aumento en las contracciones intestinales, ya que ello llevará a que la nistatina esté menos tiempo en contacto con la mucosa y por tanto su efecto será menor.

Efectos secundarios

Las reacciones adversas a la nistatina son poco frecuentes. Sin embargo, pueden presentarse trastornos gastrointestinales como náuseas o vómitos en la

dosificación oral y eccema de contacto en las presentaciones dermatológicas (pomadas).

Griseofulvina:

Producida por varias especies de hongos, penicilium griseofulvium. Este fármaco es un antimicótico restringido para el tratamiento de dermatocitosis producidas por varias especies de trichotitum, epidermophiton, microsporum. Este fármaco carece de actividad frente a otros microorganismos.

Se centra en el tratamiento de diversas tiñas. Acción fungostática, inhibe el proceso de mitosis.

La acción de la Griseofulvina no se manifiesta por vía tópica sino por vía sistémica, muestra afinidad por las células de la piel precursoras de queratina. Se fija a estas células y cuando se desarrollan el fármaco se mantiene unido a la queratina de la piel, uñas, pelo, haciéndole por lo tanto resistencia a la acción destructora del hongo. Cuando crece nuevo tejido desplaza al tejido infectado. La curación requiere varias semanas o meses, depende de la velocidad e intercambio del tejido enfermo.

Se absorbe bien por VO, con leche y comida grasa aumenta la velocidad y cantidad absorbida, se distribuye especialmente por la piel y glándulas sudoríparas.

Microcristalinas y ultracristalina (consigue mayores niveles plasmáticos).

- **Reacciones adversas:** molestias gastrointestinales, disminuyen en presencia de comida grasa, pérdida temporal del sabor, sequedad de boca, cefalea que cede al cabo de unos días del tratamiento.
- **Aplicaciones terapéuticas:** administración VO eficaz en el tratamiento de diversos tipos de tiñas.

Azoles

Los antifúngicos azólicos o azoles son un grupo de fármacos fungistáticos sintéticos que se caracterizan por poseer un anillo imidazólico que contiene 2 o 3 nitrógenos unidos por átomos de hidrógeno. En función de esta última característica los azoles se dividen en imidazoles (ketoconazol, clotrimazol, miconazol y setaconazol) y triazoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol,

ravuconazol, posaconazol y albaconazol) respectivamente. Actúan interrumpiendo la síntesis de ergosterol a través de la inhibición de la enzima C-14- α -desmetilasa que forma parte del citocromo P450 y es la responsable de la transformación del lanosterol a ergosterol. Esta inhibición metabólica produce la acumulación de esteroides intermedios que son tóxicos para la célula fúngica, aumentan la permeabilidad de la membrana y pueden inducir la muerte del hongo o la inhibición de su crecimiento. A pesar de que los imidazoles significaron un importante avance en el tratamiento de las infecciones fúngicas, actualmente su uso se limita al tratamiento de las micosis superficiales ya que poseen un espectro de actividad bajo, escasa biodisponibilidad y la aparición de efectos secundarios. Los triazoles son moléculas que poseen el mismo mecanismo de acción que los imidazoles, pero con espectro antifúngico superior, menor toxicidad y más estables metabólicamente.

El **ketoconazol** químicamente se caracteriza por la presencia del grupo imidazol y de un grupo piperazina, siendo su fórmula molecular $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$

- **Farmacocinética:** La asimilación en el tubo digestivo es incompleta, aunque aceptable. Al ser un agente dibásico débil, requiere un medio ácido para su disolución y absorción. Tras la absorción alcanza niveles plasmáticos máximos entre una hora y dos después de la toma del fármaco junto con la comida. En plasma presenta una vida media de dos horas, aunque la eliminación es bifásica. La unión a las proteínas del plasma es del 99% (estudios "in vitro"), fundamentalmente a albúminas, siendo el paso al líquido cefalorraquídeo insignificante. Se metaboliza intensamente en el organismo, fundamentalmente por la inactivación de los grupos imidazol y piperacina gracias a las oxidasas dependientes del citocromo P450 del hígado, transformándose en metabolitos inactivos. Su escasa eliminación en forma activa por la bilis y la orina hace que no sea necesario ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal. La excreción es fundamentalmente por vía biliar, por lo que podemos encontrar los metabolitos inactivos en heces. Por vía renal se elimina un 13% aproximadamente, y de ese porcentaje tan sólo un 4% es fármaco activo. Tiene escasa capacidad para penetrar en las células epidérmicas, por lo que su aplicación tópica no conlleva absorción por parte del organismo.

- **Mecanismo de acción:** Su oxidación por parte de los sistemas enzimáticos dependientes del citocromo P450 interfiere el metabolismo del lanosterol (dificulta la 14-desmetilación) lo que lleva a una disminución del ergosterol y, de forma secundaria, a un acúmulo de esteroides anómalos (esteroides 14-alfametilados). Al ser mucho más importante el ergosterol para la pared de los hongos que para la de las células humanas, y debido a la mayor afinidad de los primeros por los azoles, se explica la acción selectiva del ketoconazol. La falta de ergosterol altera la permeabilidad de las membranas de los hongos lo que lleva a una desestructuración de los orgánulos intracelulares y de la capacidad de división. Secundariamente, el acúmulo de esteroides anómalos contribuye a la fragilidad y muerte celular. Esta situación se ve reforzada por un cierto efecto del ketoconazol sobre la síntesis de otros compuestos químicos como son los fosfolípidos y los triglicéridos. Finalmente, en algunos hongos (como es el caso de las Candidas) impiden la transformación en pseudohifas, lo que las hace más sensibles a la acción de los leucocitos del organismo.
- **Indicaciones:** Es uno de los fármacos de elección en infecciones candidiásicas con unas duraciones de tratamiento muy variables: desde cinco días en una candidiasis vaginal hasta un año en las onicomycosis candidiásicas. También se puede utilizar en infecciones por histoplasmas y blastomicetos, y en algunos casos de coccidiomycosis y paracoccidiomycosis.

Usado tópicamente presenta utilidad frente a algunos dermatofitos como *Trichophyton* spp., *Epidermophyton* spp., *Microsporum* spp. y frente a levaduras como la *Malassezia* spp. (*Pityrosporum* spp.). Esto lo hace eficaz ante la pitiriasis versicolor, la dermatitis seborreica y algunas tiñas. También existen fórmulas de Ketoconazol al 1% o 2% en presentación de champú, las cuales son utilizadas para el tratamiento y profilaxis de infecciones en las cuales la levadura (*Pityrosporum ovale*) está implicada, así como la pitiriasis versicolor (localizada), la dermatitis seborreica y la pitiriasis capitis (caspa).

Usado a altas dosis produce una supresión androgénica rápida, por lo que se emplea también como tratamiento de alguna de las complicaciones del cáncer de próstata diseminado.

- **Interacciones:** Por vía oral su necesidad de absorberse en medio ácido hace que disminuya su absorción en pacientes que toman antiácidos, por lo que la toma de estos y el ketoconazol deben diferir al menos dos horas. Otros fármacos que reducen la acidez del estómago son los antagonistas H₂ (cimetidina o ranitidina, por ejemplo) y los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, ...). Algunos autores aconsejan, en estos casos, tomar el ketoconazol junto con una bebida de cola. La implicación del citocromo P450 hepático en el metabolismo del ketoconazol hace que presente interferencia con otros medicamentos que utilizan la misma vía. Así, por ejemplo, la isoniacida, la carbamacepina, la fenitoína y la rifampicina, al aumentar la actividad enzimática hepática, disminuyen los niveles de ketoconazol en sangre. El caso contrario es el del ritonavir, que aumenta los niveles del ketoconazol en la sangre.

A su vez, el ketoconazol puede alterar el metabolismo de otros fármacos. Esto suele acarrear un aumento de los efectos secundarios de estos fármacos, por lo que en ocasiones estará contraindicada la toma conjunta y en otras habrá de hacerse bajo estricto control médico.

- **Reacciones adversas:** Siguiendo los criterios del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOSM), las reacciones adversas (RAM) por vía oral más observadas con este medicamento han sido:

- Frecuentes (>1/100, <1/10; es decir menos de una de cada 10 tratamientos, pero más de una cada 100): Náuseas, vómitos, dolor abdominal y prurito.
- Infrecuentes (>1/1.000, <1/100; es decir menos de una de cada 100 tratamientos, pero más de una cada 1.000): Dolor de cabeza, mareos, fotofobia, diarrea, dispepsia, rash, alopecia, ginecomastia.
- A nivel metabólico se aprecian elevaciones de las enzimas hepáticas y disminución de la testosterona en sangre, lo cual puede precisar seguimiento médico.

La aplicación tópica de ketoconazol puede originar eccema de contacto.

Miconazol:

Fungistático de amplio espectro por vía tópica en micosis superficiales, por vía EV en micosis profundas.

En la piel penetra, persiste durante 4 días. Por VO produce biodisponibilidad baja (15%). La vía EV es bastante tóxica, produce tromboflebitis y trombocitosis y además si se administra rápidamente, taquicardia, taquipnea y arritmia. Puede producir también alteraciones neurológicas, ansiedad, confusión y alucinaciones.

Fluconazol:

Fármaco que in Vitro ha mostrado eficacia frente a *Candida*, *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Blastomycetes*, *Cryptococcus*. Se absorbe bien por VO, presencia de alimentos o antiácidos. Se distribuye bien, alcanza concentraciones similares a las plasmáticas, LCR, saliva, esputo, etc. Se elimina por vía renal. Semivida de 30 horas.

Efectos Adversos:

Nauseas, cefalea, exantema cutáneo, diarrea, vómito.

Interacciones Farmacológicas:

Aumenta el efecto de simtron y puede aumentar las concentraciones plasmáticas, aumenta la toxicidad de la ciclosporina. También puede aumentar la fenitoína y aumentar el nivel de hipoglucemiantes orales.

Indicaciones Terapéuticas:

Para candidiasis orofaríngea, sistémica, esofágica, meningitis criptocócica.

El **fluconazol** fue aprobado para su uso en la práctica clínica en 1990. Este fármaco es soluble en agua y se puede administrar por vía intravenosa y oral en dosis de 200 - 800 mg/día. Sus excelentes propiedades farmacocinéticas y su escasa toxicidad le han convertido en un fármaco excelente para la prevención y el tratamiento de la infección por *Candida* spp., con excepción de *C. glabrata* y *C. krusei*, y *Cryptococcus* spp. Sin embargo, carece de acción contra los hongos filamentosos y se ha descrito resistencia intrínseca de *C. krusei* y de un número elevado de cepas de *C. glabrata*.

El **itraconazol** es un derivado triazólico altamente lipófilo introducido en el tratamiento de las micosis sistémicas en 1992. Presenta un amplio espectro de acción, siendo más activo que el fluconazol frente a la gran mayoría de especies de *Candida*, incluidas aquellas resistentes al fluconazol, destacando también su actividad frente a *Aspergillus* y otros hongos filamentosos. Se administra por vía oral en capsulas de 200 - 400 mg/día.

Sin embargo, sus características farmacocinéticas/farmacodinámicas son menos favorables que las del fluconazol ya que su absorción es bastante irregular.

El **voriconazol** es un triazol de segunda generación el cual deriva del fluconazol. Además de inhibir la C-14- α -desmetilasa del lanosterol también inhibe la 24-metileno dihidrolanosterol, enzima que se encuentra en pasos posteriores de la vía sintética hacia el ergosterol. Esta característica explicaría la mayor actividad del voriconazol respecto al fluconazol, además de poder atravesar la barrera hematoencefálica. Presenta muy buena actividad frente a todas las especies de *Candida*, incluidas aquellas resistentes al fluconazol. También es activo frente a la mayoría de hongos filamentosos como especies de *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Acremonium*, etc., sin embargo, los mucorales presentan una resistencia intrínseca a este fármaco. Su administración puede ser por vía oral o por vía intravenosa y se administra a dosis de 200 - 400 mg/12 h (4 - 6 mg/kg). Está indicado como tratamiento de primera elección en AI, en candidemia en pacientes no neutropénicos, en infecciones invasoras graves por *Candida* spp. resistentes al fluconazol y en infecciones graves por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp. Además, en base a la experiencia clínica algunos autores lo consideran como una opción para el tratamiento empírico inicial de CI por *Candida* spp. en pacientes con neutropenia febril.

El **posaconazol** es otro de los triazoles de segunda generación estructuralmente relacionado con el itraconazol. Tiene un espectro de acción mayor que el resto de azoles siendo muy activo tanto frente a levaduras como a la mayoría hongos filamentosos, incluidos algunos mucorales. Sin embargo, no es activo frente a las especies pertenecientes al género *Fusarium*. Además, también actúa sobre levaduras y especies de *Aspergillus* resistentes al fluconazol. Tiene una gran actividad frente a hongos dimórficos como *C. immitis*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis* y *S. schenckii*. Además, desempeña un importante papel en clínica como tratamiento profiláctico en infecciones invasoras en pacientes inmunocomprometidos y en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea. Actualmente solamente está disponible por vía oral y se administra en dosis de 800 mg/día en 4 tomas de 200 mg.

El **isavuconazol** es el último triazol aprobado en 2015 por la FDA, el cual se encuentra en fase III de ensayos clínicos y hasta el momento sólo se han encontrado efectos adversos leves. A pesar de que no aparece todavía en las guías de tratamiento se recomienda junto con el voriconazol como tratamiento de primera elección para las aspergilosis y mucormicosis. Diferentes estudios han demostrado que posee un gran espectro obteniendo resultados muy similares a los del voriconazol.

Flusitocina:

Actúa como análogo de bases pirimidínicas e interfiere en la síntesis de material genético del varón.

Actividad frente al criptococo neofomas, albicans, gérmenes que producen cromomitos (micosis granulomatosa de tejido subepidérmico). Si las lesiones son pequeñas responden bien a la Flucitosina, si las lesiones son grandes daremos Flucitosina + Anfotericina B, también la daremos en asociación con la Anfotericina B para tratar criptococosis y candidiasis. La finalidad es evitar resistencias y reducir dosis de Anfotericina B.

○ Farmacocinética:

Función renal baja, se cambia la administración en asociación con Anfotericina B que es nefrotóxica.

○ Reacciones Adversas:

Leucopenia, trombocitopenia, carácter reversible, guarda relación con la dosis y frecuentes en inmunodeprimidos.

○ Indicaciones Terapéuticas:

Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas, asociada a Anfotericina B.

○ Pautas de utilización de antifúngicos:

En odontología, pacientes portadores de prótesis, es necesario enseñar al paciente las medidas higiénicas individuales y de la prótesis. Se le debe indicar dormir sin la misma, colocando la prótesis en una solución de clorhexidina a concentración entre el 0,2 y el 2% o de hipoclorito de sodio entre el 0,5 y el 2%. Ésta última opción no es compatible con las prótesis metálicas. Los agentes antifúngicos pueden ser tópicos o sistémicos, y está demostrada la misma efectividad terapéutica para el mismo agente por ambas vías de administración en pacientes inmunocompetentes.

EQUINOCANDINAS

Las equinocandinas constituyen el grupo más reciente de antifúngicos comercializado el cual posee muy buena toxicidad selectiva que permite su utilización a dosis elevadas con pocos efectos adversos sobre los pacientes. Son lipopéptidos (hexapéptidos) semisintéticos cíclicos anfifílicos con una cadena lateral aminoacilipídica, producidos mediante síntesis química a partir de derivados sintetizados por *Glarea lazayensis*. Estos antifúngicos, actúan inhibiendo de forma no competitiva e irreversible la 1,3- β -Dglucano sintasa,

enzima responsable de la síntesis del 1,3-β-D-glucano. Este polisacárido se encuentra en la pared celular de la mayoría de hongos patógenos y es el responsable junto con la quitina de la morfología y rigidez de la pared, y por tanto de la integridad osmótica, crecimiento y división de la célula. Debido a que la glucano sintasa no se encuentra en las células mamíferas, se considera que es una buena diana de acción. Además, la pobre o nula metabolización de estos fármacos por los enzimas del sistema CYP450, explican probablemente su baja toxicidad, su excelente tolerancia y las escasas interacciones con otros antifúngicos tales como los azoles. Actualmente, existen 3 equinocandinas aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration).

Los compuestos de esta familia antifúngica se diferencian entre ellos en la cadena lateral acil-lipídica que poseen, que es la que les confiere diferentes propiedades físicoquímicas, y la que se introduce en la bicapa lipídica de la membrana celular fúngica. La caspofungina fue la primera equinocandina comercializada y deriva de una neumocandina B extraída a partir de caldos de cultivo de *Glarea lozoyensis*. En 2005 se desarrolló la micafungina a partir de un hexapéptido producido por *Coleophoma empedra* y por último la anidulafungina comercializada para su uso en 2006 y sintetizada por *A. nidulans*.

Las tres equinocandinas poseen un gran espectro antifúngico frente a especies del género *Candida* y *Aspergillus*, así como frente a hongos dimórficos como *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis*. Ejercen actividad fungicida frente a *Candida* spp., e inducen el crecimiento anormal de las hifas en *Aspergillus* spp.

Estos antifúngicos poseen características farmacocinéticas muy similares. Tienen una escasa biodisponibilidad oral y una cinética lineal tras la administración endovenosa. La degradación de las equinocandinas se lleva a cabo principalmente por el hígado por mecanismos de hidrólisis y aminoacetilación exceptuando la anidulafungina la cual es degradada por vía química. Presentan escasas interacciones con otros fármacos y una vida media prolongada lo que permite dosificaciones diarias.

FÁRMACOS ANTIVÍRICOS.

La mayoría de los antivirales que se emplean en la práctica diaria en el mundo, se han desarrollado en los últimos 30 años. Esta actividad presurosa es la consecuencia de los excelentes resultados en el diseño racional de los fármacos y su aprobación.

Los virus son agentes infecciosos sencillos que contienen en su interior un ácido desoxirribonucleico (ADN) o un ácido ribonucleico (ARN) de una o dos cadenas (que constituye el genoma) cubierto de una envoltura proteica denominada cápside, formada a su vez por unidades morfológicas llamadas capsómeras, integradas por subunidades estructurales. Al conjunto de ácido nucleico y de la cápside se le denomina nucleocápside; algunos virus tienen además una o varias envolturas adicionales de naturaleza lipoproteica, derivadas en parte de la membrana nuclear o de la membrana citoplasmática de la célula del huésped. Esta envoltura igual que la cápside contiene proteínas antigénicas.

Las capsómeras se agrupan de dos maneras: formando un poliedro regular o enrollándose alrededor de un eje longitudinal en espiral. De los virus con características de poliedro regular se dice que tienen una simetría cúbica y los que se agrupan en espiral tienen simetría helicoidal. Algunos virus presentan en la superficie prolongaciones o espículas.

Los virus son microorganismos intracelulares obligados, carentes de enzimas metabólicas, inertes en estado extracelular. Ellos dependen de los mecanismos biosintéticos de las células del huésped para su reproducción, de allí que surgieran dudas con respecto a la posibilidad de contar con agentes antivirales que tuviesen acción selectiva sin causar daños a las células tisulares. Sin embargo, estas dudas se disiparon y en la actualidad se dispone de fármacos antivirales efectivos para un número considerable de virus, sin que se produzcan daños en los tejidos.

La replicación viral pasa por varias fases y las diversas clases de antivirales actúan en cada una de ellas; los antivirales efectivos inhiben los fenómenos de replicación de los virus o inhiben de manera preferente la síntesis del ácido nucleico o proteínas del virus y no de las células hospedadoras.

También, constituyen puntos de intervención de los antivirales, algunas moléculas de las células del huésped que son necesarias para la replicación viral.

Para multiplicarse los virus deben penetrar en la célula huésped. El ácido nucleico contiene todo el material genético indispensable para la reproducción

específica del agente. A todo el procedimiento de multiplicación se le designa replicación viral. Esta comienza con la adherencia del virus a la superficie celular que depende de ciertos grupos químicos existentes en el virus, llamados receptores. La unión covalente entre las proteínas del virus y la membrana de la célula del huésped se efectúa por un procedimiento denominado pinocitosis en el cual aquél pierde su envoltura y el ácido nucleico es transcrito dentro del ARN-mensajero; este es trasladado, para formar las proteínas virales específicas y las enzimas necesarias en la biosíntesis del ADN genómico. En el caso de los virus ARN de cadena simple, el ácido nucleico es trasladado para formar una ARN-polimerasa. Algunas de las proteínas virales sintetizadas van a constituir la cápside y otras las enzimas específicas.

Las diferentes fases de replicación viral se mencionan a continuación:

- Unión de los virus a la superficie celular mediante receptores.
- Introducción a la célula huésped.
- El virus pierde la cubierta. Se produce la liberación del genoma viral.
- Se efectúa la transcripción del genoma viral, con transcripción del ARNmensajero viral y la replicación del genoma viral.
- A continuación, se efectúa la traducción de las proteínas virales que son de dos categorías: las reguladoras (fase inicial) y las estructurales (fase tardía).
- Alteraciones después de la traducción.
- Ensamblaje de componentes del virión.
- Liberación por gemación o lisis tisular.

La replicación viral puede inducir a una lesión catalítica con necrosis de la célula infectada y liberación viral, pero en otras situaciones las infecciones son latentes y los virus pueden permanecer en las células, sin lesionarlas, pero con la capacidad de reactivarse en su momento oportuno. En otras ocasiones el ácido nucleico viral se incorpora al genoma de la célula induciendo la transformación de la misma. La infección viral puede también favorecer la fusión de las membranas celulares para dar origen a las células gigantes. Casi todos los virus ADN llegan al núcleo de la célula hospedadora, sitio en el cual, el ADN del virus es transcrito en el ARN-mensajero por la polimerasa de la célula del huésped, el ARN-mensajero es traducido por el mecanismo habitual de las células de cada persona en proteínas específicas del virus.

Los fármacos antivirales solo suprimen la replicación vírica. La contención y eliminación del virus requiere la respuesta inmunitaria intacta del hospedador. A continuación, se transcribe una reseña de los principales antivirales que se emplean en la actualidad.

○ Clasificación:

ANTIVÍRICOS NO VIH:

A. Análogos de los nucleósidos:

- **Antiherpesvirus:**
 - Aciclovir.
 - Famciclovir/Penciclovir.
 - Ganciclovir. - Idoxuridina.
 - Trifluridina.
 - Valaciclovir.
 - Vidarabina.
- **Amplio Espectro:**
 - Ribavirina.

B. Aminas Tricíclicas (Adamantanos):

- Amantadina.
- Rimantadina.

C. Análogos de los pirofosfatos:

- Foscarnet.

D. Interferones:

- Alfa: alfa-2a, Alfa-2b y alfa-n3.
- Beta.
- Gamma.

ANTIVÍRICOS ANTI-VIH:

A. Inhibidores de la transcriptasa inversa:

- **Análogos nucleósidos:**
 - Abacavir.
 - Adefovir.

- Carbovir.
 - Didanosina. - Estavudina.
 - Lamivudina.
 - Zalcitabina.
- **Análogos no nucleósidos:**
 - Delavirdina.
 - Efavirenz.
 - Loverida.
 - Nevirapina.
- **Análogos no nucleótidos:**
 - Tenofovir disoproxil fumarato.

B. Inhibidores de la proteasa:

- Indinavir. - Kaletra.
- Saguinavir.
- Ritonavir.
- Nelfinavir.
- Amprenavir.

ACICLOVIR

Es un análogo núcleo-sódico de guanina acíclico, al que le falta un 3´- hidroxilo en la cadena lateral. El efecto antiviral se limita a los virus herpéticos. Su mecanismo de acción lo ejerce inhibiendo la síntesis del ADN viral. Su selectividad de actuación depende de la interacción de dos proteínas virales diferentes; la VHS timidinacinasasa y la ADN polimerasa.

Se recomiendan las siguientes dosis: herpes simple (primer episodio genital): adultos

400 mg/v.o, c/8h por 5 a 10 días. Niños 40 mg/kg/d, v.o, fraccionados en 3 o 4 dosis por 5 o 10 días. Genital recurrente: adultos 800 mg/v.o, c/12 h por dos días. Mucocutáneo en individuos inmunosuprimidos: adultos y niños 5 mg/kg/i.v. c/8 h por 7 a 14 días. Encefalitis: adultos 10 mg/kg/i.v, c/8 h por 14 a 21 días. Niños 2 años de edad: 1 500 mg/m² de superficie corporal, i.v. sin fraccionarlos c/8 h por 14 a 21 días. Menores de 2 años 45 mg/kg, i.v. fraccionado c /8 h por 14 a 21 días. Neonatal 20 mg/kg, i.v, c/8 h por 14 a 21 días.

La biodisponibilidad del aciclovir después de ingerido varía de 10 % a 30 %; la concentración plasmática es 1,6 µg/mL después de la dosis de 800 mg.

