

La Terapéutica Antimicrobiana*

DR. ROBERT I. WISE, M.D., Ph.D., F.A.C.P.**

CONCEPTOS ACTUALES SOBRE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA.

ASPECTOS HISTORICOS:

A fin de comprender los conceptos actuales sobre terapia antimicrobiana es necesario revisar algunos aspectos históricos del desarrollo de los agentes antimicrobianos. Paul Ehrlich predijo con notable exactitud el impacto de los agentes antimicrobianos en el tratamiento de las infecciones cuando en Londres, en 1913, durante el 17º Congreso Internacional de Medicina, puso énfasis en que ciertos análogos metabólicos podrían interferir con el metabolismo celular. Dijo que "los fármacos deben poseer cierta estructura que es químicamente afin a uno de los quimiorreceptores del parásito" (1).

Las observaciones de Fleming en 1929 (2) sobre el poderoso efecto inhibitor de la penicilina surgieron en un momento de un nihilismo terapéutico muy difundido. George Bernard Shaw había escrito que "este mundo sería más saludable si se demoliesen todos los laboratorios químicos de Inglaterra ya que sólo representan un vasto sistema comercial de charlatanería y envenenamiento" (3).

La era moderna en la terapia antibacteriana comenzó en 1935 con la introducción por Domagk del Prontosil, la primera de las sulfonamidas (4). En 1942 se dispuso de penicilina para uso terapéutico en animales y humanos. A ésta le siguió la estreptomycin, las tetraciclinas, el cloramfenicol y muchos otros y al presente nuestro armamentario terapéutico ofrece aproximadamente 40 agentes antibacterianos. Cada uno de ellos puede venderse bajo diversos nombres comerciales. Algunos se combinan para ofrecer posibilidad de nuevas marcas. Por lo tanto, estos cuarenta agentes circulan con varios cientos de nombres diferentes, con la inevitable confusión. Esta circunstancia, a menos que se comprenda bien, ofrece pocas ventajas para los pacientes, que necesitan tratamiento con el antibiótico y el método más efectivos.

* Conferencia dictada en el Curso de Medicina Interna en San José, Costa Rica, el 3 de abril de 1970. Traducida por el Dr. Mario Miranda.

** Jefe del Departamento de Medicina del "Jefferson Medical College", de la Universidad Tomás Jefferson, Filadelfia, Pensilvania, E.U.A.

ENSAYOS EMPIRICOS:

Al principio de la era de la terapia antimicrobiana, las pruebas de sensibilidad "in vitro" no estaban bien desarrolladas. Cada médico, en grado variable, participaba en ensayos empíricos utilizando los fármacos en muchas entidades mórbidas. Se administraba antibióticos en las virosis, en enfermedades no infecciosas y en pacientes quirúrgicos. Disminuyeron los intentos para diagnosticar y tratar específicamente.

Después hubo un renacer del énfasis en la precisión diagnóstica y las indicaciones específicas de los antimicrobianos, se acumuló experiencia con las reacciones adversas y los peligros potenciales de esta terapia. Su uso se perfeccionó y comenzó a desaparecer el entusiasmo por las combinaciones de múltiples antibióticos.

CLASIFICACION DE BACTERIAS Y ANTIBIOTICOS:

La terapia antimicrobiana se hace más comprensible si todos los antimicrobianos se dividen en dos grupos: uno con mayor acción sobre bacterias Gram positivas y el otro sobre las Gram negativas. En la Tabla I se incluyen la mayoría de las bacterias que causan enfermedad en seres humanos, las que se clasifican morfológicamente en tres grandes grupos: los *cocos*, ya sean Gram positivos como los *Diplococcus*, *Streptococcus*, *Gaffkya*, *Sarcina* y *Estafilococcus*, o Gram negativos como *Niesseria*, *meningococo*, *gonococo*, *Mima* y *Herellea*.

El grupo de los espirilos comprende los *Vibrio*, *Treponema*, *Borrelia* y *Leptospira*.

Los bacilos comprenden el género *Bacillus*, que es Gram positivo y formador de esporas, siendo el *Bacillus Antracis* el único patógeno del grupo, el *Clostridia*, Gram positivo, y a los bacilos no esporuladores como el *Lactobacilli*, no patógeno, el *Listeria* y el género *Corynebacteria*.