- Virus de la varicela-zoster (VVZ) Este virus puede producir infección diseminada o lesiones dermatómicas típicas. Puede ocasionar encefalitis con distribución en la rama oftálmica del nervio facial. En esta entidad (varicelazoster) se recomienda el aciclovir ya que acorta la duración de la enfermedad y en los casos de herpes-zoster, disminuye la neuralgia pos-herpética. La resistencia del VVZ al aciclovir, se debe a mutaciones en la timidina-cinasa del virus. El aciclovir se distribuye de manera amplia en líquidos corporales (líquido céfalo-raquídeo (LCR), humor acuoso, etc.). La semivida de eliminación del aciclovir del plasma es de 2,5 h. La principal excreción del fármaco es renal, muy poco se elimina en forma de metabolito. Efectos adversos. Puede producirse una neuropatía reversible, y en ocasiones se presentan temblores y convulsiones.

VALACICLOVIR

Es un profármaco de aciclovir, el cual es convertido de manera rápida en aciclovir después de su administración por vía oral. Dicha conversión es el resultado de hidrólisis enzimática. El valaciclovir se recomienda a la dosis de 1 000 mg, v.o. cada 8 horas para el herpes zoster y 1.000 mg, v.o. cada 12 h para un episodio inicial genital por virus del herpes simple y 500 mg, v.o. c/12 h o 1 000 mg v.o. c/24 h para episodios recurrentes por el virus del herpes simple. La biodisponibilidad oral relativa al aciclovir aumenta hasta el 70 % después de administrar el valaciclovir. La concentración de aciclovir es de aproximadamente 6 µg/mL después de una dosis única de 1 000 mg de valaciclovir oral. **Efectos adversos.** El más frecuente es la náusea. Se ha asociado a dosis elevadas, al síndrome hemolítico-urémico. Púrpura trombótica en pacientes inmunosuprimidos.

GANCICLOVIR – VALGANCICLOVIR

Es un análogo glucosídico-guanínico-acíclico semejante en su estructura al aciclovir. El ganciclovir tiene acción inhibitoria contra los herpesvirus pero en especial contra el citomegalovirus humano (beta) 5, miembro de la subfamilia Betaherpesvirus, de la familia Herpesviridae, que comprende cuatro genotipos principales.

El mecanismo de acción del ganciclovir es inhibiendo la síntesis del ADN viral. El fármaco se distribuye ampliamente por el organismo incluido el LCR, y está indicado en la retinitis por citomegalovirus y otras infecciones graves (colitis, esofagitis, neumonitis, etc.) especialmente en pacientes inmunosuprimidos y trasplantados de órganos sólidos y médula ósea. En el trasplante de órganos, esto es particularmente cierto cuando el receptor es seronegativo y el donante seropositivo (portador).

Dosis recomendada en: colitis, esofagitis, retinitis y neumonitis. Adultos y niños: 5 mg/kg/d, c/24 h, i.v. o 1 gr, v.o., c/8 h por 5 semanas.

Efectos adversos: exantemas, confusión, cefalea, nefrotoxicidad, neutropenia y trombocitopenia.

El valganciclovir es el profármaco éster- Lvalílico del ganciclovir. Este fármaco administrado en forma oral se reabsorbe por completo y es hidrolizado con rapidez hasta la forma de ganciclovir; la biodisponibilidad de este último se aproxima al 61 % después del empleo de valganciclovir. Los alimentos incrementan la biodisponibilidad de valganciclovir y las concentraciones. Las dosis altas de valganciclovir oral con la persona en fase posprandial, generan exposiciones al ganciclovir similares a la administración intravenosa.

Entre los efectos adversos del ganciclovir se incluye la nefrotoxicidad. El uso combinado con pentamidina puede producir hipocalcemia grave. Otros efectos adversos pueden ser convulsiones, flebitis, úlceras genitales, mielosupresión, leucopenia y trombocitopenia. El valganciclovir oral se acompaña de trastornos gastrointestinales.

CIDOFOVIR

Es análogo nucleotídico-cistidínico efectivo contra los virus herpéticos. El virus del papiloma humano (VPH), se considera del grupo Papilomavirus familia Papovaviridae y tiene genoma ADN. Existen por lo menos 70 serotipos que se han relacionado con manifestaciones específicas y más de 40 tipos infectan el aparato genital.

La dosis recomendada es de 5 mg/kg i.v. una vez a la semana durante 2 semanas como tratamiento de inducción, seguido de 5 mg/kg i.v. cada 14 días como tratamiento de mantenimiento. Se emplea principalmente para tratar la retinitis por CMV en pacientes con SIDA.

La concentración inhibitoria para infecciones por CMV, es de 0,7 mg/mL y en el caso del herpes simple (VHS) es de 33 mg/mL. El cidofovir inhibe las cepas de HSV y VVZ resistentes al aciclovir.

El cidofovir inhibe la síntesis del ADN del virus al retrasar la elongación de la cadena. El medicamento es metabolizado hasta la forma de difosfato activo por interacciones de enzimas celulares. El fármaco tiene un volumen de distribución semejante al del agua corporal total (son pequeños los niveles en el LCR). El cidofovir es eliminado por el riñón. Entre los efectos adversos del cidofovir el más importante es la nefrotoxicidad. Debe evitarse su administración en pacientes con creatinina sérica > 1,5 mg/dL, proteinuria significativa y antecedentes de haber recibido otros medicamentos nefrotóxicos. Cada dosis de cidofovir debe suministrarse con probenecid (2 g v.o. 3 h antes de la infusión y posteriormente 1 g a las 2 y 8 h después de la infusión), debe inyectarse solución hidrosalina i.v., de 1 a 2 h antes de la infusión de cidofovir, con el objetivo de reducir la nefrotoxicidad. Se necesita una vigilancia sistemática de las pruebas del laboratorio bioanalítico.

FAMCICLOVIR - PENCICLOVIR

El famciclovir es un profármaco esterdiacetílico del 6-desoxipenciclovir, un análogo nucleosídico de guanina. El fármaco no posee actividad antiviral intrínseca. El medicamento se transforma rápidamente en penciclovir por desacetilación de la cadena lateral y oxidación de un anillo purínico.

El penciclovir inhibe la síntesis del ADN viral. En células infectadas por el VHS o VVZ es fosforilado en un principio por la timidina-cinasa del virus. También se produce inhibición de la ADN-polimerasa viral.

La dosis del fármaco es de 500 mg v.o., cada 8 h para el VVZ; 250 mg v.o., para el episodio genital inicial por VHS y 125 mg v.o. cada 12 h para los episodios recurrentes de infección genital por el VHS.

Las variantes resistentes por mutaciones de la timidina-cinasa o de la ADN-polimerasa se pueden seleccionar por el pase in vitro, pero también surge la resistencia durante el uso clínico.

El penciclovir tiene una biodisponibilidad aproximada al 75 % después de la administración oral de famciclovir. Posterior a la ingestión de una dosis única de 500 mg de famciclovir, la concentración plasmática de penciclovir es de 3,3 mg/mL. Tiene una amplia distribución corporal y la eliminación del penciclovir del plasma es de unas dos horas. La expulsión del fármaco del organismo se

hace exclusivamente por el riñón. Los efectos adversos se manifiestan con cefalea, náuseas y vómitos.

FOSCARNET

Es el fosfonofarmato trisódico. Tiene acción sobre los virus herpéticos (CMV), así como en el VIH. El foscarnet inhibe la síntesis del ácido nucleico viral al actuar contra la ADNpolimerasa de los virus herpéticos (CMV) o en la retrotranscripción del VIH. La dosis recomendada para infecciones por el CMV es de 60 mg/kg, i.v. c/8 h o 90 mg/kg i.v. c/12 h durante 14 a 21 días en el tratamiento de inducción, seguido de 90 a 120 mg/kg i.v. cada 24 h en el tratamiento de mantenimiento. Para las infecciones por VHS y el VVZ la dosis aconsejada es de 40 mg/kg i.v. c/8 h.

Se recomienda en retinitis por el CMV en pacientes con SIDA y en ocasiones se emplea para la enfermedad por CMV en pacientes con trasplantes de médula ósea. También se utiliza en infecciones por VHS y VVZ resistentes al aciclovir o en las infecciones por CMV resistentes al ganciclovir; después de una dosis de 60 mg/ kg i.v la concentración plasmática es de 80 a 120 µg. Tiene una buena distribución en el vítreo y en LCR. La excreción del medicamento se efectúa por el riñón y entre los efectos adversos se debe señalar la nefrotoxicidad. Deben practicarse con regularidad exámenes de laboratorio bioanalítico que incluyen creatinina y electrolitos séricos. Es necesario administrar soluciones salinas antes y durante las infusiones de foscarnet con el objetivo de prevenir la nefrotoxicidad; también puede ocasionar tetania. El uso de foscarnet conjuntamente con pentamidina puede provocar hipocalcemia. Otros efectos adversos son convulsiones, exantema y úlceras genitales.

IDOXIURIDINA

La idoxiuridina (5-yodo-2'-desoxiadina) es un análogo timidínico yodado que inhibe la replicación in vitro de algunos virus del grupo ADN que incluyen los herpéticos (VHS, VVZ, CMV) y los poxvirus como el del molusco contagioso.

La idoxiuridina es efectiva en el tratamiento tópico de la infección ocular por el herpes simple. El fármaco inhibe la replicación viral al incorporarse al ADN del genoma. Esto trae como consecuencia mutaciones en la síntesis del ADN, errores en la formación de proteínas e inhibición de la replicación del virus. Se ha determinado una correlación directa entre la cantidad de idoxiuridina incorporado al ADN del herpes virus y la inhibición de la replicación viral.

La concentración de idoxiuridina que inhibe al VHS es de 10 mg/mL y tiene una potencia 10 veces mayor que el aciclovir. El medicamento se presenta como solución oftálmica al 0,1 % y como ungüento oftálmico al 0,5 %. De la solución oftálmica se recomienda una gota en los ojos cada hora durante el día y cada 2 horas durante la noche. El ungüento debe ser aplicado 5 veces al día, cada 4 h. Una combinación de ambas presentaciones puede ser utilizada en el tratamiento, empleando las gotas durante el día y el ungüento en la noche.

La idoxiuridina combinada con el dimetilsulfóxido se emplea en el tratamiento tópico de herpes labial, genital y zoster. La idoxiuridina puede producir reacciones tóxicas y crear resistencia. Otro problema que presenta el fármaco, es que interfiere en el ADN de la célula del huésped y los tratamientos prolongados pueden ocasionar lesiones oculares. El uso del fármaco sistémico no se recomienda porque puede producir supresión en la médula ósea.

INTERFERONES

Los interferones (IFN) son potentes citocinas que poseen actividad antiviral, inmunomoduladora y antiproliferativa. Son sintetizados por las células del huésped en respuesta a diversos inductores. Existen tres principales clases de interferones humanos, con actividad antiviral: α , β y γ .

El IFN α (alfa) y el IFN β (beta) son producidos por casi todas las células en respuesta a una infección viral y a una gran variedad de otros estímulos, incluyendo ARN bicatenario y ciertas citocinas (interleukinas IL-1 e IL-2) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) que es una citokina proinflamatoria. El factor de necrosis tumoral es una superfamilia que incluye 19 miembros y lo producen los monocitos, macrófagos, células dendríticas y células Th1 y otros tipos celulares.

La producción IFN γ está restringida a los linfocitos T y células citolíticas que reaccionan a estímulos antigénicos, mitógenos y citocinas específicas. El IFN α y el IFN β , tienen una acción antiviral y antiproliferativa, estimulan la acción citotóxica de linfocitos y macrófagos y regulan los antígenos de histocompatibilidad.

El IFN γ tiene menos actividad antiviral, pero de efectos inmuno-reguladores más potentes. Muchos virus animales son inhibidos por los interferones, si bien muchos de los virus ADN son relativamente insensibles.

Mecanismo de acción. Siguiendo a la unión de receptores específicos, los interferones activan la vía JAK-STAT y estimulan la transcripción de genes

determinados importantes para la síntesis de más de 20 proteínas, que contribuyen a la resistencia mediada en fases diferentes de la penetración del virus. Para muchos virus el principal efecto inhibitorio es la supresión de la síntesis proteica. Los interferones inducen proteínas que incluyen la 2'-5'oligoadenilato [2-5 (A)] sintetasa y una proteína-kinasa; las dos inhiben la síntesis de proteínas en la presencia de ARN de doble cadena. La proteína kinasa fosforilada de modo selectivo, inactiva una proteína que interviene en la síntesis proteínica, el factor de iniciación eucariótico 2V.

Se ha esquematizado la actividad antiviral en los siguientes puntos:

- Inhibición de la transcripción. Se activa la proteína Mx (proteína celular específica) que bloquea la síntesis del ARNm.
- Inhibición de la traducción, actividad de la metilasa, de ese modo reduce la metilación de la cubierta del ARNm. Se activan otras enzimas que actúan de una u otra forma sobre el ARNm.
- Inhibición del proceso proteínico mediante la inhibición de la glicosiltransferasa, reduciendo la glicosilación de proteínas.
- Inhibición de la maduración que inhibe la glicosiltransferasa, reduciendo de este modo la maduración de glucoproteínas.
- Inhibición de la liberación del virus.

Absorción, distribución y eliminación. Después de la administración subcutánea del

IFN la absorción es de un 80 %. El pico máximo de concentración plasmática se obtiene de 4 a 8 horas después de la administración, para retornar a niveles básicos entre 18 y 36 horas. La vida media en el plasma después de una dosis adecuada de interferón es de 3 a 8 horas. El fármaco tiene una amplia distribución en varios órganos: tracto respiratorio, cerebro (LCR), ojos, etc. La eliminación de la sangre guarda relación con la distribución en los tejidos, la captación celular y la catabolia sobre todo renal. Cerca del 30 % de la forma peg IFN α 2b es eliminado por los riñones, la forma IFN α 2a es eliminada por el hígado.

Uso terapéutico y dosis. Los interferones se emplean en las infecciones por el virus de la hepatitis B, infecciones crónicas por el virus de la hepatitis C, condiloma acuminatum, esclerosis múltiple, sarcoma de Kaposi en personas infectadas por el virus VIH. También se ha empleado en enfermedades poco

comunes que incluyen la fibrosis pulmonar idiopática, artritis reumatoidea, papilomatosis y granulomatosis crónica.

La dosis recomendada de IFN α 2a en adultos es de 5 millones de UI subcutáneas (s.c.) o intramuscular, en aplicación diaria por 4 meses o 10 millones s.c. o i.m 3 veces por semana durante 4 meses; en niños 3 millones de UI/m² se superficie corporal s.c. tres veces la primera semana, luego 6 millones UI/m² s.c. (máximo 10 millones UI/m²) por semana durante 16 a 24 semanas. Los compuestos regulados del IFN: Peg- IFN α 2a y el Peg-IFN alfa 2b (Peg = polyethylene glycol) son superiores al IFN α 2a convencional en el sentido que su administración es más cómoda una vez a la semana, facilitada por su mayor vida media y biodisponibilidad gracias a una molécula de macrogol. Se recomienda especialmente en pacientes con Ag HBe positivos.

La dosis recomendada es de 180 mg s.c una vez a la semana por 48 semanas. Con este régimen se logra normalizar las aminotransferasas en un 60 % de los pacientes y en el 20 % de los casos con Ag Hbe negativo se consigue una supresión de la carga viral. Altas dosis de IFN pueden ocasionar mielosupresión y deterioro clínico en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Los efectos antivirales y mejoría clínica se observan en aproximadamente el 50 % de los pacientes con hepatitis crónica por el virus delta. Sin embargo, las recidivas son frecuentes.

Efectos adversos. La inyección de una dosis de 2 millones de unidades de IFN condicionan un síndrome parecido a la influenza que comienza pocas horas después de la administración. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, mialgia, artralgia, náuseas, vómitos y diarrea. La tolerancia se desarrolla gradualmente en la mayoría de los pacientes. Otras reacciones son: neurotóxicas, mielosupresión, efectos cardiovasculares, desórdenes autoinmunes, alteraciones renales, alopecia, cambios en la personalidad, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia. Los peg IFN son mejor tolerados que el IFN corriente.

AMANTADINA Y RIMANTADINA

La amantadina es un agente antiviral (clorhidrato de 1-adamantanamina) y su derivado rimantadina (α -methyl-1-adamantane methylamine hydrochloride), son activos contra el virus de la influenza A e inefectivo contra los otros dos virus de la influenza B y C. Las propiedades antigénicas de dos proteínas estructurales internas relativamente estables (una nucleoproteína y la proteína de la matriz) determinan el tipo de virus. A su vez los virus de la influenza A se dividen en

subtipos según dos glicoproteínas de la superficie vírica: la hemaglutinina y la neuraminidasa. Existen 16 subtipos diferentes de hemaglutinina (H) y nueve subtipos distintos de neuraminidasa (N). Los subtipos actuales de la influenza A que circulan ampliamente entre los seres humanos son el A (H1N1) y el A (H3N2).

Tanto la amantadina como la rimantadina evitan la entrada del virus de la influenza A en la célula, al bloquear la acidificación endosómica que es necesaria para la fusión de la cubierta del virus con la membrana de la célula hospedadora. Estos medicamentos son eficaces cuando el tratamiento se inicia en las primeras 48 horas del comienzo de los síntomas y se mantiene de 7 a 10 días. Ambos fármacos pueden emplearse como profilácticos de la influenza A en individuos no inmunizados y que se han expuesto al virus.

La dosis para tratamiento tanto profiláctico como curativo en niños mayores de 10 años y adultos es de 100 mg cada 12 horas, v.o. para ambos y de 100 mg cada 24 horas para ancianos, pacientes con diálisis, hepatopatías descompensadas, etc.

La amantadina y la rimantadina tienen buena absorción después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas para la amantadina son de 0,8 mg/mL y con la rimantadina las concentraciones en el plasma son de 0,4 mg/mL. La vida media de los dos fármacos en el suero es de 12 horas. Ambos medicamentos tienen un gran volumen de distribución. Los niveles de amantadina en secreciones nasal y saliva son similares a los niveles encontrados en el suero. Las concentraciones de rimantadina en el moco nasal son 50 % más altas que las encontradas en el plasma.

Otros aspectos farmacológicos. Tanto la amantadina como la rimantadina son efectivos en el tratamiento de la influenza A; su administración es por vía oral (tabletas); el efecto de las comidas es insignificante; la biodisponibilidad > 90% en ambas; vida media en el plasma para la amantadina es de 12 a 18 horas, para rimantadina 24-36 horas; unión a las proteínas para la amantadina 67 %, rimantadina 40 %; metabolismo menor del 10 % para la amantadina y 75 % para la rimantadina; excreción renal, amantadina > 90 % sin metabolizarse, la rimantadina menos del 25 %. Este fármaco es metabolizado de manera amplia por hidroxilación, conjugación y glucoronidación antes de ser excretado por el riñón. Uso terapéutico. Ambas drogas se emplean en la profilaxia y tratamiento de las infecciones por el virus de la influenza A. Los efectos adversos más comunes de los adamantanos dependen del tubo digestivo (anorexia, náuseas,

vómitos, etc.) y del sistema nervioso central (SNC) como son: confusión mental, vértigos, agitación e insomnio. En ocasiones, altas dosis de amantadina pueden ocasionar convulsiones y coma.

OSELTAMIVIR

El oseltamivir es un inhibidor de la neuroaminidasa (glicoproteína de la superficie viral), es inocua y eficaz tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la influenza A y B. El oseltamivir es un medicamento que se administra por vía oral (cápsulas y jarabe).

La dosis del fármaco es de 75 mg v.o. c/12 horas durante 5 días. En niños 2 mg v.o. hasta 15 mg, c/12 horas por 5 días. Tiene una biodisponibilidad oral de un 80 % y el efecto de las comidas es insignificante. La vida media en el plasma es de 6 a 10 h. Se liga muy poco a las proteínas (3 %). La excreción renal es de 95 %; en los casos de profilaxia se emplea la dosis de 75 mg una vez al día. Se consideran grupos de riesgo en caso de una pandemia por el virus influenza A (H1N1): niños menores de 2 años, embarazadas, personas con afecciones pulmonares crónicas, con enfermedades metabólicas, con afecciones renales, individuos con hepatitis crónica, obesidad, enfermedades neurológicas, enfermedades cardíacas crónicas, inmunosuprimidos (SIDA). El oseltamivir puede usarse en niños de 1 año y la dosis debe ajustarse al peso corporal.

La resistencia de los virus de influenza se debe a mutaciones en las glicoproteínas: hemaglutinina y neuraminidasa. Los efectos adversos se refieren a náuseas, vómitos y dolor abdominal. El oseltamivir no es teratógeno.

RIBAVIRINA

La ribavirina es un análogo nucleosídico de purina. Se ha demostrado que la ribavirina posee un amplio espectro de actividad para virus que contienen ADN y ARN. Las concentraciones inhibitorias van de 3 a 10 mg/mL. Se considera que su mecanismo de acción se debe a alteraciones de nucleótidos celulares e inhibición del ARNmensajero viral.

Uso terapéutico. La ribavirina oral asociada con peg IFN α 2a o 2b inyectado, se considera el tratamiento habitual de la hepatitis crónica por el VHC. Con la administración de ribavirina como fármaco único durante 6 a 12 meses disminuyen las aminotransferasas en 30 % de los pacientes, pero no reduce los niveles de ARN-VHC. Se ha empleado la ribavirina por vía intravenosa en el tratamiento de la fiebre hemorrágica. Ha sido útil la administración del fármaco por vía intravenosa en las infecciones por hantavirus. Otra aplicación del

medicamento es en la fiebre de Lassa (arenavirus) con administración por vía intravenosa de 30 mg/kg de peso como dosis inicial, seguido por 15 mg/kg c/6 horas, durante 4 días y luego 8 mg/kg cada 8 horas por seis días más. Se recomienda la ribavirina en general, en todas las fiebres hemorrágicas ocasionadas por los virus del complejo Tacaribe (arenavirus).

Otras recomendaciones para el empleo de ribavirina son las infecciones por henepavirus (virus Hendra y Nipah); enfermedades febriles agudas de las vías respiratorias que incluye los virus parainfluenza 1, 2 y 3, el virus sincitial respiratorio, adenovirus, rinovirus, coronavirus y coxsakie. La ribavirina en aerosol se ha empleado en los cuadros de bronquiolitis y neumonía por el virus sincitial respiratorio (dosis 20 mg/mL). Se ha utilizado el medicamento por la vía i.v. en el tratamiento de las infecciones por influenza. Puesto que la ribavirina es insoluble en lípidos y no atraviesa la barrera hematoencefálica no tiene aplicaciones en las infecciones del SNC.

Dosis. Adultos de 75 kg de peso 1 200 mg, ambos por vía oral 1 dosis diaria por 48 semanas; niños según peso: 25 a 36 kg; 400 mg, 36 a 49 kg 600 mg, 49 a 61 kg, 800 mg (12).

Absorción, distribución y eliminación. La ribavirina es captada en forma activa por transportadores nucleosídicos que se encuentran en la zona próxima al intestino delgado; su biodisponibilidad oral es aproximadamente de un 50 %. En el plasma se acumula en forma considerable. Las concentraciones plasmáticas después de inyecciones i.v. de 1 000 y 500 mg son 24 y 17 mg/mL respectivamente. El volumen de distribución es muy amplio: 10 L/kg y su unión a las proteínas es bajo. La ribavirina se elimina a través del metabolismo hepático y excreción renal.

Efectos adversos. La ribavirina ocasiona efectos diversos cuando es utilizada en altas dosis o por tiempo prolongado. La anemia y el aumento de la bilirrubina son entre otras, las manifestaciones toxicas más importantes, las cuales son reversibles con la interrupción del tratamiento. El medicamento tiene efecto teratógeno en animales de experimentación. La ribavirina oral ocasiona exantemas, prurito, náuseas, vómitos, diarrea, insomnio y depresión. La ribavirina en aerosol puede ocasionar; irritación conjuntival, sibilancias y en ocasiones alteraciones de la función pulmonar. La administración por vía intravenosa puede producir temblones y escalofríos.

ZIDOVUDINA: Retrovir, AZT:

Primer agente antiviral que mostró efectos clínicos beneficiosos en el VIH. Se sintetiza en 1964, finalidad antineoplásica. En 1985 se comprobó efecto con el VIH. Monoterapia, luego se utiliza menos en terapia combinada. Para ejercer su acción necesita ser fosforilado e inhibe la síntesis de ADN vírico. A parecen resistencias a este fármaco, se debe a una mutación en el gen transcriptasa inversa. Generalmente se requieren varias mutaciones para crear resistencias, la aparición de resistencias se asocia a la progresión de la enfermedad, reducción de los linfocitos T D4 e incremento de la carga viral.

Con comida grasa podrían disminuir el nivel plasmático al 50 %. Atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria.

○ Efectos Adversos:

Reacciones hematológicas (anemia), macrocitosis reversible al suspender el tratamiento, leucopenia, trombopenia, aplasia medular.

Debemos realizar buenos controles hematológicos periódicos.

Miopatía asociada a tratamiento de larga duración.

Náuseas, vómitos, cefalea, malestar general.

Si se administra simultáneamente con fármacos mielotóxicos (Aciclovir) incrementa su toxicidad hematológica.

○ Indicaciones Terapéuticas:

Infecciones por VIH, se aconseja en monoterapia más análogos de nucleósidos.

Dosis utilizada 250 mg c/12 horas.

Se emplea en prevención de transmisión vertical de VIH (madre-hijo), partir del tercer mes de embarazo.

Profilaxis postexposición accidental en personal sanitario de riesgo.

QUINOLONAS:

La primera quinolona es el ácido nalidíxico, se obtiene por síntesis a partir de la cloroquina. Todos los miembros de estos grupos tienen su espectro de acción dirigido a bacilos Gram (-).

Las primeras quinolonas se han usado como antisépticos urinarios, biliares. Se sintetiza la primera quinolona con un átomo de flúor llamada flumequina, esta mejora la cinética del fármaco y aumenta la actividad terapéutica de la molécula. En 1978 se inicia la era de las quinolonas fluoradas con la síntesis de norfloxacin. Las quinolonas tienen amplio espectro frente a bacterias Gram (+) y (-), activas frente a mycobacterias. Mejoran sus propiedades farmacocinéticas, son útiles para el tratamiento de infecciones sistémicas.

○ Clasificación de las quinolonas:

- I. **Generación:** sólo se usan en infecciones urinarias. Son quinolonas de espectro reducido, son las derivadas de la naftiridina, son el ácido nalidixico y la flumequina.
- II. **Generación:** las restantes quinolonas fluoradas. Estas quinolonas tienen mayor actividad, mayor espectro antibacteriana, mayor semivida, alcanzan buenos niveles plasmáticos. Pueden ser usadas en el tratamiento extraurinarias. Destacamos el norfloxacin, gloxacin, ciprofloxacino, levofloxacino y el mosifloxacino (actividad frente a anaerobios).
- III. **Generación:** se incluyen las fluorquinolonas (bi-tri fluoradas). Incorporan al anillo carboxílico 2 o 3 átomos de flúor. Tienen mayor semivida, amplio espectro, actividad frente a bacterias Gram (+), gérmenes intracelulares y anaerobios.

○ Mecanismo de acción de las quinolonas:

El efecto de las quinolonas es bactericida. Inhiben a una enzima, ADN - girasa bacteriana, esta enzima es responsable del súper enrollamiento de la doble hélice del ADN bacteriano. Este superenrollamiento es necesario para que la estructura tridimensional del material sea correcta.

○ **Actividad Antibacteriana:**

Las de primera generación tienen un espectro antibacteriano más restringido, afectan a bacterias Gram (-) y sobre todo al grupo de las enterobacterias.

Las de segunda generación tienen un espectro más amplio, gran eficacia frente a bacilos Gram (-), enterobacteria influenzae, pseudomonas.

○ **Resistencia Bacteriana:**

Las de I Generación presentan rápidamente resistencia, esta resistencia es cruzada entre las diferentes representantes del grupo. El mal uso de las fluorquinolonas está provocando un aumento de las resistencias sobre todo en bacilos Gram (-). No parece que exista resistencia cruzada entre los componentes de ambos grupos de quinolonas

(entre las de primera y segunda generación) ni tampoco con otros antimicrobianos.

Los mecanismos de resistencia son:

Modificación del gen que codifica la enzima ADN – girasa.

Alteración en la permeabilidad de la membrana de las bacterias.

○ **Farmacocinética:**

I Generación: buena absorción, las concentraciones en plasma y en los distintos tejidos son bajas y poco duraderas. No son útiles para el tratamiento a infecciones sistémicas. Fundamentalmente se eliminan por orina como fármaco inactivado. El ácido pipemídico y el ácido nalidíxico se eliminan por metabolitos.

II Generación: buena absorción por VO, la absorción puede retrasarse por alimentos en el estómago, hay medicamentos como las sales de Al O Mg que impiden la absorción de quinolonas y es necesario separar la administración de ambos fármacos al menos 2 horas. Difusión amplia, la unión a proteínas plasmáticas es baja, concentraciones elevadas en tejidos también a nivel intracelular. Atraviesan la barrera placentaria y la hematoencefálica, son adecuadas para el tratamiento de infecciones por bacterias intracelulares. Sufren metabolismo hepático en diversa proporción, el del ácido nalidíxico es alto y el del ofloxacino es muy reducido. Algunos metabolitos tienen actividad antibacteriana, y son activos por vía renal que es por donde se eliminan.

○ **Efectos Adversos:**

La incidencia es baja. Carácter leve, las reacciones adversas desaparecen al suspender el tratamiento.

Pueden provocar:

Alteraciones gastrointestinales (diarrea) Alteraciones cutáneas (exantemas).

Alteraciones neurológicas (reacciones maníacas, compulsivas), afectan más a pacientes con alteraciones del SNC (evitar su uso).

Provocan aumento de las enzimas hepáticas, aumento de creatinina, alteraciones hematológicas en forma de trombocitopenia o leucopenia.

También se ha producido cristaluria (sobre todo con fluorquinolonas), la orina alcalina favorece esta cristaluria.

○ **Reacciones Adversas:**

No dar a menores de 17 años, las quinolonas producen artropatías, alteraciones articulares, pueden tener repercusión en el crecimiento estas alteraciones articulares mejoran si se suspende el tratamiento.

Las quinolonas están contraindicadas durante la etapa de crecimiento y embarazo.

Las fluorquinolonas en mayor o menor grado presentan riesgo de provocar fotosensibilidad, se recomienda evitar la exposición al sol durante el tratamiento.

Las fluorquinolonas sufren metabolismo hepático y pueden producir inhibición del metabolismo de la teofilina y producir toxicidad, debemos disminuir la dosis de la teofilina si se toman a la vez con las fluorquinolonas.

La administración de sales de Al y Mg pueden impedir la absorción de fluor.

○ **Indicaciones Terapéuticas:**

I Generación: indicadas en infecciones del aparato urinario sin complicaciones, las únicas usadas para infecciones urinarias son el ácido nalidíxico y el ácido pipemídico.

II Generación: indicadas para el tratamiento de enfermedades infecciosas más amplias, nivel sistémico, como son:

- Infecciones urinarias complicadas (uretritis, prostatitis).

- Infecciones respiratorias producidas por bacilos Gram (-) y microorganismos multirresistentes.
- Indicadas en infecciones digestivas u osteoarticulares.

Estos antibióticos han sido usados de manera indiscriminada y esto ha producido resistencias. Habrá que restringir su uso para el tratamiento de infecciones multirresistentes o para el tratamiento cuando otros antibióticos están contraindicados o infecciones de difícil acceso para otros antibióticos, con la finalidad de evitar la progresión de resistencias.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), organismo descentralizado del Ministerio de Salud de la Nación, ha ordenado mediante la Disposición 6290/07, que los laboratorios titulares de certificados de especialidades medicinales que contengan fluoroquinolonas de administración oral, o quinolonas como CIPROFLOXACINA, LEVOFLOXACINA, MOXIFLOXACINA y OFLOXACINA deberán actualizar sus respectivos prospectos.

Se trata de antibióticos para combatir infecciones respiratorias y urinarias. Las nuevas advertencias deberán aclarar que luego de las 48 hs. posteriores al inicio del tratamiento con cualquiera de las drogas, podrían ocurrir rupturas de tendón a nivel del hombro, de la mano y, especialmente, del Tendón de Aquiles. Cabe destacar que las rupturas de tendón también pueden ocurrir durante la terapia antibiótica o varios meses después de completarla. El riesgo se incrementa en pacientes, especialmente mayores de 65 años, que estén o hayan recibido tratamiento con Corticosteroides.

NITROIMIDAZOLES.

Son antibacterianos sintéticos con actividad inicialmente antiparasitaria (protozoarios) que se obtuvieron de la azomicina (2-nitroimidazol), de la que luego de su uso clínico en 1959, se descubrieron propiedades bactericidas ligadas a microorganismos anaerobios. En la actualidad, el metronidazol (5-nitro-imidazol), es uno de sus más importantes representantes y es considerado uno de los antibióticos más valiosos de uso humano. Los nitroimidazoles (metronidazol, ornidazol y tinidazol) son antibióticos que presentan muy buena actividad frente a bacilos gramnegativos anaerobios y espiroquetas. Sin embargo, tienen el inconveniente de carecer de actividad frente a bacterias aerobias y cocos anaerobios de la cavidad oral, motivo por el cual es recomendable que se asocie con otro antibiótico en el tratamiento de algunos procesos infecciosos de origen odontógeno, especialmente en aquéllos de carácter agudo, donde la etiología suele ser mixta. Tampoco posee actividad frente a *Actinomyces* spp. Se ha utilizado asociado entre otros a amoxicilina y espiramicina.

Los Nitroimidazoles y los Nitrofuranos son dos grupos de quimioterápicos de origen sintético que tienen efecto antibacteriano y/o antiparasitario por degradación del ADN. Ambos grupos tienen cierta similitud estructural y en ambos la reducción del grupo nitro (-NO₂) parece ser necesaria para que se produzca el efecto bactericida o parasiticida.

Metronidazol

Es la droga patrón de los 5-nitroimidazoles y con la que se tiene la mayor experiencia clínica, por lo que su farmacología será descrita en primer término.

Farmacodinamia: Mecanismo de acción. Formación de metabolitos activos: El Metronidazol y sus metabolitos hidroxilados no inducen la degradación del ADN si no son activados en la célula blanco. De acuerdo con varias evidencias experimentales, los metabolitos activos serian productos de reducción del grupo nitro del Metronidazol. Esta droga podría actuar como aceptor de electrones, esta captación de los electrones por la droga provocaría su reducción, inhibiendo tanto la liberación de H₂ como la producción de ATP. La reducción de cada molécula Metronidazol requiere 3 electrones, la estructura del metabolito activo no se conoce, pero por las características de su reactividad se supone que es un radical libre u otra molécula fuertemente electrofílica. El potencial redox del Metronidazol es de -420 mV y el potencial más bajo

obtenible en sistemas aeróbicos es de -350 mV, motivo por el cual este fármaco es activo solamente en anaerobiosis. La mayor parte de los estudios sobre su mecanismo de acción se han efectuado en bacterias y se conoce menos como se reduce en parásitos y en células tumorales en anaerobiosis, pero existen evidencias de que el Metronidazol puede reducirse en anaerobiosis sin intervención de enzimas.

Efectos sobre el ADN: El Metronidazol tiene efecto bactericida, lo que parece no ser debido a la interrupción en la producción de energía, pues al finalizar la reducción del fármaco la liberación de H_2 se reestablece y las bacterias no pierden vitalidad. Los derivados reducidos actúan sobre las moléculas de ADN produciendo hipercromaticidad, disminución de la viscosidad y del peso molecular, incremento del número de hebras simples de la molécula de ADN y, además, inhiben a la ADNasa 1 (enzima que cataliza la reparación del ADN fragmentado). El conjunto de estas evidencias señala una extensa ruptura no reparable del ADN y este parece ser el mecanismo del efecto bactericida.

Efectos sobre células tumorales anóxicas En tumores con centro necrótico (anoxia) tanto los 5-nitro como los 2-nitroimidazoles, a pesar de carecer de efecto antitumoral si se administran solos, potencian los efectos del tratamiento radiante. Este efecto no se observa en tumores que reciben un aporte adecuado de O_2 .

Espectro El espectro del Metronidazol abarca solamente las bacterias anaerobias, tanto gram (-), como gram (+), incluyendo multirresistentes como el *Bacteroides fragilis* y *Clostridium difficile*. El espectro antiparasitario incluye Amebas, Tricomonas y Giardias.

Farmacocinética: Se administra vía oral, endovenosa y por óvulos vaginales. La fracción biodisponible es del 99%, su unión a proteínas plasmáticas es baja (10%) y se elimina por biotransformación hepática con una vida media de 8 – 9 hs. la cantidad de Metronidazol sin metabolizar que se rescata en orina es menor al 10%, pero la droga se elimina por hemodiálisis. No es necesario modificar las dosis en insuficiencia renal con clearance de Creatinina > 10 ml/min, pero cuando es menor conviene disminuir la dosis debido a la acumulación de metabolitos hidroxilados (si el paciente no se hemodializa). Se encuentra concentraciones significativas en líquidos y tejidos corporales que incluyen secreciones vaginales, líquido seminal, saliva, leche materna y LCR.

Reacciones adversas Se han observado neutropenia reversible, neuropatías periféricas, trastornos digestivos (náuseas y vómitos), alergia (fiebre, rash, prurito). Los vómitos son relativamente frecuentes cuando se utiliza la vía endovenosa.

Toxicidad sobre SNC La toxicidad sobre el SNC está limitada, casi

siempre, a mareos y vértigo; pero, en raras ocasiones, pueden producirse síntomas severos que obligan a la suspensión inmediata del tratamiento: encefalopatía, convulsiones, incoordinación y ataxia. Efectos mutagénicos y carcinogénicos.

Su mecanismo de acción explica que sea mutagénico en bacterias y que den positivas las pruebas de mutagénesis utilizadas para detectar sustancias carcinogénicas. Además, se ha observado un efecto cancerígeno en dosis altas y prolongadas en animales de experimentación. Ya se mencionó su actividad sobre células tumorales humanas en anaerobiosis. Todos estos hechos apuntan hacia una potencialidad carcinogénica en humanos. Sin embargo, a pesar de estar en uso por más de 30 años, no ha sido posible detectar este efecto en humanos, aunque es difícil descartarlo.

Embriotoxicidad

En animales de experimentación se observó teratogenicidad con dosis altas de Metronidazol. No hay reportes de daño fetal en humanos y las regulaciones oficiales de diversos países son contradictorias: unas consideran al Metronidazol un fármaco de riesgo relativamente alto, otras lo ubican entre las categorías de menor riesgo (es factor B según la FDA), aunque no entre las drogas de mínimo riesgo. Ante la información contradictoria, es recomendable no administrarlo a embarazadas.

Interacciones

- Alcohol: el Metronidazol puede producir efecto disulfirámico. Su aparición puede llevar al paciente al abandono del tratamiento.
- Anticoagulantes orales: el Metronidazol es inhibidor enzimático, pero este efecto parece tener significación clínica solamente con ACO.
- Cimetidina: se ha reportado una disminución de hasta un 25% del clearance hepático de Metronidazol en individuos tratados con Cimetidina.
- Fenobarbital: la vida media del Metronidazol se acorta en pacientes tratados con Fenobarbital. Pero como dos de los metabolitos son activos, la significación clínica de esta interacción es dudosa.

Contraindicaciones y precauciones

- Hipersensibilidad. · 1 er trimestre del embarazo. Precaución en alteraciones del SNC, discrasias sanguíneas e insuficiencia hepática.

Indicaciones

- **Infecciones bacterianas por anaerobios: 500 mg. VO cada 8 hs.** o 15 mg/kg como dosis de carga y luego 7,5 mg/kg cada 6 hs. EV.

- Diarrea por *Clostridium difficile*: 500 mg. cada 8 hs. VO por 7 a 14 días. · Tricomoniasis:

2gr VO en monodosis. Tratar también a la pareja.

- Amebiasis hepática: 500 a 750 mg. cada 8 hs. VO por 5 a 10 días. · Amebiasis intestinal: 750 mg. cada 8 hs. VO por 5 a 10 días.

- Giardiasis: 250 mg. cada 8 hs. VO por 5 a 7 días.

Ornidazol y Tinidazol

Además del Metronidazol, existen otros 5-nitroimidazoles que se utilizan en terapéutica como antibacterianos o antiparasitarios. De ellos, en Argentina se dispone del Ornidazol y del Tinidazol. Se ha descrito que, con ambas drogas, se obtienen mayores niveles tisulares que con Metronidazol, lo que carece de importancia clínica pues los niveles que alcanza la droga patrón son suficientes para la terapéutica. Salvo la menor incidencia de vómitos con Ornidazol cuando se utiliza la vía endovenosa, no existe ventaja real alguna de los nuevos fármacos sobre el Metronidazol. Las propiedades farmacocinéticas del Ornidazol y del Tinidazol son similares a las del Metronidazol, salvo una vida media algo más prolongada (10 a 12 hs.).

Las dosis diarias antiparasitarias del Ornidazol y del Tinidazol son similares a las del

Metronidazol, pero el Ornidazol se administró en 1 o 2 tomas diarias y del Tinidazol en 1 sola.

La dosis de Ornidazol para el tratamiento de una infección bacteriana por anaerobios es de una dosis de carga de 15 mg/kg seguida de la mitad de la dosis cada 12 hs.

SECNIDAZOL.

Amebicida, tricomonocida y giardicida.

Farmacocinética y farmacodinamia

Amebicida antiparasitario tisular y de contacto. El secnidazol es un miembro de la familia de los 5-nitroimidazoles, muestra actividad anaeróbica in vitro similar al resto de los derivados 5-nitroimidazoles. El pico de la concentración sérica se encuentra 3 horas después de la administración de 2 g de secnidazol en la presentación de comprimidos de 500 mg.

El secnidazol se une a las proteínas plasmáticas en un 15% del total de la concentración plasmática. Su distribución por todo el organismo es rápida y alcanza altas concentraciones en los órganos y tejidos blanco.

El tiempo medio de distribución de secnidazol es de aproximadamente 10 minutos. Se absorbe bien cuando se administra por vía oral, pero no lo hace en forma rápida, lo cual le permite actuar en la luz intestinal, siendo además muy importante su acción tisular frente a amebas y giardias, en la pared intestinal y en los demás sitios del organismo en donde se presente amebiasis o giardiasis. La biodisponibilidad absoluta del secnidazol es completa. El secnidazol se metaboliza probablemente a nivel hepático, dando productos de oxidación como los derivados hidroxilos y ácidos. La vida media de eliminación es aproximadamente de 25 horas. La excreción urinaria de secnidazol no modificado supone el 50% de la dosis en 120 horas.

Contraindicaciones

Al igual que otros derivados imidazólicos, está contraindicado en discrasias sanguíneas.

Hipersensibilidad a los derivados imidazólicos.

Precauciones generales

Realizar la determinación del tiempo de protrombina y el monitoreo de la INR (International Normalized Ratio) con más frecuencia. La ingestión de bebidas alcohólicas, debe evitarse ya que ocasiona intolerancia, semejante a la producida por el disulfiram, inclusive medicamentos que contengan alcohol.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

No hay estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas, por lo que secnidazol debe ser administrado durante el embarazo cuando sea claramente necesario. Principalmente, no se debe administrar durante el primer trimestre del embarazo. No debe ser usado en mujeres lactando.

Reacciones secundarias y adversas

El secnidazol generalmente es bien tolerado, pero puede producir náusea, vómito, ardor epigástrico y mal sabor de boca.

Interacciones medicamentosas y de otro género

Potencia los efectos de los anticoagulantes (descritos para warfarina), potencializa los anticoagulantes orales e incrementa el riesgo de hemorragia por disminución del catabolismo hepático. Realizar la determinación del tiempo de protrombina y el monitoreo de la INR (International Normalized Ratio) con más frecuencia. Ajustar la dosis de anticoagulante oral durante el tratamiento con secnidazol y 8 días después de su suspensión. No debe administrarse concomitantemente con disulfiram (episodios de delirio, confusión); cuando se administra fenobarbital y secnidazol aparentemente disminuye la vida media sérica del secnidazol; en asociación con litio puede ocasionar toxicidad por litio.

La ingestión de bebidas alcohólicas debe evitarse, ya que ocasiona intolerancia, semejante a la producida por el disulfiram, inclusive medicamentos que contengan alcohol.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio

Puede interferir con las determinaciones de enzimas hepáticas en sangre, produciendo resultados anormalmente bajos. También puede interferir con el método de la hexocinasa para medir concentraciones sanguíneas de glucosa. Se ha reportado que interfiere con los ensayos para concentraciones en sangre de procainamida.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

El secnidazol puede ser usado sin riesgos mutagénico o carcinogénico. Aparentemente está libre de potencial teratogénico.

Dosis y vía de administración

Aunque el secnidazol está próximo al metronidazol desde un punto de vista estructural, no se ha considerado hasta la fecha utilizarlo en el tratamiento oral de infecciones estomatológicas en asociación con un antibiótico de la familia de los macrólidos.

Niños: Tanto para amebiasis como para giardiasis se recomienda la dosis de 30 mg/kg de peso, por vía oral, repartido en dos tomas, en un solo día de tratamiento, o bien seguir el cuadro posológico siguiente: Repartidas en dos tomas, mañana y noche.

Adultos: 1 solo día de tratamiento: 2 comprimidos por la mañana, 2 comprimidos por la noche.

-Uretritis y vaginitis causada por *Trichomonas vaginalis*:

Adultos: 2 g en una dosis antes de los alimentos.

-Amebiasis intestinal aguda, sintomática (forma histolytica):

Adultos: 2 g (dos comprimidos en la mañana y dos comprimidos en la noche).

Niños: 30 mg/kg/día, repartido en dos tomas (1 por la mañana y otra por la noche).

-Amebiasis asintomática: Misma dosis diariamente por 3 días.

-Amebiasis hepática:

Adultos: 1.5 g por día en una o más dosis por 5 días.

Niños: 30 mg/kg/día en una o más dosis por 5 días.

Nota: En la fase supurativa o hepática de la amebiasis, combinar el tratamiento de secnidazol y remover el pus o drenar el absceso.

NITROMIDAZOLES			
Mecanismo de acción	Mecanismo de resistencia	Farmacocinética	Indicaciones
Actúan por medio de la reducción del grupo nitro formando compuestos intermedios inestables y tóxicos produciendo metabolitos que dañan el ADN bacteriano por oxidación causando la muerte celular	-Altera las enzimas implicadas en la activación intracelular del fármaco que son necesarias para la producción de sus metabolitos activos	Comúnmente se administran por vía oral y parenteral absorbiéndose de manera activa en el intestino delgado, debido a esto su mayor actividad se hace por difusión sanguínea en los tejidos, se elimina principalmente por vía renal	Infecciones bacterianas por anaerobios, colitis pseudomembranosa por clostridium difficile, gastroenteritis
Contraindicaciones	Efectos adversos	Asociaciones sinérgicas	
En el embarazo, lactancia, discrasias sanguíneas, hipersensibilidad a los Nitromidazoles	Mareos, vértigo, insomnio, náuseas, vómito, sabor metálico	Se pueden asociar con Quinolonas, Clindamicina Betalactámicos	

SULFAMIDAS:

Son compuestos de síntesis. Se descubren en 1930 de una manera casual. Son los primeros fármacos antiinfecciosos. La historia de las sulfamidas, empezó con la observación del efecto curativo de un colorante (prontosil rojo), este colorante se vio que actuaba sobre las infecciones estreptocócicas del ratón porque en su metabolismo originaba una sustancia activa (la sulfanilamina) de esta derivan las sulfamidas.

Las sulfamidas derivan de la paraaminobencenosulfamina. La estructura química contiene un grupo amino y un grupo amido, es esencial para conservar la actividad antibacteriana que el grupo amino esté libre. Las sustituciones se hacen en el grupo amido, estas sustituciones no modifican la actividad

antibacteriana, sino que modifican las características farmacocinéticas de las sulfamidas.

○ **Clasificación:**

Sulfamidas NO Absorbibles: sulfadiazina Agente de acción tópica, sulfasalazina de acción intestinal.

Sulfamidas Absorbibles:

- Eliminación rápida.
- Eliminación lenta.
- Eliminación muy lenta.
- Eliminación ultralenta.

○ **Mecanismo de acción:**

La estructura química es muy similar a la del ácido paraaminobenzoico, este compuesto es precursor esencial en la síntesis del ácido fólico, este ácido lo necesitan las bacterias como cofactor en la síntesis de las purinas del ARN y ADN.

La acción de las sulfamidas es bacteriostática, actúan compitiendo con el paraaminobenzoico en el proceso de la síntesis del ácido fólico.

El paraaminobenzoico es esencial en la síntesis de las bases púricas, por lo tanto, va a ser determinante en la síntesis de ácidos nucleicos.

Las bacterias sintetizan ácido fólico a partir del ácido paraaminobenzoico, las sulfamidas bloquean a la dihidrofolato – sintetasa (enzima implicada en la síntesis del ácido fólico). La dihidrofolato – sintetasa humana es entre 50 – 1000 veces menos sensible a las sulfamidas que la enzima que lleva el mismo nombre en las bacterias.

○ **Mecanismos de Resistencia:**

Aparece con cierta rapidez, son cruzadas entre las sulfamidas, presentan diversos mecanismos de resistencia, cromosómicos y extracromosómicos. Dentro de los cromosómicos destaca la mutación cromosómica espontánea, las bacterias producen un exceso de paraaminobenzoico que antagoniza la acción de las sulfamidas. Dentro de los extracromosómicos, se transmiten por plásmidos, se manifiestan por ejemplo por la disminución de la sensibilidad enzimática a la sulfamida, por un desarrollo de vías alternativas a la síntesis del ácido fólico, o bien por una impermeabilidad de la bacteria al paso del antibiótico al interior de la célula.

Cuando hay resistencias se producen simultáneamente varios de estos mecanismos.

○ **Actividad Antibacteriana:**

Las sulfamidas presentan un espectro antibacteriano moderadamente amplio, presentan actividad frente a bacterias Gram (-) y (+), clamydias, haemofilus influenzae, mycobacterium lepre.

○ **Características Farmacocinéticas de las sulfamidas:**

Se absorben de forma rápida por VO, por otras vías la absorción es mucho menor. Se distribuyen por todo el organismo, atraviesan la barrera placentaria y la hematoencefálica (sobre todo cuando hay infección meníngea). En el LCR alcanzan entre el 30 – 70 % de las concentraciones plasmáticas.

En general se unen a la albúmina. Sufren metabolismo hepático, se eliminan por vía renal (filtración glomerular, secreción tubular o reabsorción, esta última la podemos inhibir alcalinizando la orina).

Son fármacos que presentan una mala solubilidad en orina, por esta razón tienden a producir cristaluria.

○ Reacciones Adversas:

Trastornos digestivos, náuseas, vómitos, reacciones alérgicas (sobre todo a nivel cutáneo), ocasionalmente vasculitis, reacción anafiláctica, dermatitis exfoliativa.

Pueden producir un cuadro hematológico grave como anemia hemolítica en pacientes que presentan un déficit de glucosa 6- fosfato deshidrogenasa, o anemia aplásica asociada a tratamientos de larga duración.

Alteraciones hepáticas, renales (se manifiestan por la presencia de cristales en las vías urinarias en pacientes deshidratados o aquellos que presenten alguna nefropatía previa o ancianos), puede prevenirse ingiriendo grandes cantidades de líquido y alcalinizando la orina. Con las sulfamidas más modernas estas reacciones son menos frecuentes.

Puede aparecer pigmentación marrón de la orina.

Las sulfamidas no deben administrarse en el último trimestre de embarazo, porque pueden producir hiperbilirrubinemia y desencadenar un cuadro de Kernicterus (ictericia grave del recién nacido) porque las sulfamidas compiten con la bilirrubina en su unión a la albúmina.

Este cuadro es importante en recién nacidos y prematuros, por lo tanto, no se deben utilizar sulfamidas en madres lactantes.

Pueden aparecer reacciones cruzadas entre las sulfamidas o con otros fármacos que tengan estructura similar por ejemplo algunos diuréticos.

○ Interacciones:

Las sulfamidas pueden desplazar en su unión a las proteínas, a los anticoagulantes orales, a antidiabéticos orales del tipo de la sulfonilurea.

Por otro lado, las sulfamidas pueden verse desplazadas por fármacos como la indometacina, fenilbutazona o por los salicilatos.

○ Indicaciones Terapéuticas:

Infecciones urinarias producidas por gérmenes sensibles.

Infecciones respiratorias con problemas especiales.

Infecciones de transmisión sexual.

Quemaduras infectadas.

En combinación con pirimetamina para tratar el paludismo resistente y la toxoplasmosis.

En combinación con la trimetropina para el tratamiento de neumocistis carini.

TRIMETROPRIMA:

Antibacteriano de origen sintético, presenta efecto bacteriostático. En dosis elevadas produce efectos tóxicos.

Asociado a sulfamidas, tienen efecto sinérgico.

En el caso de que lo asociamos al sulfametoxazol se denomina cotrimoxazol, si lo asociamos a la sulfadiacina se denomina cotrimacina.

COTRIMOXAZOL:

Es una asociación fija de sulfametoxazol + trimetropil en proporción 5:1, esta asociación en sangre alcanza una relación 20:1, in vitro la más eficaz.

Ambos compuestos bloquean la síntesis del ácido fólico en dos etapas diferentes y sucesivas y se consigue tener un efecto sinérgico, este efecto es máximo cuando la bacteria es sensible a los dos fármacos, para que se presente este efecto es necesario que exista sensibilidad al trimetropin.

El cotrimoxazol presenta un espectro antibacteriano amplio, tiene actividad frente a enterobacterias haemofilus, staphylococcus y streptococcus, neumocistis carini.

○ Farmacocinética:

Administrar por VO o EV. En el caso de insuficiencia renal realizar ajuste posológico, la semivida de duración normal puede durar de 9 – 13 horas, en estos pacientes puede pasar de 36 – 49 horas.

Está indicado como fármaco de primera elección en el tratamiento de las infecciones urinarias, la mayoría se originan por microorganismos de la microflora intestinal del paciente (E. Coli, streptococcus faecalis o streptococcus saprofiticus).

El cotrimoxazol es uno de los fármacos utilizados para prevenir las infecciones agudas del aparato urinario superior e inferior.

Como alternativas podemos utilizar ciprofloxacino, norfloxacino y nitrofurantoina. El cotrimoxazol está indicado en el tratamiento y prevención de la neumonía producida por neumocistis carini.

○ Efectos Adversos:

Náuseas, vómitos, glositis, exantemas.

Reacciones de hipersensibilidad.

Agranulocitosis.

Anemia aplásica.

Contraindicado en insuficiencia renal grave.

Se utiliza en infecciones por neumocistis carini en pacientes con SIDA, produciendo con mayor frecuencia erupciones cutáneas, pancitopenia, fiebre, y alteraciones en la analítica hepática y renal.

Bibliografía

1. Fica CA. Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. III parte: Anfotericina B, aspectos farmacoeconómicos y decisiones terapéuticas. *Rev. chil. infectol.* [online]. 2004; 21(4): 317-326.
2. Fekkar A, Meyer I, Brossas JY, Dannaoui E, Palous M, Uzunov M, Nguyen S, Leblond V, Mazier D, Datry A. Rapid emergence of echinocandin resistance during Candida kefyr fungemia treatment with caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2380– 2382.
3. Fisher MC, Henk DA, Briggs CJ, Brownstein JS, Madoff LC, McCraw SL, Gurr SL. Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health. *Nature* 2012; 11: 484 (7393)
4. Nasser M; Fedorowicz Z; Khoshnevisan MH; Shahiri Tabarestani M. Acyclovir for treating primary herpetic gingivostomatitis. Cochrane Database Syst Rev; (4): CD006700, 2008.
5. Pappas P, Rex J, Sobel J. Guidelines for treatment of candidiasis. *IDSA Guidelines, CID* 2004;38:161-189.

6. Espinel-Ingroff, Ana. "Mechanisms of resistance to antifungal agents: yeasts and filamentous fungi." *Revista iberoamericana de micología* 25.2 (2008): 101-106.
7. Anfotericina, B. "Antifúngicos de uso sistémico." *Enferm Infecc Microbiol Clin* 21.7 (2003): 366-80.
4. Acosta E, Flexner Ch. Antivirales. En: Goodman and Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 12a Edición. Lawrence Brunton. Mc Graw Hill. Philadelphia. 2012.p.1594-1664.
5. O.P.S. Reacciones Adversas de medicamentos antivirales. En: Tratamientos de Enfermedades Infecciosas. Organización Mundial de la Salud. 5ª edición. Washington. 2012.p.262-266.
6. Samuel C. Antiviral Actions of Interferons. *CMR* 14; 2001: 778-809.
7. Reyes H, *et al.* *Bol Venez Infectol* Vol. 27 - Nº 2, julio-diciembre 2016.
8. Pérez-Trallero, Emilio, and Luis Iglesias. "Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol." *Enferm Infecc Microbiol Clin* 21.9 (2003): 520-9.
9. Morales-León Felipe, von Plessing-Rossel Carlos, Villa-Zapata Lorenzo, Fernández-Rocca Pola, Sanhueza-Sanhueza Cindy, Bello-Toledo Helia *et al.* Evaluación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) de un esquema de administración oral de metronidazol en intervalo ampliado para el manejo de infecciones producidas por *Bacteroides fragilis*. *Rev. chil. infectol.* 2015; 32(2): 135-141.
10. Escribano, J. C., M. J. Soto, and I. Tinoco. "Sulfamidas. Cotrimoxazol. Quinolonas." *Medicine* 8.72 (2002): 3887-3896.

ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES

INTRODUCCIÓN

Desde mediados del siglo pasado, se han utilizado sustancias químicas aplicadas en la piel, con el fin de evitar las infecciones. Semmelweis (1847), introdujo la práctica del lavado de las manos con compuestos clorinados. Lister, años después, amplió el uso de soluciones fenólicas tanto en las manos como en la piel de los pacientes y en la ropa del instrumental usado. Estos conceptos basados inicialmente en la observación y posteriormente en los conceptos microbiológicos, lograron un impacto importante en la prevención de infecciones intrahospitalarias.

A pesar del amplio uso en la actualidad de los antimicrobianos, no se ha eliminado la práctica del uso de los antisépticos; al contrario, se han perfeccionado las fórmulas de aquellas sustancias químicas como el Yodo y otras más recientes como la Clorhexidina.

LOS ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES ESTÁN DESTINADOS A:

Prevenir las infecciones intra hospitalarias (IIH).

Disminuir el impacto económico de las IIH por el uso de productos de alto costo.

Prevenir efectos adversos.

LA ELIMINACIÓN DE MICROROGANISMOS DESDE UNA SUPERFICIE ANIMADA O INANIMADA PUEDEN SER POR:

Arrastre mecánico: La eliminación de los microorganismos junto con grasas naturales, suciedad y células descamativas, por medio del uso de agua, jabón y fricción.

Sustancias químicas: Por medio del uso de antisépticos y desinfectantes.

Esterilización: Por medios físicos o químicos.

ANTISEPTICOS: los productos antimicrobianos que se aplican por vía tópica a organismos con el fin de destruir los microorganismos o impedir su producción, aplicar en mucosas y heridas.

DESINFECTANTE: se emplean solo en objetos inanimados para destruir microorganismos e impedir infecciones.

El objetivo es el mismo. Los desinfectantes se pueden usar sustancias a concentraciones altas, que como antiséptico podría producir daño en los tejidos.

ESTERILIZACIÓN: destrucción completa y total de todo microorganismo. Esto tiene gran valor para evitar la propagación de las infecciones.

Las circunstancias que favorecen la aparición de las infecciones, es el crecimiento del uso de técnicas invasivas usadas como método de diagnóstico, enfermos en estado de inmunidad comprometida, las largas estancias hospitalarias. En todas ellas el seguimiento de protocolo y esterilización nos marcan diferencias entre alto y bajo índice de desinfección.

La piel y sus anejos constituyen un foco de infección, anidan muchos gérmenes y muy variados. Facilidad con que pueden penetrar en el organismo. Las medidas higiénicas y profilácticas de carácter tópico, constituyen un arma para prevenir las infecciones en multitud de situaciones clínicas.

Los Antisépticos y los Desinfectantes: deben ser germicidas, de amplio espectro, difundir a través de detritos. Actuar de manera rápida y mantenida, no alterar los objetos ni los tejidos. No todos eliminan todos los gérmenes.

Los antisépticos y desinfectantes se diferencian de los quimioterápicos en:

- La toxicidad sobre los tejidos del huésped (mucho mayor en el caso de los antisépticos y desinfectantes).
- La **especificidad** de acción: mientras los quimioterápicos son de acción específica, los desinfectantes y antisépticos son de acción inespecífica, al producir alteraciones en la permeabilidad de la membrana plásmática (efecto más frecuente), en las proteínas estructurales y en las enzimas (incluyendo aquellas que intervienen en la respiración celular).

Los antisépticos y desinfectantes se consideran de alta, mediana o baja actividad según la variedad de microorganismos que pueden afectar. Sólo son realmente importantes los antisépticos de alta actividad (afectan virus, hongos y bacterias de todo tipo incluyendo la forma esporulada).

Según el espectro antimicrobiano de antisépticos y desinfectantes se consideran:

- De alto nivel: cuando elimina los cuatro tipos de microorganismos: bacterias, hongos, virus e incluso esporas.

- De nivel intermedio: cuando no se afectan las formas esporuladas de algunos hongos o virus.
- De bajo nivel: cuando solamente afectan a las formas vegetativas de las bacterias (no ácido-alcohol resistentes) y a algunos hongos y virus.

Tratamiento con Agentes Químicos	<i>Utilización de desinfectantes de alto nivel</i>	- Glutaraldehído - Formaldehído - Peroxígenos
	<i>Utilización de desinfectantes de nivel intermedio</i>	- Clorógenos - Alcoholes - Iodóforos - Fenoles
	<i>Utilización de desinfectantes de bajo nivel</i>	- Amonios cuaternarios - Compuestos anfóteros - Compuestos mercuriales - Sales de Plata

Cinética de lisis de los microorganismos

El único criterio válido de muerte bacteriana es su pérdida irreversible de la capacidad de reproducción. Cuando una población bacteriana se expone a un agente letal o se somete a un procedimiento físico de esterilización se produce; a medida que transcurre el tiempo; una progresiva reducción del número de bacterias sobrevivientes. Es decir, el número de microorganismos viables disminuye en forma exponencial (siguiendo la cinética de orden 1). Por este motivo, debe esperarse un tiempo adecuado entre la aplicación del antiséptico y la intervención quirúrgica.

Factores que influyen sobre los procedimientos de desinfección

Carga microbiana

Los antisépticos y desinfectantes son tanto más efectivos cuanto menor es la cantidad de microorganismos. Por este motivo es imprescindible lavar bien la piel (lo ideal es con un jabón antiséptico) antes de pasar la solución antiséptica; si se coloca en cambio sobre piel sucia se pierde gran parte de su efectividad.

Materia orgánica

La presencia de restos proteicos y celulares, pus, etc, disminuyen la efectividad de la mayoría de los antisépticos y desinfectantes: como son drogas de acción inespecífica reaccionan con cualquier elemento proteico y por lo tanto disminuyen la concentración de droga libre. Por este motivo, es conveniente

eliminar el pus y todo resto orgánico que se encuentre en la superficie sobre la cual se aplicará el antiséptico.

Resistencia

A pesar de ser los antisépticos y desinfectantes drogas de acción inespecífica, se han documentado mecanismos de resistencia a ellos (por ejemplo, resistencia a la agresión oxidativa). Por otra parte, ningún antiséptico es activo sobre el 100% de los microorganismos existentes: las soluciones antisépticas suelen contaminarse si no están adecuadamente conservadas. Una pésima práctica es conservar el antiséptico en envases abiertos en las salas de cirugía o en los conos de curación, pues no es raro que los antisépticos se colonicen entonces con bacterias resistentes (por ejemplo: se ha cultivado *Pseudomona aeruginosa* en **Iodo-povidona** conservada en envases abiertos).

Sustantividad

Se denomina sustentividad a la propiedad de un antiséptico de permanecer activo en el sitio de aplicación. Se puede medir de dos maneras:

- Tiempo necesario para que la actividad del antiséptico disminuya hasta un porcentaje dado (por ejemplo: tiempo en que la actividad del antiséptico disminuye a la mitad).
- Porcentaje de la actividad antiséptica (respecto de la inicial) que se conserva luego de un tiempo dado (por ejemplo: 24 horas).

Las técnicas asépticas actuales para la zona bucal y maxilofacial se basan principalmente en la prevención de la contaminación de la herida por bacterias extrañas y especialmente virulentas. La prevención de la infección es sin duda alguna el requisito obligatorio de la práctica quirúrgica u operatoria en todo tipo de procedimientos odontológicos.

○ CLASIFICACIÓN

1. ALCOHOLES:

Precipitación de proteínas bacterianas y disolución de lípidos de membrana.

- **Etílico**

Uso tópico soluciones al 70% P/P. Es bactericida debido a que provoca una rápida coagulación de las proteínas celulares bacterianas. Tanto las bacterias Gram (+) como las Gram (-) son muy susceptibles.

- **Isopropílico.**

La concentración del 70 % es la óptima para alterar y precipitar las proteínas y reducir el tiempo superficial de las bacterias. Es incapaz de actuar frente a los

virus hidrófilos (*Echo*, *Cocksackie*). Su actividad destructiva disminuye notablemente cuando se lo diluye por debajo del 50%. La concentración óptima está en un rango entre 60 y 90%. Ambos alcoholes resecan la piel, lesionan el epitelio y provocan ardor cuando se aplican sobre heridas abiertas.

- **Actividad Antibacteriana:**

Frente a hongos y virus no tienen gran actividad. Efectivos frente virus de la hepatitis B y virus respiratorio sincitial. No son esporicidas.

Sobre la piel al 70 %, mata en 2 minutos el 90 % de las bacterias cutánea, siempre y cuando la piel esté húmeda.

Como germicida aumenta cuando previamente se lava la piel con agua y detergente, o cuando se combina con otros antisépticos. No aplicar sobre heridas, alteran tejidos, precipitación de proteínas, forman coágulos que favorecen el crecimiento bacteriano.

Para fines profilácticos, poner antes de la inyección, tiempo de aplicación muy pequeño, poca reducción de gérmenes (ritual). Se usan como rubefacientes, mediante frotamiento, limpian, lubrican y estimulan la piel de personas encamadas, retrasan las úlceras por decúbito

El Alcohol de romero, aplicación inmediata tras pequeña quemadura evita la formación de ampollas.

2. ALDEHIDOS:

a. Formaldehído: entre 2 y 8 %. Se puede usar entre 20 y 30 % con fines astringentes en exceso de sudoración. Se aplica sobre las palmas y las plantas.

b. Glutaraldehído: acción lenta, requiere altas concentraciones, pueden producir irritación de tejidos corporales. Rápido esporicida, solución acuosa al 2 % taponada con bicarbonato sódico, pH entre 7.5 y 5. Desinfecta y esteriliza material muy diverso, como material quirúrgico y endoscópico, no ataca goma ni plástico. Su actividad se pierde a las 2 semanas. Tiende a polimerizarse. Si se estabiliza en medio ácido se polimeriza más lentamente, elimina esporas en 2 minutos. Amplio espectro antiinfeccioso (virus, esporas).

3. OXIDANTES:

a. Óxido de Etileno:

Acción antimicrobiana a temperatura ambiente. Se utiliza como alternativa a la esterilización por calor de medicamentos y de instrumental médico.

Se utiliza en cámaras especiales para que el gas permanezca en contacto durante varias horas con el material.

Si se respira irrita a las vías respiratorias y el pulmón.

Nunca utilizar tópicamente en la piel por su toxicidad.

b. H₂O₂ (Agua Oxigenada):

Su acción antiséptica es escasa, se debe a un radical OH libre. Produce oxígeno cuando entra en contacto con la catalasa de la sangre o tejidos. Esta enzima cataliza la formación de agua y oxígeno a partir del peróxido de hidrógeno.

El oxígeno tiene escasa acción bactericida, con excepción de los gérmenes anaerobios, ayuda a aflojar los detritos de las heridas (desbridamiento de las heridas).

Peróxido de Hidrogeno	Agua oxigenada	Desinfección, esterilización y antiseptia, se usa en la irrigación de heridas y en su taponamiento húmedo. Como antiséptico se utiliza en combinación con el bicarbonato.	Tiene una acción oxidante a nivel membrana, se incrementa en la fase gaseosa y es a través de la formación de radicales libres.	Hongos, virus, esporas y bacterias Gram positivas.	30 segundos a 1 minuto.	<ul style="list-style-type: none"> - El oxígeno liberado del catabolismo es tóxico para las bacterias anaerobias que afectan a este tipo de heridas y ayuda a eliminar detritos celulares y tejidos desvitalizados que favorecen la infección. - Es económico - Como antiséptico previene la candidiasis, las aftas. - Antagoniza la inflamación - Sus productos de descomposición no son tóxicos y no dañan el medio ambiente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Es inactivado rápidamente por la enzima catalasa tisular (en heridas abiertas). - Es muy inestable, se descompone con la luz y al contacto con el aire y con los tejidos. - Algunas bacterias son resistentes por la posesión de catalasas y peroxidases. 	Amplio espectro	3.18 %. Para antiséptico bucal se usa a una concentración de 4 - 5 gotas por vaso de agua, más una cucharada de bicarbonato. Existe de 3 -30 % la concentración.
-----------------------	----------------	---	---	--	-------------------------	--	---	-----------------	---

4. BIGUANIDAS:

a. Clorhexidina.

Actúa rompiendo las membranas celulares. Es un antiséptico de amplio espectro. Es efectivo frente a gérmenes Gram (+). Poco eficaz frente a hongos y virus. Frente a espora, impide su germinación, pero no las mata.

Su actividad disminuye en presencia de proteínas, sangre y materia orgánica.

El alcohol incrementa la eficacia de la Clorhexidina.

Presenta una acción muy rápida. Presenta un alto índice de permanencia en la piel, se favorece el mantenimiento y duración de su actividad.

Se absorbe con gran dificultad a través de la piel.

Lo toxicidad es mínima.

Se han descrito casos de sensibilidad y fotosensibilidad.

Puede teñir los dientes cuando se utiliza de manera constante.

Si penetrara en el organismo puede provocar excitación del SNC seguido de depresión del SNC.

Existe un preparado, el Digluconato de Clorhexidina al 4 %, que se utiliza para lavado y cepillado de las manos, para limpieza preoperatoria de la piel e incluso para la preparación del campo quirúrgico.

La clorhexidina suele presentarse en dos concentraciones, al 0,12% y al 0,2%, se recomienda realizar un buche con 10ml de producto a una concentración del 0,2% y de 15ml al 0,12%. Esto es debido a la dosis total de clorhexidina, ya que 10ml al 0,2 % libera 20mg, y 15ml al 0,12% libera 18mg, observándose que los resultados con ambas formulaciones son igual de efectivos.

CLORHEXIDINA DIGLUCONATO 0,12% Gel antiséptico para uso tópico bucal. Antiséptico bucal. Antiplaca bacteriana. Antibacteriano (Gram + y Gram -) y antifúngico con acción sobre los esporos. Activo sobre los gérmenes comúnmente causales de afecciones bacterianas periodontales y bucales.

USOS Y APLICACIONES de la CLORHEXIDINA EN ORTODONCIA

La descalcificación del esmalte, las aftas orales y la inflamación gingival son complicaciones frecuentes durante los tratamientos de ortodoncia y ha sido documentado por muchos años; por lo tanto, las medidas de higiene oral deben ser precisas para el manejo de estas, durante y después del tratamiento ortodóntico. Se han investigado los efectos citotóxicos de las bandas metálicas y brackets sobre los fibroblastos gingivales de ratones contribuyendo a la formación de gingivitis, e indica también que no es posible distinguir la irritación

del tejido gingival producida por la placa bacteriana de la producida por la corrosión del metal de la aparatología ortodóntica. Es importante analizar en estos casos el antiséptico o agente a utilizar, la clorhexidina por su alta sustentividad y concentración en saliva, la cual se ha reportado ser considerable.

CLORHEXIDINA EN ENDODONCIA

La irrigación de los canales radiculares es un procedimiento esencial y determinante en los tratamientos de endodoncia. Son muchos los estudios que existen sobre la utilización de la clorhexidina comparándolo con otras soluciones químicas principalmente el hipoclorito de sodio (NaOCl). La clorhexidina en endodoncia es utilizada al 0,12% como irrigante intracanal, continuando su liberación por un período de 48 a 72 horas posterior a la instrumentación. Esto favorece la acción antibacteriana cuando es utilizado como medicamento intraconducto por el tiempo en contacto con el tejido cuando la endodoncia va a realizarse en una sola cita; sin embargo, tiene como desventaja comparándola con el hipoclorito de sodio que no disuelve el tejido orgánico.

CLORHEXIDINA EN CIRUGIA ORAL

Después de periodoncia, la especialidad que más utiliza la clorhexidina como medicamento de acción local es la cirugía oral, tanto desde el punto de vista causal como sintomático. El procedimiento más común en cirugía oral es la exodoncia, la cual se realiza en estructuras dentarias con un gran compromiso de caries donde no es posible restaurarla, en enfermedad periodontal avanzada y cuando son ordenadas por el ortodoncista dentro del plan de tratamiento a ejecutar. La osteítis alveolar es la complicación más frecuente postexodoncia, son varios los factores sistémicos o locales que influyen como factor etiológico.

CLORHEXIDINA EN IMPLANTOLOGÍA

Los implantes dentales deben estar permanentemente en una fase de mantenimiento, al igual que los dientes naturales están expuestos a la acumulación de placa bacteriana, formación de cálculos y al riesgo de desarrollar mucositis o periimplantitis, la terapia básica periodontal, la irrigación local con clorhexidina y una buena higiene en casa benefician a los pacientes con mucositis o periimplantitis. También puede ser utilizada en cirugías de periimplantitis, como sustancia irrigante para descontaminar los implantes, y

como medicamento postquirúrgico; como medicamento de acción local prequirúrgico para disminuir los contaminantes bacterianos en cirugía de colocación de implantes e injerto autógeno para relleno óseo.

CLORHEXIDINA EN PRÓTESIS

El éxito de supervivencia de las restauraciones parciales o totales, fijas o removibles está basado en una excelente higiene tanto de la cavidad oral como de las prótesis removibles, es común en nuestro medio observar la palatitis paraprotésica producto de la mala higiene y de las irregularidades y porosidades presentes en la superficie de las dentaduras de acrílico contribuyendo a incrementar la acumulación de los microorganismos. La *Cándida albicans* es el principal factor etiológico de la estomatitis en pacientes con prótesis totales, estudios reportan la presencia de *Streptococcus gordonii* y *Cándida albicans* en las dentaduras y que la excelente higiene y desinfección de estas son importantes en el manejo y la prevención de las patologías paraprotéticas. La desinfección de las prótesis dentales por inmersión en soluciones químicas inactiva los microorganismos patógenos presentes disminuyendo los efectos adversos.

CLORHEXIDINA EN PERIODONCIA

La enfermedad periodontal constituye una de las patologías más frecuentes y comunes a nivel mundial, la gingivitis se presenta en un gran porcentaje en la población adulta. La índole infecciosa de la enfermedad periodontal, el papel del biofilm en la gingivitis y periodontitis, lo esencial del control químico de la placa bacteriana dentro de su tratamiento y control hace que la periodoncia sea la rama de la odontología que presenta mayores investigaciones y reportes sobre la utilización de este antiséptico, bien investigado como agente antiplaca.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ANTISÉPTICOS UTILIZADOS EN LA CAVIDAD BUCAL

Gluconato de Clorhexidina	Gingivitis oral B, Consepsis scrub.	<ul style="list-style-type: none"> - Antiséptico - A bajas concentraciones tiene efecto bacteriostático, y a altas es bactericida. - Se usa en el tratamiento de la gingivitis y enfermedad periodontal. - Irrigante pulpar. - Desinfección de túbulos dentinarios. 	<ul style="list-style-type: none"> - Desestabiliza y penetra las membranas de las células bacterianas. - Posee gran afinidad hacia la pared celular de los microorganismos modifica sus estructuras superficiales, provoca pérdida del equilibrio osmótico y la membrana plasmática se destruye, por lo que se forman vesículas y el citoplasma se precipita. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bactericida contra gérmenes Gram positivos y Gram negativos, son susceptibles los <i>Streptococcus</i>, <i>Staphylococcus</i>, <i>Cándida albicans</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Salmonella</i> y bacterias anaeróbicas y levaduras. 	30 segundos a un minuto.	<ul style="list-style-type: none"> - Eficaz para reducir placa (55%), gingivitis (45%), se prolonga durante horas su efecto bacteriostático o al menos 4 hrs., su actividad aumenta a temperatura elevada, se adhiere al tejido. 	Sabor poco agradable, mancha los dientes por su uso prolongado, alteración del gusto, aumento de los depósitos supragingivales calcificados y descamación reversible en niños de corta edad, es tóxico para las células epiteliales y fibroblastos e inhibe la adherencia de estos últimos a la superficies de la raíz.	Amplio espectro.	0.12% 2% 4%
---------------------------	-------------------------------------	--	---	---	--------------------------	---	---	------------------	-------------------

5. COMPUESTOS CLORADOS:

El Cloro es un germicida muy poderoso ejerce su actividad antibacteriana en forma de cloro o de hipoclorito sódico, el hipoclorito sódico resulta de la hidrólisis del cloro. **a. Cloro Elemental:**

Para purificar el agua de consumo. Mata a bacterias, hongos, virus, protozoos. Presenta mayor actividad a pH más bien ácido que básico. La actividad disminuye en presencia de materia orgánica.

La cantidad de cloro que se añade al agua va a depender de acuerdo con las condiciones en que se encuentre el agua.

b. Hipoclorito Sódico:

Se usa al 5 % para desinfectar material. A un 0'5 % y pH neutro para limpiar los tejidos y las heridas de los restos necróticos.

Presenta actividad frente a bacterias, esporas, hongos, virus y protozoos

Disminuye su actividad en presencia de materia orgánica.

Odontología: Los beneficios que proporciona el hipoclorito de sodio como irrigante durante la terapia endodóntica son: efectivo para eliminar el tejido vital y no vital, con un amplio efecto antibacteriano, destruyendo bacterias, hongos, esporas y virus, es excelente lubricante y blanqueador, favoreciendo la acción de los instrumentos, posee una tensión superficial baja, vida media de almacenamiento prolongada, y es poco costoso. La desventaja es un agente irritante, citotóxico para el tejido periapical, el sabor es inaceptable por los

pacientes, y por sí solo no remueve el barro dentinario, ya que sólo actúa sobre la materia orgánica de la pulpa y la predentina.

Nombre genérico	Nombre comercial	Indicaciones y usos	Mecanismo de acción	Eficaz contra	Tiempo de acción	Ventajas	Desventajas	Tipo de nivel/espectro	Concentración de uso
Hipoclorito de Sodio	Cloralex	Desinfectante de superficies duras y par limpieza de material orgánico (incluyendo sangre), se recomienda como antiséptico al mezclarse con ácido mandélico. Se usa en tratamiento endodóntico (a nivel conducto radicular).	Su mecanismo de acción está relacionado con su potente actividad oxidante, es electronegativo y por ello oxida las uniones peptídicas desnaturalizando las proteínas.	Bacterias, virus del VIH y de la hepatitis B.	5 minutos es efectivo para conductos radiculares, 60 minutos para bacterias en estado vegetativo 90 minutos para esporas.	- Blanquea los dientes, - Actúa como lubricante de los instrumentos en el interior de los conductos. - Agente irrigador de conductos arrastra de manera mecánica los residuos de los conductos y de las superficies cortantes de los instrumentos. - Es económico, - Fácil disponibilidad.	No se recomienda utilizarlo en pulpas vitales, es abrasivo para los tejidos, corroe metales, se desactiva en presencia de materia orgánica, es inestable, es tóxico, en pH alcalino disminuye su actividad.	Amplio espectro, nivel alto.	0.5% y 1.25%

c. Clorófobos:

Son compuestos que liberan lentamente ácido hipocloroso. Tenemos el Oxicloroseno, que se puede utilizar para la desinfección de objetos inanimados.

d. Cloraminas:

Son sustancias que pueden ser amidas o aminas, son inestables en agua y liberan lentamente cloro. Tenemos el Toxicloramina, se emplea como antiséptico y esterilizante de emergencia de agua potable.

6. COMPUESTOS YODADOS:

a. Soluciones de Yodo:

- **Solución de Yodo:** 2 % de yodo y 2´45 % de INa en agua.
- **Solución de Lugol:** 5% de yodo y 10 % de IK.
- **Tintura de yodo o alcohol yodado:** 2 % de yodo y 2´4 de IK en alcohol del 70 %. La actividad germicida del yodo es muy poderosa, frente a bacterias Gram (-) y (+), frente a esporas, hongos, virus, quistes y protozoos.

Se discute la presencia de alcohol porque este aumenta la actividad germicida y la penetrabilidad.

Para otros autores que no aprueban el uso del alcohol, dicen que aumenta la acción irritante.

Presentan baja toxicidad. El yodo se emplea para la limpieza de la piel antes de la IQ.

b. Povidona Yodada:

Compuesto de yodo que pertenece al grupo de los yodóforos. La actividad termina cuando el producto se seca sobre la piel o sobre la ropa.

La povidona yodada se emplea en forma de distintos preparados y distintas concentraciones para el lavado de manos, cepillado prequirúrgico, desinfección antes de operar, limpieza de cortes, rozaduras, heridas, tratamiento de heridas antes de que se formen escaras, desinfección de catéteres o para lavados vaginales en el tratamiento de la tricomoniasis.

El inconveniente, es que puede producir dermatitis por contacto debido al uso repetido y reacciones alérgicas.

Nombre genérico	Nombre comercial	Indicaciones y usos	Mecanismo de acción	Eficaz contra	Tiempo de acción	Ventajas	Desventajas	Tipo de nivel/ espectro	Concentración de uso
Yodo povidona	Isodine bucofaringeo	<ul style="list-style-type: none"> - Se usa en soluciones acuosas y en tinturas alcohólicas. - Actúa como antiséptico y desinfectante - A concentraciones bajas actúa rápidamente como bactericida, fungicida, virucida y esporicida. 	Es desconocido (Al parecer se combina con las proteínas celulares) precipita las proteínas y oxida enzimas esenciales.	Bacterias hongos, virus esporas (para este último requiere mayor tiempo de exposición). Contra bacterias vegetativas y Micobacterias.	1-2 minutos y 15 minutos para esporas.	<ul style="list-style-type: none"> - Barato - Magnífico antiséptico de la piel - menos irritante. 	<ul style="list-style-type: none"> - Debe de ser removido después de la aplicación - Mancha y tiñe la ropa. - Puede inducir hipersensibilidad. 	Nivel alto Amplio espectro.	1% 1:20000 (es bactericida en 1 minuto.

7. FENOLES:

a. Fenol:

Puede presentar acción bacteriostática, bactericida, fungicida, pero no son esporicidas.

Poseen actividad anestésica local y debido a esta acción antipruríticas muchas veces se añade el fenol a fórmulas de aplicación tópica. En función de la concentración puede producir irritación dérmica y necrosis. Si se absorbe puede producir excitación del SNC seguida de depresión.

b. Cresol:

Mezcla de 3 isómeros metílicos del fenol. Poseen una actividad bactericida 3 veces más potente que el fenol.

c. Parabenos:

Se emplean como conservantes en preparados farmacéuticos. Presentan acción bactericida y fungicida. Suelen estar presentes en preparaciones dérmicas, son responsables de algunas dermatitis por contacto. **d. Triclosan:** Bactericida de amplio espectro, con excepción de la pseudomona aureginosa. Se utiliza en jabones antisépticos para el tratamiento de pequeñas lesiones o en el acné. Puede producir dermatitis por contacto. **e. Hexaclorofeno:** Es un bifenol, que es policlorado. Presenta actividad antes bacterias Gram (+) pero no sobre Gram (-) y esporas. Se acumula en la piel, el lavado diario da origen a un depósito que se va liberando lentamente, favorece una protección bacteriostática durante varias horas. Puede llegar a ser tóxico si penetra produciendo intoxicación de carácter neurológico (confusión, letargia, convulsiones, parada respiratoria y muerte). Puede ser teratógeno (daño fetal). Su uso ha disminuido por la aparición de otros antisépticos menos tóxicos.

8. DETERGENTES CATIÓNICOS O COMPUESTOS DE AMONIO CUATERNARIO:

Llamados también jabones. In Vitro su acción bactericida es potente. In Vivo su acción es moderada. Acción frente a Gram (+). Pueden tener actividad sobre protozoos y hongos. No son esporicidas. Su eficacia es mayor en solución alcohólica.

- Benzalconio.
- Benzetonio.
- Cetilpiridino.
- Cetrimonio.
- Decalinio.

Presentan varios inconvenientes, se han sustituido por otros antisépticos. Son menos activos. Su acción se antagoniza por otros jabones, pus o materia orgánica. Forman una película en la piel por debajo de la cual pueden germinar bacterias.

Acción lenta. Son absorbidos por la gasa que esté en contacto.

El Benzalconio diluido se puede utilizar sobre la piel intacta o sobre algunas rozaduras, sino debemos diluirlo más.

Se emplean como espermicidas, porque se añaden a los compuestos de aplicación vaginal con fines anticonceptivos.

9. COMPUESTOS METÁLICOS:

a. Derivados de Mercurio:

Son compuestos mercuriales orgánicos, presentan una débil actividad bacteriostática, esta actividad ha sido superada por otros.

Son la Merbromina y el Tiomerosal.

Si se absorben en gran cantidad pueden dar lugar a intoxicación mercúrica (intoxicación aguda con irritación digestiva, vómitos e insuficiencia renal) o a una intoxicación crónica (manifestaciones neurológicas como temblores), lesiones en la boca y riñón. **b. Derivados de Plata:**

Su acción germicida se debe a que la plata reacciona con los grupos OH de las proteínas y las desnaturaliza.

- Nitrato de Plata: se aplica tópicamente por su acción bactericida y acción astringente. En concentraciones mayores tiene acción cáustica. Precipita el cloro de los líquidos tisulares, la penetración de la plata en el organismo es muy escasa. Si se producen depósitos de plata se pueden ennegrecer con la luz, pueden teñir tejidos orgánicos y la ropa antes se utilizaba en solución de plata al 1 % para prevenir la oftalmia del recién nacido.
- Sulfadiazina Argéntica.

10. DERIVADOS DE ZINC:

Presentan acción antiséptica muy escasa. Se emplean por su acción astringente, antiprespirante y acción corrosiva. **a. Sulfato de Zinc:**

Se puede emplear en solución oftálmica para la conjuntivitis angular al 0'25 %.

Al 4 % se utiliza para preparados dérmicos (acné, impétigo). **b. Óxido de Zinc:**

Se utiliza como astringente, antiséptico en pomadas, para el tratamiento del eczema, o del impétigo.

c. Calamina:

Óxido de Zinc mezclado con óxido

férrico. **d. Piritionato de Zinc:**

Para el tratamiento de la seborrea y de la caspa.

11. QUIMIOTERÁPICOS TÓPICOS EN QUEMADURAS:

Las quemaduras infectadas constituyen un problema terapéutico porque el aporte de sangre puede verse comprometido.

Las bacterias que aparecen más frecuentemente en las quemaduras son:

- Staphylococos.
- Streptococos.
- Pseudomona Aureginosa, E. Coli.

- Cándida Albicans.

Los fármacos pueden ser: **a.**

Sulfadiazina

Argéntica:

Su acción se debe a la sulfamida y a la plata. Muy eficaz frente a gran variedad de bacterias Gram (+) y (-), pseudomonas y cándidas. Fármaco de elección para tratar quemaduras e injertos infectados y prevenir en enfermos con riesgo de infección. Se aplica en forma tópica sobre la superficie, en un grosor de 3-5 mm, previamente lavar y desbridar la herida. Presenta escasa solubilidad, permanece varias horas sobre la herida, por ello se hacen curas una vez al día.

b. Nitrofurazona.

c. Povidona Yodada.

AGENTES ANTIPLACA

CONTROL QUIMICO DE LA PLACA BACTERIANA

Durante los últimos años, los odontólogos se han interesado cada vez más en la capacidad de los enjuagues antimicrobianos de ayudar a lograr el control de la placa bacteriana que muchos pacientes eluden. Para alcanzar esta prevención y control efectivo de las caries y las enfermedades periodontales, tanto los adultos como los niños, deben desprender la placa bacteriana de todas las superficies de los dientes. Dada la dificultad de lograr niveles aceptables de control de placa con medios mecánicos tales como el uso del cepillo y el hilo dental, el empleo de los enjuagues bucales es atractivo tanto para los pacientes como para los profesionales.

Se han desarrollado numerosos métodos de aplicación tópica de antimicrobianos dirigidos al control de la placa supragingival e infragingival.

Para el control de la placa supragingival se han incluido agentes antimicrobianos en dentífricos, geles barnices, colutorios, reservorios de aplicación local, chicles y soluciones para irrigación supragingival.

Para el control de la placa subgingival se han desarrollado varios vehículos y agentes antimicrobianos tales como los sistemas de irrigación con soluciones y geles, polímeros reabsorbibles, fibras de polipropileno y fibras de celulosa.

Propiedades de un agente antimicrobiano

Hasta el momento no se ha encontrado el agente antiplaca ideal pero muchos productos reúnen algunos de los siguientes requisitos:

- Poseen cierto grado de especificidad o selectividad sobre los microorganismos potencialmente patógenos.
- Penetran en la placa y quedan retenidos en el ambiente oral durante largos períodos:
penetración y sustentividad.
- Son bactericidas para evitar fenómenos de resistencia.
- En caso de ingestión se inactivan en el tubo digestivo para no alterar la microflora normal.
- No tienen efectos tóxicos, alérgicos ni irritantes para el huésped.
- Tienen un sabor aceptable por sí mismos o bien por una combinación con otros agentes.
- Su costo es bajo y su obtención resulta fácil.

Antimicrobianos locales sobre placa supragingival

Bisbiguanidas: Clorhexidina

Esta droga es la más probada y ha demostrado efectividad sobre la placa supragingival. El digluconato de clorhexidina es una sal muy soluble en agua con afinidad por las proteínas ácidas presentes en la película adquirida, la placa, el cálculo, las bacterias y la mucosa bucal. En bajas concentraciones tiene efecto bacteriostático, en altas dosis el efecto es bactericida.

Este agente bloquea los grupos ácidos de las glucoproteínas salivales, reduciendo la adsorción a la hidroxiapatita y la formación de película adquirida, compite con el calcio y disminuye la adherencia bacteriana por fuerzas electrostáticas, impiden que se adhieran a la hidroxiapatita y así interfieren en el desarrollo y producción de ácidos por parte de la placa dental.

Los períodos cortos de aplicación reducen en número de bacterias en la saliva entre un

50 y 90 %. El máximo de reducción ocurre alrededor del día 5. Sin embargo, la propiedad más importante de la clorhexidina es su capacidad para dispersar o eliminar las acumulaciones de microorganismos ya establecidos.

Se puede administrar en forma de gel o dentro de chicles, pastas y polímeros de liberación lenta, así como en barnices y enjuagues bucales o en irrigación

supragingival. Sólo posee acción tópica porque no puede atravesar el epitelio oral. En los casos de deglución accidental la absorción es escasa y por lo tanto termina excretándose por las heces sin provocar toxicidad sistémica.

Este agente presenta sustentividad con retención y liberación lenta y se registran concentraciones bacteriostáticas en saliva unas horas después de realizada la aplicación.

Se ha demostrado que clorhexidina tiñe los dientes, los tejidos blandos (principalmente la lengua) y las restauraciones de la boca, efectos que se relacionan en forma directa con la concentración, la forma de aplicación y los hábitos dietéticos del paciente. Las pigmentaciones, que son de color marrón amarillento pueden eliminarse con facilidad con pasta de pulir. Otras desventajas consisten en que con el tiempo dificulta la percepción de lo dulce y tiene sabor desagradable.

Ha resultado beneficiosa para:

- Reducir el dolor, la inflamación y la infección postcirugía periodontal.
- Controlar infecciones periodontales en pacientes con deficiencias mentales o con problemas de destreza manual.
- Prevenir el agrandamiento gingival por fenitoína.

La ADA y la FDA han aceptado la clorhexidina (0,12 %) en una base alcohólica al 11,6 % a un pH de 5,5, bajo receta, para permitir la supervisión del profesional. La reducción de la placa es de un 50 o 55 % y la reducción de la gingivitis de un 45 %.

Derivados pirimidínicos: Hexetidina

Las propiedades antibacterianas y antifúngicas de esta droga son mayores a medida que aumenta su concentración, no obstante, aparte de que no es más efectiva que la clorhexidina, en dosis elevada también incrementa la aparición de lesiones descamativas. Se encuentra dentro del grupo de las bisguanidas. Su nombre químico es 5-amino-1,3-bis (2-etilhexil) hexahidro-5-metilpirimidina. Su peso molecular es de 339,6. Es un antiséptico bactericida y fungicida. Se utiliza como colutorio al 0,10% para infecciones de cavidad oral. Tiene moderada actividad antiplaca y antimicrobiana, pero es de efecto reducido en gingivitis cuando se compara con clorhexidina. Posee una sustentividad mayor que cloruro de

cetilpiridinium pero menor que clorhexidina. Su actividad antimicrobiana puede aumentar combinándola con iones metálicos como zinc o cobre. Comparando colutorios de Hexetidina y Clorhexidina in vivo se observa que se necesitan concentraciones más elevadas de hexetidina para lograr el mismo efecto. Al 0.10% de Hexetidina es menos efectiva que 0.10% de Clorhexidina, pero cuando el colutorio se presenta al 0,14% no hay diferencias y se reduce la acumulación de placa dental en las superficies dentales en 7 días de tratamiento con menos efectos colaterales.

Compuestos de amonio cuaternario

Estos fármacos ejercen su acción antibacteriana sobre la membrana celular de las bacterias, lo que aumenta su permeabilidad con la consiguiente pérdida del contenido celular. En general se trata de agentes más efectivos contra bacterias Grampositivas y por eso dan mejores resultados cuando se usan durante el desarrollo temprano de la placa bacteriana.

Estos compuestos comparten con las bisbiguanidas una tendencia a unirse a los tejidos bucales, debido básicamente a una fuerte carga positiva. Aunque la adhesión inicial es fuerte, son liberados de los puntos de unión con un ritmo mucho más rápido que la clorhexidina y no están cerca de su eficacia. Como son compuestos catiónicos, se inactivan con los aniónicos, los jabones y los iones metálicos. Los productos más comúnmente usados en este grupo antiséptico son:

1. Cloruro de cetilpiridinio (CPC) usado generalmente al 0,05 % (u ocasionalmente al 0,1 %), algunas veces con bromuro de domifeno y
2. Cloruro de benzetonio en una concentración similar.

Disminuyen en forma moderada la masa de placa dental (entre 25 y 35 %) y los efectos son menores sobre la inflamación gingival.

Los compuestos de amonio cuaternario comparten algunos de los efectos colaterales de clorhexidina en especial cuando se lo utiliza en concentraciones mayores. Estos compuestos provocan pigmentaciones dentarias y algunos pacientes refieren sensaciones de quemazón de las mucosas. Además de su sabor desagradable, tiene el inconveniente de que se inactivan en presencia de materia orgánica.

Este grupo de enjuagues se presenta en una fórmula del 14 al 18 % en un vehículo alcohólico a un pH de 5,5 a 6,5, para ser usado dos veces al día. No cuentan con el Sello de Aceptación de la ADA.

Derivados bispiridínicos. Agentes misceláneos.

En los últimos años, diversos antisépticos fueron sometidos a pruebas clínicas, pero no están disponibles para el público. En este grupo se incluyen la octenidina. El clorhidrato de octenidina, que se utiliza al 0,1 % para enjuagues bucales, tiene la propiedad de inhibir casi por completo la formación de placa bacteriana.

Otro derivado la pirtenidina in vitro es 18 veces más potente que clorhexidina, pero su uso todavía no se ha generalizado porque recién ha comenzado a ser evaluada en la clínica. No obstante, se reconoce que tiñe los dientes y la lengua y que puede provocar descamación epitelial y ardor en la mucosa bucal.

Compuestos y derivados fenólicos.

Los agentes fenólicos son los que han estado más tiempo en uso desde su aplicación original por Joseph Lister en 1865 bajo la forma de un rociado fenólico para la antisepsia quirúrgica. Los fenoles y sus derivados se utilizan como antimicrobianos y antibacterianos en la cavidad bucal. Las acciones antisépticas y tóxicas aumentan con la cantidad y la posición de los grupos oxhidrilos. Constituyen un veneno protoplasmático de sabor amargo que se inactiva en presencia de compuestos orgánicos. Su actividad antiplaca se incrementa con la incorporación de sustancias tensioactivas, ya que tiene escasa solubilidad en agua. Los dos compuestos fenólicos más utilizados como agente antiplaca son Listerine (MR) y triclosán.

Aceites esenciales vinculados al fenol: Listerine (MR)

Listerine es un agente antiplaca que contiene timol (0,06 %), eucaliptol (0,09 %), salicilato de metilo (0,06 %) y metanol (0,04 %) en solución hidroalcohólica al 26,9 %. Los estudios clínicos comenzaron en la década del 70 y fueron de corta duración, oscilaron entre los 7 y 60 días de tratamiento e indicaron reducciones estadísticamente significativas.

Dos colutorios diarios de 20 mL. de este compuesto como suplemento de la higiene bucal normalmente producen reducciones del 20 al 34 % en la placa dental y del 28 a 34 % en la gingivitis.

Los estudios microbiológicos demostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas intragrupalas en el equilibrio de la flora bucal cuando se compararon con el grupo control. No hubo surgimiento de patógenos oportunistas potenciales o presuntos, al cumplir con los lineamientos de la ADA. Tradicionalmente se piensa que el mecanismo de acción de los fenólicos como Listerine son de ruptura de la pared celular e inhibición de las enzimas bacterianas. Hay cierta evidencia que también extrae la endotoxina derivada de lipopolisacáridos de las bacterias Gramnegativas. Goodson observó también que los compuestos fenólicos tienen una actividad antiinflamatoria de la sintetasa de las prostaglandinas que pueden producir en una concentración por debajo de la de actividad antibacteriana.

Algunos pacientes experimentan una sensación quemante inicial y un sabor amargo. Suele haber una adaptación en pocos días. Ocasionalmente se ha observado pigmentación dentaria mínima, pero este problema no aparece en la mayoría de los estudios. El producto modificado ha sido aceptado por la ADA.

Triclosan

Es un agente antibacteriano que se emplea en una cantidad de productos cosméticos. Su nombre químico es 2,2,4'-tricloro-2'-hidroxifenil éter, su peso molecular es de 289,5. Es un agente de amplio espectro, no- iónico, liposoluble, sin efectos colaterales locales, su actividad está dirigida contra gérmenes Gram positivos y Gram negativos. Desafortunadamente tiene poca sustentividad en la cavidad oral, dando como resultado una mínima actividad antiplaca, pero con la adición de un portador o copolímero, los cuales carecen por si mismos de actividad antimicrobiana, ambos agentes con diferentes modos de acción, le confieren un efecto aditivo o sinérgico a la formulación final.

Esta droga al 0.3% no rompe el balance natural de la flora normal de la cavidad oral ni conduce su uso a un incremento en la proporción de patógenos periodontales u oportunistas. A niveles de sub-CIM puede interferir con el metabolismo bacteriano incluyendo la producción de ácidos de los *Streptococos* orales y la proteasa succinil tripsina de *Porphyromona gingivalis*.

Reduce la formación de placa bacteriana, cálculo supragingival y previene la gingivitis. También reduce el nivel de bacterias salivales cuando se utiliza junto con el copolímero, suprime el enriquecimiento de flora

anaeróbica en placa subgingival y de especies como *Actinomyces* spp. , y no induce a resistencia bacteriana a largo plazo.

Diversos estudios clínicos han demostrado que Triclosan localmente tiene un efecto antiinflamatorio sobre la mucosa oral y sobre lesiones inflamatorias de piel. Este agente inhibe la formación de prostaglandinas en los fibroblastos gingivales, reduciendo el efecto estimulante de IL -1B (interleukina 1B) en la formación de prostaglandinas, particularmente en los niveles de fosfolipasa A2 y en especial los niveles de ciclooxigenasa, enzima clave involucrada en la biosíntesis de estas sustancias. Reduce así mediadores de la inflamación en el líquido crevicular tales como IL-1B y PGE2. Esta puede ser la razón por la cual se reduce la placa bacteriana.

Sales de metales pesados.

Sales de Zinc

Las sales de zinc se incorporan en las pastas dentales porque permanecen en la boca, pero poseen moderado efecto inhibidor de la placa bacteriana. La combinación con triclosán incrementa el efecto inhibitorio.

Sales de estaño

La sal de estaño más conocida y difundida como enjuague bucal es la de fluoruro estañoso, que tiene la propiedad de reducir la adsorción de los microorganismos a las superficies dentarias y de este modo inhibir la placa. El fluoruro estañoso es efectivo porque el estaño es estable en un medio acuoso y es retenido por microorganismos específicos.

Aunque tiñe los dientes y la lengua, se reconoce que produce efectos significativos sobre la placa dental y la inflamación gingival.

También existe una asociación de fluoruro estañoso con amina fluorada que tiene efectos clínicos similares a los del Listerine (MR) pero con mayor acción específica sobre los microorganismos.

A demás de la pigmentación dentaria, se ha demostrado que el fluoruro de estaño tiene sabor desagradable y una corta vida útil y es cáustico para los tejidos blandos cuando se lo utiliza en concentraciones elevadas.

Sales de cobre

Los iones de cobre son más efectivos que los de cinc para bloquear la producción ácida por parte de la placa porque poseen mayor afinidad por ella, sobre todo el sulfato de cobre. Sus efectos colaterales consisten en tinción dentaria, sabor metálico y sensación de boca seca después de los enjuagues.

Extractos de hierbas: Sanguinarina

Es un extracto alcaloide de la planta *Sanguinaria canadensis*, su nombre químico es benzofenatradina. La formulación actual contiene el extracto mixto al 0,03 % (equivalente al 0,01 % de sanguinarina pura) y el 0,2 % de cloruro de cinc para reforzar el efecto antiplaca. El producto puede ser catiónico, tiene una sustantividad baja, con efectos adversos tales como sensación de ardor y manchas en las estructuras dentarias con superpoblación oportunista de los patógenos bucales. El pH del producto es de 3,0 o 4,0 y el contenido de alcohol en el enjuague es de 11,5 %

Se ha propuesto como mecanismo de acción una alteración de las superficies de la célula bacteriana, de tal forma que se reduce en la agregación y la adhesión de los mismos.

Las observaciones sobre el uso del enjuague per se han sido mixtas: algunos informan una reducción significativa de placa y gingivitis y otros comunican un efecto mínimo. El producto no tiene por ahora el sello de la ADA.

Peróxidos

El peróxido de hidrógeno es un agente antibacteriano bien conocido que resulta tóxico para muchas bacterias por sus propiedades oxigenantes. El factor crítico de la actividad del peróxido es el hecho de que este compuesto y otros productos de reducción del oxígeno (por ejemplo, aniones superóxidos) pueden generar los radicales hidroxilos más tóxicos. El agente oxidante evaluado para el control de la placa y la gingivitis es el agua oxigenada. Esta produce liberación de oxígeno en contacto con tejidos y enzimas bacterianas.

El agua oxigenada se indica como tratamiento adyuvante en la gingivitis ulceronecrotizante aguda, ya que ésta es producida por bacterias anaerocias. Se utiliza agua oxigenada 10 volúmenes diluida en partes iguales con agua en forma de buches o irrigaciones supragingivales cada

4 horas durante 48 horas. El uso prolongado produce hipertrofia de papilas gustativas.

Iodo

La fuente de acción antimicrobiana del iodo sobre las diferentes especies de microorganismos ha sido demostrada y se sabe que el iodo resulta eficaz contra bacterias Grampositivas y negativas. También actúa como fungicida y viricida y además muestra efectos esporicidas. Los derivados orgánicos iodados tales como la iodo-povidona han disminuido muchos de los efectos colaterales y por lo tanto reducen notablemente la sensibilización e irritación de la piel y las mucosas. La iodo-povidona es un iodóforo que permite la liberación sostenida del iodo. La irrigación supragingival con iodo-povidona ha sido indicada en pacientes con gingivitis ulceronecrotizante debido a su acción anestésica. Actualmente esta droga se indica como un coadyuvante en el tratamiento de la gingivitis y la periodontitis asociada con la infección por HIV en sus estadios agudos. Se lo prefiere sobre la clorhexidina por su acción anestésica. Se administra en forma de colutorio e irrigaciones supragingivales en una dosis de 20 mL. al 3 % 2-5 veces por día. Entre los efectos adversos se describen reacciones alérgicas, detectadas en el 12 al 20 % de los pacientes.

Fluoruros

El uso de fluoruros en la clínica odontológica se relaciona con su capacidad de remineralizar el esmalte y el cemento más que por su efecto antiplaca y antibacteriano. El fluoruro de estaño tiene mayor sustantividad que el fluoruro de sodio, aunque no se lo considera un agente de segunda generación.

Los fluoruros actúan por medio de la disminución de la superficie de la película adquirida disponible para la adhesión microbiana, ya que al reaccionar con los iones de Ca^{++} interfieren en las uniones mediadas por estos cationes. La acción antibacteriana del flúor en sentido estricto depende del pH, ya que su efecto se ve aumentado con un pH bajo. El fluoruro penetra a través de la membrana bacteriana y llega al citoplasma. Por una parte, el ion F inhibe la enolasa, que en la vía glucolítica cataliza la conversión del 2+fosfoglicerato de fosfoenolpiruvato (FEP). Las consecuencias son, por un lado, un déficit de FEP, de piruvato y de lactato,

por otro lado se produce un bloqueo del sistema de transporte fosfoenolpiruvato fosfotransferasa y una disminución del ATP necesario para el buen funcionamiento del sistema permeasa ya que el F inhibe la ATPasa. El F debe aplicarse tópicamente después del tratamiento periodontal como parte de las medidas preventivas integrales.

Colutorios, pH y contenidos alcohólicos.

Debe tenerse en cuenta algunos factores para no causar daño sobre los tejidos bucales cuando los colutorios se utilizan por tiempos prolongados.

Los factores principales son: - el contenido alcohólico (etanol) - el pH.

El etanol se utiliza en diversas concentraciones en numerosos colutorios. Sin embargo, las concentraciones de alcohol en muchos casos exceden las recomendadas, se encuentran fórmulas con el 25 % de alcohol. Se han descrito intoxicaciones por ingestión de colutorios utilizados por largos períodos.

En 1984 el Comité de Drogas de la Academia Norteamericana de Pediatría recomendó que los preparados para colutorios no contuvieran más del 5 % de etanol.

Con respecto al pH se han demostrado efectos adversos en numerosos colutorios ácidos.

Antimicrobianos locales sobre placa subgingival

Aplicaciones tópicas de antisépticos

Clorhexidina se ha realizado numerosos trabajos con soluciones de clorhexidina en concentraciones de 0,02, 0,04, 0,06, 0,12 y 2 % en irrigaciones practicadas por profesionales o por el paciente. Los resultados sugieren que las irrigaciones subgingivales tendrían efectos significativos sobre la microflora asociada con periodontitis.

Fluoruro de estaño se han establecido que las irrigaciones subgingivales con esta droga al 1,64 % son más efectivas que al 0,4 % sobre los bacilos móviles y las espiroquetas en pacientes con periodontitis avanzada.

Iodo-povidona se ha demostrado su utilidad como irrigante al 1 % como auxiliar del desbridamiento de la periodontitis del adulto. En estas circunstancias el uso auxiliar de la irrigación con iodo-povidona ha demostrado un incremento del 50 % en la ganancia del nivel clínico de inserción en las bolsas profundas comparándola con la terapia mecánica sola.

Las ventajas del iodo solo o combinado con otros agentes incluyen el bajo costo y una muy baja posibilidad de resistencia bacteriana.

Las desventajas incluyen hipersensibilidad (alergia al iodo) y la posibilidad de pigmentar las piezas dentarias y las obturaciones con el uso prolongado.

Listerine (MR) muy pocos trabajos analizaron los efectos de este compuesto sobre la placa subgingival. Un estudio comparativo con clorhexidina reveló que esta es más efectiva pero que Listerine (MR) sería más económico y no pigmentaría.

BIOSEGURIDAD

El significado de la palabra Bioseguridad se entiende por sus componentes:

“bio” de bios (griego) que significa vida, y seguridad que se refiere a la calidad de vida, libre de daño, riesgo o peligro.

Es el conjunto de medidas preventivas que tienen como objeto proteger la salud y seguridad personal de los profesionales de salud y pacientes frente a los diferentes riesgos producidos por agentes biológicos, físicos, químicos y mecánicos.

Debe entenderse como una doctrina de comportamiento encaminada a lograr actitudes y conductas que disminuyan el riesgo del trabajador de la salud de adquirir infecciones en el medio laboral. Compromete también a todas aquellas otras personas que se encuentran en el ambiente asistencial, éste ambiente debe estar diseñado en el marco de una estrategia de disminución de riesgos.

La Bioseguridad implica conocimientos, técnicas y equipamientos para prevenir a personas, laboratorios, clínicas y medio ambiente de la exposición a agentes potencialmente infecciosos o considerados de riesgo biológico.

El conjunto de acciones se concreta con la finalidad de confinar el riesgo biológico y reducir la exposición potencial del: personal de laboratorios, clínicas, hospital. (Áreas críticas), personal de apoyo, administrativos (áreas no críticas), pacientes, acompañantes, medio ambiente de potenciales agentes infecciosos.

Normas de Bioseguridad en Odontología

Las normas son conjunto de reglas establecidas para conservar la salud y seguridad del personal paciente y comunidad frente a los riesgos de infección.

- Recordar que la sangre y la saliva de todos los pacientes deben ser consideradas como potencialmente contaminados y de alto riesgo.
- Utilice indefectiblemente gorro, barbijos, pantallas, camisolines y guantes en todos los procedimientos de atención clínica de pacientes
- Lávese las manos al iniciar y al terminar cada procedimiento
- Manipular con precaución el material cortopunzante (agujas, hojas de bisturí, cuchillas, curetas), desecharlos en un envase de plástico rígido resistente a la perforación con tapa a rosca.
- Las compresas donde se dispone el instrumental debe ser removida una vez finalizada la atención del paciente.
- El uso de eyectores de alta velocidad con dispositivos desechables y una adecuada posición del paciente, disminuye el riesgo de contaminación en los distintos procedimientos.
- Disponer en forma adecuada los desechos.
- Descontamine las superficies de trabajo, de acuerdo a los Procedimientos básicos de limpieza y desinfección.
- El material y los equipos de trabajo deben desinfectarse, desgerminarse y esterilizarse después de cada procedimiento de acuerdo a los Procedimientos básicos de limpieza y desinfección.

Principios de la Bioseguridad

- Universalidad: Las medidas deben involucrar a todas las personas que constituyen el equipo de salud (pacientes, docentes, alumnos, personal de servicio, auxiliares, administrativos). Estas personas deben seguir las precauciones rutinariamente expuestas en este manual para prevenir los riesgos en todas las situaciones. - Uso de barreras: Comprende el concepto de evitar la exposición directa a sangre y otros fluidos orgánicos potencialmente contaminantes, mediante la utilización de materiales adecuados que se interpongan al contacto de los mismos. La utilización de

barreras (Ej. Guantes, barbijos, antiparras) no evitan los accidentes de exposición a estos fluidos, pero disminuyen las consecuencias de dicho accidente.

- Medios de eliminación de material contaminado: Comprende el conjunto de dispositivos y procedimientos adecuados a través de los cuales los materiales utilizados en la atención de pacientes, son depositados y eliminados sin riesgo.

Medidas de bioseguridad y control de infecciones.

Recomendaciones

- Inmunización del personal.
- Barreras protectoras.
- Lavado y cuidado de las manos.
- Utilización racional del instrumental punzante.
- Desinfección y esterilización del instrumental.
- Limpieza y desinfección de superficies contaminadas.
- Eliminación de desechos y material contaminado.

- Inmunización del personal.

Algunas patologías infecciosas pueden ser prevenibles por medio de vacunación y además en algunas es posible evaluar su efectividad por medio de titulación de anticuerpos.

El personal de salud (docentes, estudiantes, personal auxiliar, técnicos de laboratorio), y personal de maestranza que lleva a cabo la limpieza e higiene de las clínicas, servicios y hospital debido al contacto permanente con pacientes o material infectado de los mismos se encuentran en riesgo de exposición a posibles transmisiones de enfermedades prevenibles por vacunas. Por lo tanto, el mantenimiento de la inmunidad es una parte esencial de los programas de prevención y control de las infecciones para el personal de salud.

Entre las inmunizaciones recomendadas se encuentran la vacuna contra la rubéola, hepatitis B, influenza, Triple, antitetánica.

- Uso de Barreras

Elementos de protección personal

Se considera protección personal a los elementos y métodos indispensables de control de riesgos para proteger al trabajador colocando barreras en las puertas de entrada para evitar la transmisión de infecciones.

Muchos de los elementos de protección personal en la salud no fueron diseñados para ese propósito sino para evitar la contaminación de campos quirúrgicos y también transmisión de microorganismos de paciente a paciente a través del personal de salud. Los elementos de protección personal en odontología son los siguientes

Con las mascarillas- pantallas se protegen boca, nariz y ojos del operador evitando que el operador quede expuesto con gotas de sangre o saliva

La protección ocular y el uso de barbijos tienen como objetivo proteger membranas mucosas de ojos, nariz y boca durante procedimientos de atención al paciente que puedan generar aerosoles, y salpicaduras de sangre,

El barbijo debe ser de material impermeable frente a aerosoles o salpicaduras, por lo que debe ser amplio cubriendo nariz y toda la mucosa bucal. Puede ser utilizado por el operador durante el tiempo en que se mantenga limpio y no deformado. Esto dependerá del de uso y cuidados que reciba.

Los anteojos deben ser amplios y ajustados al rostro para cumplir eficazmente con la protección.

El uso del camisolín oficia como protector corporal, antebrazo y brazo, fundamentales en los tratamientos odontológicos ante la exposición con sangre o líquidos corporales. El uso de guantes de látex (ceñidos para facilitar los diferentes procedimientos) reduce el riesgo de contaminación por fluidos en las manos. En el caso de procedimientos invasivos se recomienda utilizar doble guante.

Recomendaciones: retirar los

guantes Luego del uso.

Antes de tocar áreas no contaminadas o superficies ambientales.

Antes de atender a otro paciente.

Las manos deben ser lavadas antes e inmediatamente después de retirados los guantes para eliminar la contaminación de las mismas que sucede aún con el uso de guantes.

El uso de gorro- cofia evita que el trabajador de la salud entre en contacto con salpicaduras de material contaminado y además evita el contacto de los cabellos del operador con el paciente.

METODOS

Los microorganismos pueden eliminarse, destruirse utilizando distintos métodos.

Estos pueden ser: físicos o químicos.

Ambos métodos comprenden procedimientos de desinfección y de esterilización. Los procedimientos químicos se basan en el uso de distintos agentes químicos, como ser los desinfectantes y antisépticos. Los físicos pueden ser por acción del calor como ser la esterilización, ultrasonido y radiaciones.

Desinfección

Proceso básico para la prevención y control de infecciones. Tiene como finalidad destruir los microorganismos patógenos y no patógenos capaces de producir enfermedades infecciosas en huéspedes susceptibles. No destruye los esporos bacterianos.

Generalmente se usan agentes químicos denominados desinfectantes.

La desinfección puede ser:

- Desinfección de alto nivel (DAN): procedimiento que emplea agentes físicos o químicos con actividad sobre bacterias en fase vegetativa como el *Micobacterium tuberculosis*, hongos y virus con capa lipídica de tamaño medio, exceptuando las esporas.
- Desinfección de nivel intermedio (DNI): acción germicida sobre bacterias en fase vegetativa, virus con capa lipídica de tamaño medio (adenovirus, esporas asexuadas, pero no clamidoesporas, *Micobacterium tuberculosis*).
- Desinfección de bajo nivel (DBN): procedimiento mediante el cual se tiene efecto sobre bacterias en forma vegetativa, levaduras y virus de tamaño medio, pero sin acción sobre el bacilo de la tuberculosis.

Desinfectante

Según la FDA (Food and Drug Association) es la sustancia química capaz de destruir en 10 a 15 minutos, los gérmenes depositados sobre un material inerte o inanimado abarcando todas las formas vegetativas de las bacterias, hongos y virus.

Estas sustancias actúan sobre las distintas estructuras de los microorganismos dañando la pared celular, alterando la permeabilidad de la membrana y la pared celular, alterando las moléculas de proteínas y ácidos nucleicos e inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos y de enzimas

Desinfectantes más utilizados

Hipoclorito

- Se recomienda como desinfectante de superficies duras y para limpieza de material orgánico (incluyendo sangre) para eliminar virus del VIH y Hepatitis B.
- En el comercio viene en una concentración de 55gr.Cl/ litro.
- Se debe usar en solución acuosa 1:10 (0,5% de cloro disponible) durante 10 minutos según especificaciones de la ADA y OMS.
- Tener en cuenta la desventaja de inactivarse en presencia de materia orgánica, por lo tanto, es conveniente un prelavado en soluciones enzimáticas.
- No debe agregarse instrumental durante el proceso de desinfección.
- Como desinfectante general, se utiliza a una concentración de 1 g/l (1000 ppm) de cloro libre.
- En caso de salpicaduras de sangre o en presencia de materia orgánica en cantidad apreciable, se recurre a una solución más concentrada de 10 g/l (10.000 ppm) de cloro libre.
- Estas soluciones son inestables, por lo cual se han de mantener tapadas, siendo recomendable su preparación diaria.

Glutaraldeído

- En la práctica diaria, el glutaraldeído no es un producto que presente una especial peligrosidad, ya que tiene una tensión de vapor muy baja (es poco volátil) y, por ello, raramente se encuentra en forma de vapor en el aire, a no ser que se calienten las soluciones que se empleen del mismo que, por otro lado, suelen ser siempre bastante diluidas; sin embargo, se pueden generar aerosoles por agitación o manipulaciones bruscas al sumergir o sacar material del líquido.

Formaldehído

- La forma de presentación más adecuada es la Formalina, solución acuosa con una concentración al 30%.
- Es recomendada como esterilizante y desinfectante, aunque posee menor actividad que el glutaraldeído.

Métodos de esterilización

Esterilizar: es destruir o eliminar de la superficie e interior de los materiales toda forma de vida microbiana aún las formas esporuladas.

Esterilización: es el procedimiento en el cual se utilizan métodos químicos o físicos para eliminar toda posibilidad de vida microbiana, incluidas esporas y bacterias altamente termorresistentes. Se utilizará este método en presencia de

priones, hasta cuando se encuentre otro método más efectivo para estos casos. Es un término absoluto.

La esterilización puede llevarse a cabo por métodos de calor seco utilizando la estufa u horno de Pupinel. Se realiza en un tiempo de 1 hora a 180° C o 2 horas a 160°C. También se utiliza el método por calor húmedo. Se realiza en autoclave a una atmósfera de presión durante 15 a 20 minutos

Es indispensable que el instrumental a esterilizar esté debidamente acondicionado según el método de esterilización a utilizar

Procedimientos para la preparación de instrumental odontológico

- Prelavado
- Desinfección
- Limpieza
- Enjuague
- Secado
- Acondicionamiento
- Esterilización

Prelavado

Es la inmersión del instrumental recuperable en soluciones enzimáticas cuando van a ser utilizados desinfectantes de intermedio o bajo nivel.

Desinfección

Tiene como finalidad destruir los microorganismos patógenos y no patógenos capaces de producir enfermedades infecciosas en huéspedes susceptibles. No destruye los esporos bacterianos. Generalmente se usan agentes químicos denominados desinfectantes.

Limpieza manual del instrumental

La limpieza consiste en el enjabonado, fricción y enjuague del instrumental con elementos adecuados (cepillos, detergentes) para disolver y arrastrar restos de material orgánico.

Enjuague

Se realiza con agua para restos orgánicos y detergentes, evitando manchas y corrosión.

Secado

Este procedimiento se lleva a cabo para eliminar las gotas de agua y evitar la formación de manchas.

Acondicionamiento.

Acondicionar el instrumental o material a esterilizar tiene como objetivo proteger los elementos hasta el momento de su uso. Para ello se utiliza un envoltorio adecuado para evitar su contaminación. Este debe ser permeable al agente esterilizante, resistente a la penetración de microorganismos, resistente a la ruptura, no reaccionar con el agente esterilizante ni con el material a esterilizar (papel Kraft, papel grado medico)

Esterilización.

La esterilización puede llevarse a cabo por métodos de calor seco utilizando la estufa u horno de Pupinel. Se realiza en un tiempo de 1 horas a 180° C o 2 horas a 160°C. También se utiliza el método por calor húmedo. Se realiza en autoclave a una atmósfera de presión durante 15 a 20 minutos

Métodos de control de esterilización.

Existen métodos de control de esterilización físicos que consisten en el control mediante termómetros y control de los aparatos; métodos químicos basados en el cambio de coloración de sustancias químicas adheridas a los paquetes. El método más seguro es el biológico, que consiste en la colocación de esporas bacterianas adheridas a una cinta y se colocan en distintos sitios del aparato de esterilización. Estas cintas son procesadas en el laboratorio de Microbiología, si los cultivos son positivos el proceso de esterilización no se cumplió

Antiseptia

Es el procedimiento que emplea sustancias químicas para inhibir o reducir el número de microorganismos de la piel, las membranas mucosas o tejidos abiertos (heridas) a un nivel en el cual no generen infecciones.

Asepsia

Es la ausencia de microorganismos que pueden causar enfermedad. Este concepto incluye la preparación del equipo, la instrumentación y el campo de operaciones mediante los mecanismos de esterilización y desinfección

Deben adoptarse las llamadas precauciones estándares, denominadas anteriormente precauciones universales (PU), las que constituyen un conjunto de medidas que deben aplicarse sistemáticamente a todos los pacientes sin distinción.

Otra de las medidas importantes que debe ser ejecutada de inmediato, es el lavado de manos. Se debe realizarse antes y después del contacto entre pacientes y luego de manipular instrumental o equipos.

Se debe usar:

- Jabón común neutro para el lavado de manos de preferencia líquido.
- Jabón con detergente antimicrobiano o con agentes antisépticos.

Técnica del lavado de manos Secuencia: subirse las mangas hasta el codo retirar alhajas y reloj mojarse las manos con agua corriente aplicar 3 a 5 ml de jabón líquido friccionar las superficies de la palma de las manos y puño durante 10 o 15 segundos (cepillado- en caso de lavado largo o quirúrgico).

- enjuagar con agua corriente de
- arastre secar con toalla de papel
-

HIGIENE - LIMPIEZA DE LOS ESPACIOS FISICOS.

Todo ambiente asistencial debe ser higienizado con agua y detergentes neutros, utilizando utensilios de limpieza que al tiempo de facilitar la tarea protejan al trabajador. Es recomendable disponer una limpieza diaria de suelos y superficies empleando por la vía húmeda.

En caso de existir sangre y fluidos corporales, se indica el tratamiento local previo con uso de compuestos clorados.

El personal de servicio deberá usar uniformes adecuados con guantes de limpieza y demás utensilios (equipamiento de protección individual)

TECNICA DE LIMPIEZA Y DESINFECCION DE AREAS COMUNES.

La limpieza de baños públicos, hall, pasillos, salones de clases teóricas, áreas administrativas, salones de preclínica. Debe realizarse con detergente y agua. Posteriormente se debe desinfectar con solución de agua lavandina al 0.5 % (hipoclorito de sodio) dejando actuar unos 10 minutos y luego enjuagar. Las mesadas de mármol de los sanitarios deben efectuarse con hipoclorito al 0.5 %

y luego enjuagarse. La limpieza de asientos y ventanillas de atención al público debe realizarse con una solución jabonosa o detergente.

La limpieza debe extenderse a escaleras y paredes. La limpieza de paredes debe realizarse más espaciada en tiempo se utilizará detergentes no iónicos.

En techos y partes superiores no deben observarse depósitos de polvo ni telarañas.

TECNICA DE LIMPIEZA Y DESINFECCION DE AREAS CRITICAS.

Las clínicas, servicios, hospital, laboratorios y salas de espera, áreas que se reciban pacientes, se los atiendan o actúen de consultorios o se manipulen muestras biológicas, la limpieza de pisos y azulejos debe ser esmerada. Se procederá a una limpieza con agua lavandina (hipoclorito sódico) al 0.5 %, empleando trapo y secador (o lampazo) y dejando actuar como mínimo 10 minutos. Se limpiará ordenadamente de extremo a extremo. Luego se procederá a un lavado con detergente si fuera necesario, enjuagando las veces que sea necesario. Para las paredes azulejadas, se limpiarán con trapo embebido en solución de hipoclorito al 0.5 %, empleando guantes y anteojos de seguridad.

Mesadas de laboratorio: las mesadas de laboratorio, mesadas de trabajos prácticos y mesas de disección, deben desinfectarse frotando con un trapo embebido en agua lavandina al 0.5 %. También puede emplearse solución al 2, 5 % de yodopovidona y dejar actuar como mínimo unos 10 minutos. Luego proceder a enjuagar bien con agua potable para evitar daños por causticidad.

MANEJO DE RESIDUOS.

Se entiende por residuos hospitalarios a todos los desechos generados en la prestación de servicios a pacientes. Estos residuos pueden ser comunes, producto de la limpieza en general o patogénicos. Los residuos patogénicos son todos aquellos desechos o elementos materiales en estado sólido, semisólido, líquido o gaseoso que presumiblemente presenten o puedan presentar características de patogenicidad, toxicidad o actividad biológica que puedan afectar directa o indirectamente a los seres vivos, o causar contaminación del suelo, del agua o de la atmósfera que sean generados en la atención de la salud humana o animal por el diagnóstico, tratamiento inmunización o provisión de servicios, así como también en la investigación.

Los residuos deben ser almacenados en bolsas rotuladas con sus respectivas leyendas. Los comunes se almacenan en bolsas de color negra, las mismas no

requieren un manejo especial, ya que no registran riesgo ni en el interior ni en el exterior.

Mientras que los residuos patogénicos se almacenan en bolsas de color rojo, su potencial infeccioso es superior, por lo cual representan un riesgo tanto en su interior como en su exterior ya que en las mismas encontramos

- a) Gasas, apósitos, algodones, vendas usadas, jeringas descartables, materiales descartables y otros elementos que hayan estado en contacto con agentes patogénicos.
- b) Restos orgánicos provenientes del quirófano.
- c) Goma dique, hilos.
- d) Residuos, cualesquiera sean sus características, que se generen en áreas de alto riesgo infectocontagioso.

Descarte de material punzo cortante

Se los debe descartar en contenedores de paredes rígidas, irrompibles y que no puedan ser atravesadas por los elementos punzo cortantes. Pueden utilizarse para tal fin las botellas de gaseosas descartables plásticas con cierre a rosca. Estas botellas deben ser rotuladas como residuos patogénicos.

Terminología:

Se entiendo por:

- Manejo: Al conjunto articulado y controlado de acciones relacionadas con la generación, separación de origen, recolección, almacenamiento y transporte.
- Transporte: Al traslado de los residuos patogénicos desde su punto de generación hacia cualquier punto intermedio o de disposición final.
- Almacenamiento: A toda forma de contención de los residuos patogénicos de tal manera que no constituya la disposición final de dichos residuos.
- Tratamiento: A todo método, técnica o proceso destinado a cambiar las características o composición de los residuos patogénicos para que éstos pierdan su condición patogénica.
- Disposición Final: La ubicación en repositorio adecuado y definitivo de los residuos una vez perdido su carácter patogénico por medio del tratamiento.

MANEJO DE LÍQUIDOS DE REVELADO DE PLACAS RADIOGRÁFICAS

La manipulación para la eliminación de los líquidos de revelado de placas radiográficas debe ser realizada por los técnicos que operan en el servicio.

Vestimenta de los operarios:

Elementos de protección personal:

- Máscaras con filtro de carbón activado.
- Antiparras.
- Guantes de acrilonitrilo y guantes de látex.
- Chaqueta y pantalón de tela Grafa o marca
- Ombú Calzado impermeable.

Los líquidos residuales deben ser eliminados por separado en bidones de polietileno de alta densidad de 20 litros.

Maniobras

En las diferentes maniobras el personal debe utilizar elementos de decante y contención adecuados. Los líquidos deberán ser descartados en bidones de polietileno de 10 ó 20 Lts de alta densidad. Los bidones deberán ser etiquetados con las siguientes leyendas “solución reveladora”; “solución fijadora”.

NORMAS PARA EL CONTROL DE LA TRASMISION DE INFECCIONES

Uso de medidas de precaución básicas.

1. La historia clínica: Se debe elaborar en una forma cuidadosa, con el fin de poder descubrir signos y síntomas que nos pudieran hacer pensar que el paciente es portador de enfermedades infecciosas. La misma utilidad de la historia clínica como una herramienta para descubrir estos signos y síntomas aún no ha sido evaluada. Por ejemplo, en el marco teórico de la tesis del grupo de investigación de medicina oral se menciona que se ha encontrado que la xerostomía, la glodosinia y la pérdida de sensación gustativa esta relacionadas con el desarrollo del SIDA. Así mismo menciona que se ha encontrado que algunas enfermedades de la cavidad oral están íntimamente correlacionadas con el desarrollo del SIDA como: la candidiasis oral, la leucoplasia pilosa, el herpes simple, el condiloma acuminado, el herpes zoster, sarcoma de Kaposi, linfoma de Hodking, la ulcera aftosa recurrente. Menos frecuentemente se pueden asociar al SIDA la gingivitis asociada al VIH, la periodontitis asociada al VIH, el GUNA, la púrpura trombocitopénica, el carcinoma epidermoide.
2. Respetar normas básicas de asepsia: Tener las unas limpias y cortas. Lavarse las uñas, manos, antebrazos, antes y después de cada atención, con jabón medicinal (iodopovidona o clorhexidina) y secarse con toallas descartables. El lavado debe ser con agua fría para cerrar los poros.

2. Heridas en las manos: No prestar atención odontológica hasta que las lesiones exudativas o heridas en las manos curen. Caso contrario ponerse curitas sobre las heridas antes de ponerse los guantes.
3. Operadora embarazada: Evitar el prestar atención odontológica mientras se está gestando. Existe el riesgo de la transmisión de infecciones al feto.
4. Manejo del material punzocortante: Manejo con cuidado de agujas, hojas de bisturí, exploradores, destartarizadores, escariadores. En el caso de las agujas no volverlas a tapar porque aumenta el riesgo de un pinchazo. Caso contrario usar protectores.
5. Salpicaduras de sangre o saliva en la cara: Lavarse la cara cuidadosamente.
6. Vacunas contra el virus de la hepatitis B: Existe actualmente en el mercado una vacuna contra la hepatitis B: basada en antígenos de superficie del virus, que da protección en el 94% de los casos durante 5 a 8 años. Se recomienda a todos los trabajadores de la salud que tengan contacto continuo con la sangre que se inmunicen contra la Hepatitis B.
7. Asepsia del campo: Uso de buches antisépticos pretratamiento del paciente con gluconato de clorhexidina al 0,12%. El uso del dique de goma, uso de equipo de succión de alta potencia y una adecuada posición del paciente también disminuye la contaminación del campo operatorio.

Uso de técnicas de barrera:

Las técnicas usadas para interferir con el primer paso del proceso infeccioso reciben el nombre de técnica de barrera y consiste en interponer una barrera física entre la fuente de contaminación y el cuerpo del operador. Las barreras recomendadas por las organizaciones internacionales como O.P.S., A.D.A. C.D.C., O.M.S. son:

- los guantes de látex
 - el lavado de las manos
 - el barbijo
 - los protectores oculares
 - la vestimenta protectora
 - las cubiertas descartables para las superficies, que, junto a las vacunas, el dique de goma, los succionadores de alta potencia y los colutorios antisépticos forman un conjunto eficaz de medidas de protección para evitar la transmisión accidental de enfermedades durante la consulta odontológica.
1. **Guantes:** Se deben de usar guantes si se va tomar contacto con sangre, saliva o mucosas del paciente. Es importante recalcar que estos elementos de

látex no están fabricados para ser lavados luego de ser utilizados, porque se forman pequeños poros cuando se exponen al jabón de manos o desinfectantes. Además, con el lavado no está asegurado el arrastre de bacterias o virus de su superficie. También la autoclave los deteriora. En aquellas situaciones en las que el tratamiento se debe interrumpir por breves momentos para luego continuar con el mismo paciente (tomar un frasco, atender el teléfono, completar la ficha clínica, abrir una puerta) son muy útiles las manoplas o las bolsas de polietileno superpuestas a los guantes para evitar el contacto del látex con elementos que no forman parte del acto odontológico, Los exámenes estomatológicos y los procedimientos no quirúrgicos pueden ser realizados con guantes no estériles. Los guantes esterilizados solo se usan en caso de tratamientos quirúrgicos.

2. **Lavado de las manos:** Si bien los guantes funcionan como barrera protectora, es necesario un riguroso lavado de manos antes de su colocación. Normalmente existen lesiones y abrasiones que pasan inadvertidas al ojo.

3. **Barbijo:** debe cubrir nariz y boca; hemorrepeles. Carecer de costura central para evitar el paso de gérmenes; ser de uso personal y descartable. Deben tener doble o triple barrera de protección y con filtro para enfermedades transmitidas por gotas pequeñas.

4. **Usar mascarilla, chaqueta de mangas largas y protección ocular:** Se deben de usar cuando se vaya a generar aerosoles (sobre todo al trabajar con alta velocidad) y en cualquier procedimiento en el que se vayan a originar salpicaduras de sangre y/o saliva. La mascarilla más adecuada es aquella que está fabricada con fibra de vidrio o la que contenga fibra sintética ya que filtra mejor el aire. Sobre la chaqueta del odontólogo y el pecho del paciente debe de ir un babero o pechera de un material resistente a la humedad. Los guantes deben ir sobre las mangas de la chaqueta de mangas largas. Se pueden usar mascararas faciales de plástico o protectores oculares con barreras laterales que se pueden lavar luego de su uso con cada paciente con agua y jabón; si es posible se deben desinfectar cuando hay signo visible de contaminación. Se debe de explicar al paciente que este aspecto un tanto extraño es para proteger su salud.

3. Manejo adecuado de los instrumentos y los aparatos odontológicos.

1. Instrumental y accesorios odontológicos no desechables y aparatos odontológicos: Luego de su uso se deben de remojar, limpiar y posteriormente desinfectar intensivamente o esterilizar.

Conservarlo en condiciones asépticas luego de su esterilización o desinfección. Si es posible tener varios juegos de instrumental odontológico con el fin de evitar usar el mismo instrumental en diferentes pacientes.

No conservar las piezas de mano, contraángulos, micromotores, limas, escariadores, fresas, puntas de destartraje en las cajas o envases en los que son vendidos, estos no se pueden esterilizar y por lo tanto son insalubres. Las fresas se pueden colocar en tubos de ensayo de pyrex. Las piezas de mano, contraángulos, micromotores en cajas de metal. El instrumental de endodoncia en cajas metálicas.

De preferencia hacer uso de maletines odontológicos de plástico de colores claros que permitan ver la suciedad o contaminación cuando exista. El maletín debe ser desinfectado cada cierto tiempo con la solución de lejía para desinfectar superficies.

2. Instrumental y accesorios odontológicos desechables:

Todo el instrumental odontológico desechable debe de descartarse luego de su uso.

Esto es porque este material no está diseñado para ser reusado.

4. Descontaminar las superficies y ambientes del consultorio para evitar la infección cruzada.

Las superficies del equipo dental deben ser casi perfectamente lisas y casi sin uniones de tal manera que permita su limpieza.

Después de un tratamiento se deben limpiar las zonas contaminadas con sangre y saliva. Se agrega un chorro de solución de lejía para desinfectar superficies, se seca con papel absorbente, se repite el procedimiento para finalizar frotando la superficie con un pedazo de algodón con alcohol etílico al 70%.

Las zonas que no hayan estado protegidas como mandos, interruptores, asas de la lámpara, y que hayan podido contaminarse se limpian con detergente y luego se desinfecta con hipoclorito de sodio o alcohol etílico al 70%. Más rápido es el uso de envolturas plásticas que se reemplazan con cada atención nueva. Desinfectar el sillón al final de cada día con un paño con solución de lejía para desinfectar superficies o alcohol etílico al 70%.

Se debe de limpiar y desinfectar periódicamente otras áreas que se tocan y no se descontaminan entre pacientes como manijas de las puertas, de los cajones, superficies de gabinetes.

El suelo y paredes se deben limpiar y desinfectar periódicamente. No se debe colocar alfombra en los consultorios ni clínicas.

La ventilación natural debe ser adecuada para evitar la concentración de aerosoles o gases. El uso de ventiladores disemina los aerosoles.

5. Descontaminar los materiales de laboratorio antes de mandarlos al laboratorio y las radiografías.

Se debe de eliminar la sangre y la saliva de los registros de mordidas, impresiones, etc. Luego se desinfectarán sumergiéndolos en solución de lejía para desinfectar instrumental.

En el caso de las radiografías estas deben de ser enjuagadas, aun sin abrir, bajo un chorro de agua y luego desinfectadas en solución de lejía para desinfectar instrumental por 5 minutos antes de ser procesadas.

No está de más el decir que tanto el procedimiento de toma de impresiones como de radiografías deben de realizarse con guantes.

6. Eliminar adecuadamente los desechos contaminados.

Usar una sola vez las jeringas, agujas, hojas de bisturí

Los cartuchos de anestesia a medio usar se deben desechar, esto sobre todo porque algo de sangre siempre ingresa hacia el interior del cartucho al momento de la inyección. Colocar las agujas y hojas de bisturí a desechar en contenedores resistentes a la punción (latas de café, cajas de zapatos, pomos de plástico).

Los desechos sólidos se deben de colocar dentro de dos bolsas selladas para prevenir el derrame de los materiales.

7. Manejar adecuadamente la ropa usada en la atención odontológica.

Seguir los siguientes pasos:

-Meter la ropa que se va a enviar a la lavandería en una bolsa de plástico herméticamente sellada. Luego de usada, desechar la bolsa.

-Durante el lavado el personal de lavandería debe de vestir guantes gruesos de goma, mandil y mascarilla.

-Sumergir las prendas en agua hirviendo por 20 minutos.

-Luego lavar en forma habitual las prendas.

8. Manejar adecuadamente el espécimen y las biopsias.

Las biopsias deben de:

Ser colocadas en recipientes de plástico y herméticos con tapa de rosca.

Una vez colocada la muestra en el recipiente, desinfectar el recipiente y secarlo.

Colocar los recipientes en gradillas que permitan que se mantengan en posición vertical, incluso en su traslado.

Antes de manipular piezas dentales extraídas estas deben de ser:

-Desinfectadas (Inmersión en formaldehído por 48 horas o por 30 minutos en agua oxigenada al 6%, glutaraldehído al 2% o hipoclorito de sodio al 0, 5%) - Limpiadas.

-Esterilizadas (hervido por 20 minutos)

USO DE GANTES QUIRURGICOS Y DE EXAMEN

Seguir los siguientes pasos:

1. Decidir qué tipo de guantes usar:

Guantes estériles: Para intervenciones quirúrgicas.

Guantes no estériles: Para la práctica odontológica en general

2. Sacarse anillos, pulseras, relojes, etc. de las manos.

3. Lavarse las manos con agua y jabón antes de colocarse los guantes. Se debe recordar que el uso de guantes es una ayuda para lograr la asepsia, pero la principal medida para alcanzarla es el lavado de las manos. Evitar cepillarse las manos ya que se pueden causar heridas en las manos.

4. Secarse las manos de preferencia con una toalla de papel descartable.

5. Colocarse los guantes.

6. Mientras las manos estén enguantadas evitar caminar por el consultorio o tocarse el cuerpo o la cara con las manos. En caso que se necesite tomar un frasco, abrir la puerta, escribir un dato en la historia clínica, se pueden usar las manoplas o bolsitas descartables de polietileno sobre los guantes de látex.

7. Luego de terminada la atención, sacarse los guantes, lavarse y secarse las manos.

Si se rompieran, pincharan o cortaran los guantes durante la atención odontológica: a. Quitarse los guantes.

b. Lavarse las manos con agua y jabón. c. Secarse las manos.

d. Colocarse guantes nuevos.

Si a la vez se diera una herida cortante se debe de: a. Quitarse los guantes.

b. Lavarse las manos con agua y jabón.

c. Hacer sangrar la herida.

d. Desinfectar la herida con alcohol. e. Secarse las manos.

f. Cubrir la herida con un curita

g. Ponerse un par de guantes nuevos.

ASEPSIA DEL INSTRUMENTAL Y LOS APARATOS ODONTOLOGICOS

Esterilización por calor seco: Según la OMS debe ser de 170°C por 2 horas contando desde el momento en el que se alcanza los 170 °C. En horno casero.

Esterilización por calor húmedo: 121°C a 1 atm de presión durante 20 minutos al menos.

En Autoclave.

Desinfección intensiva: Procedimientos físicos o químicos para matar todas las bacterias y los virus pero no las esporas bacterianas.

Ebullición: Durante 20 minutos. Según la OMS es el mejor método de desinfección intensiva.

Inmersión en desinfectante enérgico durante 30 minutos Alcohol etílico al 70%
Solución de lejía para instrumental

La desinfección intensiva solo se debe de usar si no se puede esterilizar el instrumental. La desinfección intensiva por inmersión en desinfectantes enérgicos durante 30 minutos solo se debe hacer si es que no se puede hervir el instrumental.

El alcohol yodado, el mercurio cromo, etc. son antisépticos, no desinfectantes ni esterilizantes, por lo que nunca se debe de usar como tales.

PROCEDIMIENTOS

1) REMOJO DEL INSTRUMENTAL:

- a) Si se va a limpiar inmediatamente el instrumental pasar a 2 directamente.
- b) Si no se va a limpiar inmediatamente el instrumental pasar a c.
- c) Llenar un envase con agua y un detergente suave o un desinfectante químico.
- d) Poner el instrumental en el envase y dejarlo allí hasta que se vaya a limpiar.
- e) Si se quiere manejar el instrumental remojado usar guantes gruesos, mandil y lentes de protección.

El remojo se hace para evitar que la saliva y los demás fluidos se sequen y así facilitar su limpieza.

2) LIMPIEZA DEL INSTRUMENTAL Y LOS APARATOS ODONTOLÓGICOS:

- a) Colocarse guantes, mandil y lentes de protección.
- b) Llenar el envase de limpieza con agua y con detergente. Colocar dentro una escobilla pequeña de cerdas duras.
- c) Llevar el instrumental del envase del remojo al de limpieza o si no ha habido remojo llevar directamente el instrumental al envase de limpieza.
- d) Limpiar todo el instrumental con la escobilla de cerdas duras y el detergente.
- e) Hacer la limpieza con cuidado, reduciendo a lo más mínimo las salpicaduras.

f) Las piezas de mano, contraángulos y micromotores se deben de limpiar con un paño con agua y detergente.

DE NADA SIRVE LA ESTERILIZACION SI ES QUE ANTES NO SE HA HECHO UNA

BUENA LIMPIEZA DEL INSTRUMENTAL O DE LOS APARATOS ODONTOLÓGICOS.

Esto es porque:

La mayoría de agentes químicos desinfectantes se inactivan en contacto con sangre, plasma y otros productos que contengan proteínas.

La esterilización se torna inefectiva por falta de contacto directo con el instrumental por parte del vapor y/o el calor de la esterilizadora.

1) *SECADO DEL INSTRUMENTAL Y LOS APARATOS ODONTOLÓGICOS:*

Sobre todo, si el instrumental va a ir a calor seco. Se seca con toallas de papel descartable o con un paño.

2) *ESTERILIZACION DEL INSTRUMENTAL:*

Solo se esterilizará el instrumental que sea resistente al calor.

En calor seco: Sobre todo para el material que no pueda mojarse (gasa, algodón, instrumental que no sea inoxidable). También puede usarse para cualquier tipo de instrumental odontológico resistente al calor, pero teniendo en cuenta que el instrumental pierde filo y se deteriora más rápido.

Durante la esterilización en seco se deben tener los siguientes cuidados:

No llenar mal el esterilizador:

No llenarlo mucho.

No poner muy juntas las cajas y bandejas.

Dar el tiempo adecuado a la esterilización:

Contar el tiempo desde el momento en que se alcanza la temperatura de esterilización. No dejar la puerta del esterilizador abierta

Si se van a agregar más instrumentos durante la esterilización, comenzar a contar el tiempo de nuevo. Ver si la temperatura de esterilización es adecuada

Verificar que el esterilizador funcione bien.

Limpiar adecuadamente el instrumental

En calor húmedo: Es el método más recomendable por ser más rápido y por qué al estar menos tiempo expuesto el instrumental al calor ocasiona menos alteraciones en este. Se usa con instrumental metálico inoxidable y material de plástico que soporta la esterilización con autoclave.

Actualmente existen piezas de mano, contraángulos y micromotores que se pueden esterilizar en autoclave.

5) *DESINFECCION INTENSIVA DEL INSTRUMENTAL:*

Tan solo si no se tiene una esterilizadora de calor seco o una autoclave podemos:

Hacer hervir al instrumental durante 20 minutos

Se usa con instrumental resistente al calor. Se debe de contar 20 minutos desde el momento en que el agua comienza a hervir. No se debe de usar con instrumental que no sea inoxidable.

Sumergir el instrumental en desinfectante enérgico Se usa con:

Instrumental que no resiste el calor, que se debe sumergir en solución de hipoclorito para desinfectar instrumental por 20 minutos.

Fresas: Se deben de mantener constantemente en una probeta con alcohol etílico al 70% previa limpieza.

Piezas de mano, contraángulos, micromotores: Se deben de desinfectar frotándolos con alcohol etílico al 70%. Además, debe de hacerse funcionar la pieza de mano y la jeringa triple durante 20 segundos sobre la escupidera antes de comenzar el día y entre paciente y paciente con el fin de descargar posibles fluidos que se absorbieron.

PREPARACION DE SOLUCIÓN DESINFECTANTE DE HIPOCLORITO DE SODIO

A) Se debe de usar un recipiente oscuro de plástico con tapa. Nunca usar un recipiente de metal porque lo corroe. La luz inactiva a la solución.

b) Se echa en el recipiente agua y lejía en las siguientes proporciones:

Solución de lejía para desinfectar el instrumental (Hipoclorito de Sodio al 0.5%):
1 parte de lejía por cada 10 partes de agua.

Solución de lejía para desinfectar superficies sucias (Hipoclorito de Sodio al 1.0%): 1 parte de lejía por cada 5 partes de agua.

c) Guardar la solución lejos del calor y de la luz directa

d) Cada día debe de prepararse una solución nueva de hipoclorito.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDonnell G., Russell AD.: Antiseptics and disinfectants Activity, Action, and Resistente. Clinical Microbiol Rev. 1999,12(1): 147-79.

2. Cabrera EC., Gómez FR., Zúñiga AE.: La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. Colombia Médica. 2007. vol. 39, No.2, págs. 149- 158.
3. Rodríguez PAU., Delgado PM., Mora GR., González FY., Guardia.: Infección hospitalaria: Resistencia bacteriana in vitro a los antimicrobianos. Rev. Mexicana de patología clínica. 2006. vol. 53, No. 1, págs. 46-51.
4. Rodríguez PAU., Evaluación de la actividad bactericida in vitro. Rev. Mexicana de patología clínica. 2006. vol. 53, No. 2, págs. 123-125.
5. Fundación para el desarrollo de la Esterilización en la Argentina (FUDESA).
República Argentina. Sep- Oct. 1999. No.12.
6. Cárdenas AJ.: La maravillosa historia de la medicina Capitulo XI. Editorial siglo XX. 2001.
7. Medina A.K., Visión actualizada de la irrigación en endodoncia: Más allá del hipoclorito de sodio. Odontólogo Universidad Central de Venezuela. 1996.
Estudiante de la especialización en endodoncia UCV. Venezuela. 2000-2001.
8. Amaíz A.: Recubrimiento Pulpar. La ciencia y la práctica odontológica. Journal of American dental Association. 2000. Vol. 137. No. 7.
9. Guevara PC., Álvarez MC., Guevara PS.: Asepsia y antisepsia: Práctica fundamental en odontología. Federación Odontológica Colombiana. JulioFebrero 2000. No. 197, págs. 1-5.
10. Hoffmann T., Bruhn G., Richter S., Netuschil L., Breek M.: Clinic controlled study on plaque and gingivitis reduction underlong-term use of low-dose clorhexidina solution in a population exhibiting good oral hygiene. Clinical Oral Investigations. 2000. No. 5, págs. 89-95.

11. Katzung BG.: Antimicrobianos: diversos desinfectantes, antisépticos y esterilizantes. Farmacología básica y clínica. 8ª Edición. Editorial Manual Moderno. 2002, págs. 951-955.
12. Reynoso DG.: "Información personal". MCD. Docente de la UAO/UAZ. Especialista en endodoncia. Mayo del 2002.
13. Crabtree TD., Pelletier SJ., Pruett TL. Surgical antisepsis. In: Block SS, ed. Disinfection, sterilization, and preservation. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkinson, 2001:919-934.
14. Lerones C., Mariscal A., Carnero M., García-Rodríguez A. Fernández-Crehuet J.: Assessing the residual antibacterial activity of clinical materials disinfected with glutaraldehyde, hydrogen peroxide or 2-bromo-2nitro-1,3-propanediol by means of bacterial toxicity assay. European society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2004, CMI, Vol. 10, pags. 984-989.

Nuevo coronavirus (COVID-19): su alcance en la práctica odontológica.

Prof. Dra Alejandra Aguzzi. Prof. Dra Carolina Virga

A medida que continuamos trabajando a través de la pandemia de COVID-19, la forma en que tratamos a nuestros pacientes continúa evolucionando. La necesidad de continuidad de la atención para los pacientes debe seguir siendo el objetivo principal de cada profesional.

La primera línea de atención debe ser por teléfono. La selección telefónica siempre debe comenzar evaluando la salud general de su paciente. Se recomienda en todos los casos realizar el triage. Se recomienda que el mismo sea realizado por vía telefónica previo a la asistencia del paciente al consultorio toda vez que sea posible, para identificar personas potencialmente sospechosas de presentar COVID-19. De no poder efectuarse vía telefónica, debe hacerse antes de decidir la atención del paciente al momento de su llegada al consultorio. El triage es un sistema de selección y clasificación de pacientes en los servicios de urgencia, basado en sus necesidades terapéuticas y los recursos disponibles. Esto permite una gestión del riesgo clínico para optimizar la atención y la seguridad de las personas.

Dependiendo de la respuesta del paciente y sus síntomas, el primer tratamiento odontológico podría incluir el uso de antibióticos y / o analgésicos, se puede recurrir a una video llamada para posibilitar el diagnóstico. En caso de ser necesario, se podrá prescribir un analgésico antiinflamatorio tipo AINEs, siempre elegir el más seguro que es ibuprofeno y adecuar las dosis a la necesidad terapéutica. Si hay medicamentos de los que no está seguro o que nunca ha usado, actualícese antes de recetarlos o consulte con un profesional de la salud apropiado.

En el escenario epidemiológico actual, en términos generales deben evitarse o posponerse todas las consultas odontológicas que no sean consideradas EMERGENCIAS, a fin de impedir la propagación de la enfermedad, la exposición innecesaria de los profesionales a procedimientos generadores de aerosol (PGA) y promoviendo el

cumplimiento de la cuarentena obligatoria por parte de la población, hasta que la autoridad gubernamental así lo establezca.

Identificación de procedimientos de urgencia y emergencia en la práctica odontológica.

Las siguientes prácticas pertenecen al grupo de las emergencias odontológicas; son potencialmente mortales y requieren tratamiento inmediato para detener el sangrado tisular, aliviar el dolor intenso o la infección:

- Sangrado descontrolado.
- Celulitis o infección bacteriana difusa de los tejidos blandos con edema intra oral o extra oral que potencialmente compromete las vías respiratorias del paciente.
- Traumatismos que involucren huesos faciales, lo que puede comprometer las vías respiratorias del paciente. Las urgencias odontológicas se centran en el manejo de condiciones que requieren atención inmediata para aliviar el dolor intenso y / o riesgo de dolor. Estos padecimientos o cuadros clínicos deben tratarse de la forma más mínimamente invasiva posible.
- Dolor dental por inflamación pulpar.
- Pericoronaritis o dolor de tercer molar.
- Osteítis postoperatoria quirúrgica, alveolitis.
- Absceso o infección bacteriana localizada que resulta en dolor e hinchazón localizados.
- Fractura dental que resulta en dolor o causa traumatismos de tejido blando.
- Traumatismo dental con avulsión/luxación.
- Requerimiento de tratamiento dental antes de procedimientos médicos críticos.
- Corona final/cemento puente si la restauración temporal se pierde, se rompe o causa irritación gingival.

Las siguientes prácticas pertenecen al grupo de las urgencias odontológicas:

- Caries dentales extensas o restauraciones defectuosas que causan dolor.
- Eliminación de sutura.
- Ajuste de la prótesis en pacientes con radiación/oncología.
- Ajuste de aparatología ortodóntica fija o removible que este causando dolor o trauma o infección a nivel de tejidos blandos.

Todas las otras prácticas odontológicas no incluidas en el listado precedente, son consideradas de rutina, y no se clasifican dentro de las emergencias o urgencias.

Posibles rutas de transmisión de COVID-19 (nuevo coronavirus) en consultorios odontológicos

Dado que COVID-19 puede transmitirse directamente de persona a persona mediante gotitas respiratorias, la evidencia emergente sugiere que también puede transmitirse a través del contacto y por fómites (objeto carente de vida que, si se contamina con algún patógeno viable, es capaz de transferir dicho patógeno de un individuo a otro). Además, se ha informado que el período de incubación asintomático para las personas infectadas con COVID-19 oscila entre 1 y 14 días, se confirmó también que las personas sin síntomas pueden transmitir el virus. Existen reportes de la presencia de virus vivos en la saliva de individuos infectados, detectados por el método de cultivo viral. Además, se ha confirmado que COVID-19 ingresa a la célula en la misma ruta que el coronavirus del SARS (síndrome respiratorio agudo severo), es decir, a través de un receptor celular específico (enzima convertidora de angiotensina humana 2 -ACE2-). Es así como, COVID-19 puede usar efectivamente este receptor (ACE2) para invadir las células, también lo puede utilizar para promover la transmisión de persona a persona. Se encontró que estos receptores (ACE2) estaban abundantemente presentes en todo el tracto respiratorio, así como también en células morfológicamente compatibles con el epitelio del conducto de la glándula salival en la boca humana. Se demostró que estas células epiteliales de los conductos de las glándulas salivales son objetivos tempranos de la infección por SARSCoV (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo), y es probable que

para el COVID-19 sea la misma situación, aunque hasta ahora no se ha informado ninguna investigación.

Los pacientes y profesionales dentales pueden estar expuestos a microorganismos patógenos, incluidos virus y bacterias que infectan la cavidad oral y el tracto respiratorio. Los entornos de atención dental invariablemente conllevan el riesgo de infección por COVID-19 debido a la especificidad de sus procedimientos, que implica la comunicación cara a cara con los pacientes y la exposición frecuente a saliva, sangre y otros fluidos corporales, además del manejo de instrumentos cortantes. Los microorganismos patógenos pueden transmitirse en entornos dentales a través de la inhalación de microorganismos transportados por el aire que pueden permanecer suspendidos en el aire por largos períodos, contacto directo con sangre, fluidos orales u otros materiales del paciente, contacto de la mucosa conjuntival, nasal u oral con gotitas y aerosoles que contienen microorganismos generados por un individuo infectado y propulsados a corta distancia al toser y hablar sin barbijo, y el contacto indirecto con instrumentos contaminados y / o superficies ambientales. Las infecciones podrían estar presentes a través de cualquiera de estas condiciones implicadas en un individuo infectado en consultorios dentales y hospitales, especialmente durante el brote de COVID-19.

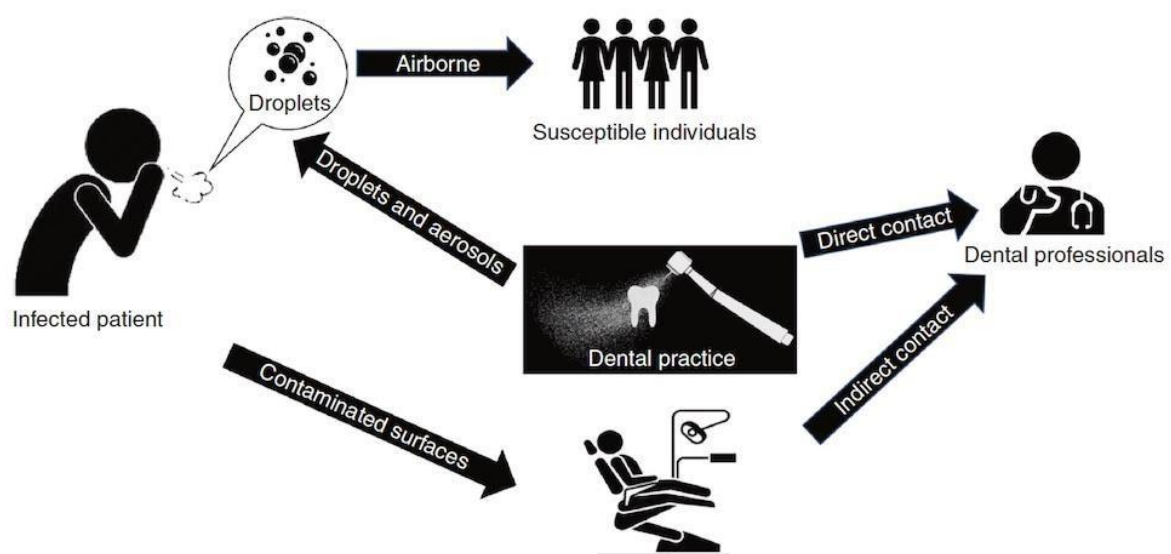


Figura tomada de "Rutas de transmisión de 2019-nCoV y controles en la práctica dental".

Peng et al. 2020

Propagación en el aire

La propagación en el aire del SARS-Cov está bien reportada en muchas publicaciones. Los documentos bibliográficos muestran que muchos procedimientos dentales producen aerosoles y gotas contaminadas con el virus. Por lo tanto, la transmisión de gotas y aerosoles de COVID-19 son las preocupaciones más importantes en consultorios y hospitales dentales, porque es difícil evitar la generación de grandes cantidades de aerosol y gotas mezcladas con la saliva del paciente e incluso sangre durante la práctica odontológica. Además de la tos y la respiración del paciente infectado, los dispositivos dentales, como la turbina, utilizan gas para hacer que gire a alta velocidad y trabaje con agua corriente. Cuando los dispositivos dentales funcionan en la cavidad oral del paciente, se generará una gran cantidad de aerosol y gotas mezcladas con la saliva del paciente o incluso con sangre. Las partículas de gotas y aerosoles son lo suficientemente pequeñas como para permanecer en el aire durante un período prolongado antes de que se depositen en las superficies ambientales o ingresen al tracto respiratorio. Por lo tanto, el COVID-19 tiene el potencial de propagarse a través de gotas y aerosoles de personas infectadas en consultorios y hospitales odontológicos.

Contacto extendido

El contacto directo o indirecto frecuente de un profesional odontólogo con fluidos humanos, materiales del paciente e instrumentos dentales contaminados o superficies ambientales hace una posible ruta para la propagación de virus. Además, los profesionales dentales y otros pacientes tienen contacto probable de la mucosa conjuntival, nasal u oral con gotas y aerosoles que contienen microorganismos generados por un individuo infectado y propulsados a corta distancia al toser y hablar sin una máscara. Se necesitan estrategias efectivas de control de infecciones para prevenir la propagación de COVID-19 a través de estas rutinas de contacto.

Superficies contaminadas extendidas

Los coronavirus humanos como el SARS-CoV, el coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) o los coronavirus humanos endémicos (HCoV) pueden persistir en superficies como metal, vidrio o plástico hasta por un par de días. Por lo tanto, las superficies contaminadas que se contactan con frecuencia en entornos de atención médica son una fuente potencial de transmisión de coronavirus. Las prácticas dentales derivaron gotitas y aerosoles de pacientes infectados, que probablemente contaminan toda la superficie en consultorios dentales. Además, se demostró a temperatura ambiente que el HCoV permanece infeccioso desde 2 h hasta 9 días, y persiste mejor al 50% en comparación con el 30% de humedad relativa. Por lo tanto, mantener un ambiente limpio y seco en el consultorio dental ayudaría a disminuir la persistencia de COVID-19.

Los coronavirus humanos pueden permanecer infecciosos en superficies inanimadas a temperatura ambiente hasta por 9 días. A una temperatura de 30 ° C o más, la duración de la persistencia es más corta. Por lo tanto, la contaminación de las superficies táctiles frecuentes en entornos sanitarios es una fuente potencial de transmisión viral. En un estudio observacional, se describió que los estudiantes se tocan la cara con sus propias manos en promedio 23 veces por hora, con contacto principalmente con la piel (56%), seguido por la boca (36%), la nariz (31%) y los ojos (31%). Aunque no se conoce la carga viral de los coronavirus en las superficies inanimadas durante una situación de brote, parece plausible reducir la carga viral en las superficies mediante la desinfección, especialmente de las superficies tocadas con frecuencia en el entorno inmediato del paciente, donde se puede esperar la mayor carga viral. La OMS recomienda “garantizar que los procedimientos de limpieza y desinfección ambiental se sigan de manera consistente y correcta. La limpieza a fondo de las superficies ambientales con agua y detergente y la aplicación de desinfectantes de uso hospitalario de uso común (como el hipoclorito de sodio) son procedimientos efectivos y

suficientes”. El uso típico de hipoclorito es a una dilución de 1: 100 de hipoclorito de sodio al 5% que resulta en una concentración final de 0.05%. Nuestros datos resumidos con coronavirus sugieren que una concentración de 0.1% es efectiva en 1 minuto. Es por eso que parece apropiado recomendar una dilución 1:50 de hipoclorito estándar en la configuración de coronavirus. Para la desinfección de pequeñas superficies, el etanol (62-71%; pruebas de portadores) reveló una eficacia similar contra el coronavirus. La OMS también recomienda una concentración de etanol al 70% para desinfectar superficies pequeñas.

No se encontraron datos para describir la frecuencia de las manos contaminadas con coronavirus, o la carga viral en las manos, después del contacto con el paciente o después de tocar superficies contaminadas. La OMS recomienda aplicar preferiblemente desinfectantes para manos a base de alcohol para la descontaminación de las manos, por ejemplo, después de quitarse los guantes.

Se han evaluado dos formulaciones recomendadas por la OMS (basadas en 80% de etanol o 75% de 2-propanol) en pruebas de suspensión contra SARS-CoV y MERS-CoV, y ambas se describieron como muy efectivas.

De ser posible, la clínica se puede irradiar con rayos ultravioleta dos veces al día durante 30 minutos cada vez; mantenga una buena ventilación, 2 a 3 veces al día durante al menos 30 minutos cada vez. El área física del paciente debe aumentarse en el área de diagnóstico y tratamiento. Para clínicas de sillón dental no independientes, se puede organizar un sillón dental para organizar el tratamiento. Coloque la menor cantidad posible de artículos sobre la mesa en el área de diagnóstico y tratamiento, y no coloque artículos personales.

Trapear el suelo dos veces al día con 500 mg / L de desinfectante de cloro cada vez; en caso de casos sospechosos o confirmados de infecciones respiratorias, desinfecte la superficie del objeto y el suelo con 1000 mg / L de desinfectante de cloro. Los artículos de limpieza, como trapos y trapeadores que se desinfectan en el suelo y en la superficie de los

objetos, deben marcarse claramente y usarse en diferentes áreas, y desinfectarse de acuerdo con las especificaciones después de su uso.

¿Qué pueden hacer los odontólogos para protegerse y proteger a los pacientes?

Se deben aplicar todas las medidas de prevención o limitación de la propagación de COVID-19 con todos los pacientes. La higiene de las manos se ha considerado la medida más crítica para reducir el riesgo de transmisión de microorganismos a los pacientes. Aunque la higiene de manos adecuada es el requisito previo de rutina para la práctica dental, su cumplimiento es relativamente bajo, lo que impone un gran desafío para el control de infecciones durante el período epidémico de la transmisión COVID-19. El refuerzo para una buena higiene de manos es de suma importancia. Específicamente, los profesionales orales deben lavarse las manos antes del examen del paciente, antes de los procedimientos dentales, después de tocar al paciente, después de tocar el entorno y el equipo sin desinfección, y después de tocar la mucosa oral, piel o herida dañada, sangre, fluidos corporales, secreción y excretas. Se debe tener más precaución para que los profesionales odontólogos eviten tocarse sus propios ojos, boca y nariz.

Además adquiere suma importancia la desinfección completa de todas las superficies dentro de los consultorios dentales. Cada superficie en la sala de espera debe considerarse en riesgo; por lo tanto, además de proporcionar un intercambio de aire periódico adecuado, todas las superficies, sillas, y puertas que entren en contacto con profesionales de la salud y pacientes deben considerarse "potencialmente infectadas". Eliminar revistas y folletos de las salas de espera. Coloque carteles en la sala de espera que recuerden a los pacientes con síntomas respiratorios que se deben cubrir al toser, considere la posibilidad de tener barbijos y pañuelos descartables disponibles para los pacientes en todas las zonas, puede ser útil poner a disposición de los pacientes desinfectantes alcohólicos. Todo el sistema de aire acondicionado debe desinfectarse con mucha frecuencia.

Se recomienda el uso de equipo de protección personal (EPP, que incluye cofia, barbijo, guantes, batas y gafas o máscaras faciales) para proteger la piel y la mucosa de sangre (potencialmente) infectada o secreciones. Como las gotas respiratorias son la ruta principal de transmisión del SARS-CoV-2, se recomiendan respiradores de partículas (por ejemplo, barbijos N-95 autenticados. Se recomienda que los odontólogos usen barbijos en el trabajo de acuerdo con el riesgo de exposición a la infección en diferentes posiciones y operaciones; debe lavarse las manos antes de usarlo, debe cubrir completamente la nariz y la barbilla, debe ajustarse perfectamente a la cara, se debe verificar el ajuste correcto del barbijo; no debe usarse durante más de 4 horas.

Una vez que el equipo de protección personal (EPP) está contaminado con sangre, fluidos corporales, secreciones, etc. durante el diagnóstico y el tratamiento, debe reemplazarse o desinfectarse de inmediato. No toque el barbijo, las gafas, la máscara protectora y el área sin tratamiento con las manos durante el tratamiento. La bata de aislamiento se usa en la unidad de diagnóstico y tratamiento (al lado del sillón) y debe quitarse cuando salga de la clínica; la higiene de las manos debe llevarse a cabo inmediatamente después de quitarse el equipo de protección como guantes, barbijo y ropa de aislamiento; al quitar el equipo de protección, las manos deben evitar tocar la superficie contaminada y la ropa de aislamiento debe mirar hacia afuera. Después del uso, las gafas protectoras y las máscaras protectoras deben limpiarse y desinfectarse con etanol al 75% o colocarse en 500 ~ 1000 mg / L de desinfectante que contenga cloro durante 30 minutos, luego enjuagarse con agua corriente y secarse para su uso; cambiarse la ropa de trabajo y aquellos que tienen condiciones, después del trabajo, se pueden duchar. Las personas que no puedan hacerlo, pueden lavarse las manos, la cara y el cabello. Se recomienda ducharse después de regresar a casa.

La práctica de manejo del área operativa debe ser bastante similar a lo que sucede con otros pacientes afectados por enfermedades infecciosas y altamente contagiosas. Con la mayor frecuencia posible, el personal debe trabajar a una distancia adecuada de los pacientes; Además, las

piezas de mano deben estar equipadas con dispositivos antirreflujo para evitar contaminaciones y mejorar el riesgo de infecciones cruzadas.

Los odontólogos deben tomar medidas estrictas de protección personal y evitar o minimizar las operaciones que pueden producir gotas o aerosoles. La técnica de 4 manos es beneficiosa para controlar la infección. La operación a cuatro manos en el diagnóstico y tratamiento oral puede mejorar la calidad profesional y la eficiencia en el trabajo, y es propicio para el control de infecciones cruzadas. El uso de eyectores de saliva con volumen bajo o alto puede reducir la producción de gotas y aerosoles

Uso de enjuagues bucales previo al tratamiento

Se puede disminuir la carga viral bucal del paciente con enjuagues de peróxido de hidrógeno al 1% o iopovidona al 0.2% previo al inicio del procedimiento, durante 30 segundos. Los enjuagues de clorhexidina no parecen ser tan efectivos. Existe evidencia moderada de que los enjuagues bucales, previo al tratamiento, reducen significativamente la cantidad de microorganismos en el aerosol producido por el acto odontológico. Los estudios in vitro han demostrado que la gárgaras de iodo povidona puede inhibir la actividad del SARS-CoV y del MERS-CoV.

Los resultados de nuestra revisión muestran que existe evidencia moderada con respecto a la eficacia de los enjuagues bucales para reducir la cantidad de bacterias viables en el aerosol generadas a través de diferentes procedimientos dentales. Con la excepción de un estudio, investigadores encontraron que diferentes tipos de enjuagues bucales podían disminuir la cantidad de microorganismos en las placas de agar colocadas en varios puntos del consultorio dental, así como en los filtros estériles conectados a un dispositivo de muestreo de aire al vacío. Esto es importante, porque una reducción en el número de bacterias en aerosol puede reducir el riesgo de contaminación cruzada en el consultorio dental, lo que ayuda a proteger a los dentistas, el personal del consultorio dental y los pacientes.

Aunque el uso de equipos de protección personal y otras medidas de control de infecciones son una práctica común entre los dentistas, estas medidas presentan limitaciones. Por ejemplo, la mayoría de los barbijos no protegen completamente de la exposición a microorganismos en aerosol, especialmente *M. tuberculosis*, debido a su capacidad limitada para filtrar partículas de 1 μm con una eficiencia de filtro superior al 95% y la presencia de pequeñas aberturas o defectos. Además, cuando los barbijos se mojan, su eficiencia de filtración disminuye. En la misma línea, los guantes pueden tener pequeños defectos y pueden romperse durante el uso. Además, los microorganismos en aerosol permanecen suspendidos en el entorno del consultorio dental hasta 4 horas después de un procedimiento dental, para que el personal dental pueda quedar expuesto cuando retire el equipo de protección después de una cita con el paciente. En consecuencia, la reducción en los niveles de microorganismos en aerosol promovidos por enjuagues bucales previos puede dar como resultado una protección adicional contra la contaminación cruzada en el entorno del consultorio dental.

Uso de goma dique

El uso de goma dique puede minimizar significativamente la producción de aerosol o salpicaduras contaminadas con saliva y sangre, particularmente en los casos en que se utilizan piezas de mano de alta velocidad y dispositivos de ultrasonidos dentales. Se ha informado que el uso de presas de goma podría reducir significativamente las partículas en el aire en un diámetro de ~ 3 pies del campo operativo en un 70%. Cuando se aplica una goma dique, se debe usar una succión de volumen extra alto para aerosoles y salpicaduras durante los procedimientos junto con la succión regular. En este caso, también es necesaria la implementación de una operación completa a cuatro manos. Si el aislamiento con goma dique no es posible en algunos casos, se recomiendan dispositivos manuales, como raspador de mano, para la limpieza periodontal, a fin de minimizar la generación de aerosol tanto como sea posible.

Preguntas no resueltas y direcciones futuras de investigación

No hay duda de que la investigación de coronavirus ha ganado un impulso urgente y sin precedentes debido a la letalidad del SARS y su propagación casi mundial en unos pocos meses. En consecuencia, los laboratorios de todo el mundo están trabajando al unísono para proporcionar respuestas a muchas preguntas no resueltas, así como para desarrollar una nueva vacuna preventiva. En odontología, en particular, quedan varias preguntas por resolver, incluidas las siguientes:

- ¿Sobrevive el virus en la saliva humana y, de ser así, por cuánto tiempo?
- ¿El virus se elimina en la saliva durante el período de incubación temprano o durante la fase de convalecencia de la enfermedad?
- ¿Los componentes salivales humanos como la lisozima, la lactoferrina y el inhibidor de la proteasa leucocitaria salival tienen actividad anticoronavirus?

Bibliografía

- COVID-19 Recomendaciones en Odontología. Ministerio de Salud. Argentina.

Abril 2020. Disponible en:

<http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001881cnt-COVID-Recomendaciones en odontologia 3-4.pdf>

- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020; 395:470–473.

- Backer JA, Klinkenberg D & Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Euro. Surveill*.

- Liu L, *et al*. Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the

upper respiratory tracts of rhesus macaques. *J. Virol.* 2011; 85: 4025–4030.

- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection.* 2020; 104(3):246–251.

- Cleveland JL, *et al.* Transmission of blood-borne pathogens in US dental health care settings: 2016 update. *J Am Dent Assoc.* 2016; 147:729–738.

- Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci.* 2020; 12(1):9.

- Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious

Agents in Healthcare Settings. 2007.

www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/Isolation2007.pdf

- Zemouri C, de Soet H, Crielaard W, Laheij A. A scoping review on bio-aerosols in healthcare and the dental environment. *PLOS ONE.* 2017. 12(5): e0178007.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178007>

- Otter JA, Donskey C, Yezli S, Douthwaite S, Goldenberg SD, Weber DJ. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect.*

2016 Mar; 92(3):235-50.