Las penicilinas y demás antibióticos con un espectro parecido, o sea las cefalosporinas, LOS MACROLIDOS, lincomicina y vancomicina, tienen acción antibacteriana contra los cocos, espiroquetas, los géneros *Bacillus Clostridia*, y los bacilos Gram positivos, no esporulados. Algunos de los antibióticos efectivos contra los Gram negativos, en particular los del grupo de la Estreptomina, las tetraciclinas, cloramfenicol, las polimixinas, sulfonamidas, nitrofurantoinas y ácido nalidixico, también pueden ser efectivos contra este grupo de bacterias, pero en general no son las de elección.

Quedan entonces los bacilos Gram negativos no esporulados como un grupo que en general es más resistente a las penicilinas y otros antibióticos con un espectro similar. Este grupo incluye los géneros *Escherichia*, *Aerobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Shigella*, *Alkaligenes*, *Hemophilus*, *Actinobacillus*, *Brucella*, *Serratia*, *Pasteurella* y *Bacteroides*, PARA los cuales los antibióticos de mayor efectividad contra Gram negativos son los más útiles, o sea, los aminoglucósidos, las tetraciclinas, cloramfenicol, polimixinas, sulfonamidas, nitrofurantoinas y ácido nalidixico.

Como se dijo, los antibióticos pueden dividirse en dos grupos. Los usados para Gram positivos comprenden las penicilinas, cefalosporinas, macrolidos, lincomicina y vancomicina.

LAS PENICILINAS:

Penicilina G, oral, I.M. o I.V.
 Meticilina, I.V.
 Oxacilina, oral, I.M. o I.V. (Prostafilina)
 Cloxacilina, oral.
 Dicloxacilina, oral.
 Nafcilina, oral, I.M.
 Ampicilina, oral, (Penbritin, Pentrexil)
 Carbenacilina, I.M. o I.V.

La penicilina G es el antibiótico de elección para el ántrax y las infecciones a neumococos, estreptococos, meningococos, gonococos, clostridia y listeria. NO es el antibiótico de elección en estafilococcias a menos que el cultivo demuestre sensibilidad a la penicilina, y deben usarse entonces la meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina o nafcilina. La meticilina I.V. debe usarse para las estafilococcias series y la dicloxacilina oral para las menos graves.

La ampicilina y carbenacilina no tienen ventajas sobre la Penicilina G en el tratamiento de las infecciones sensibles a ésta. Son más caras y menos efectivas. Son destruidas por la penicilinasas y por lo tanto no son útiles en las estafilococcias. Difieren de las otras penicilinas en que son efectivas contra las bacterias Gram negativas. La ampicilina es efectiva contra el *Hemophilus*, *Proteus mirabilis*, y algunas cepas de *Salmonella* y *E. Coli* y no lo es contra *Pseudomonas*. Tiene un papel terapéutico similar al de las tetraciclinas.

La carbenacilina es una penicilina semisintética con estructura molecular similar a la ampicilina, pero es inestable en medio ácido, o sea, inefectiva oralmente. Puesto que es relativamente atóxica, se puede administrar en grandes cantidades en pacientes no alérgicos. No es tan efectiva como la ampicilina contra el *Hemophilus*. La *Klebsiella* le es resistente y puede ser un invasor secundario cuando se usa. Es relativamente efectiva contra algunas cepas de *E. Coli*, *Proteus*, *Salmonella* y *Shigella*. La mayoría de las cepas de *Pseudomonas* son inhibidas por 50 mcg. por cc; 40% de las cepas son inhibidas por 25 mcg. por cc; sin embargo, cerca del 20% de las cepas requieren concentraciones de 125 a 250 mcg. por cc. La inyección de un gm. de carbenacilina I.M. produce una elevación sérica transitoria vecina a los 140 mcg por cc. Por lo tanto, es necesario administrar 12 a 30 gm. diarios junto con brobencid a fin de obtener concentraciones séricas que suban hasta 400 mcg por cc. Cuando las concentraciones séricas alcanzan 800 mcg por cc. se producen fasciculaciones musculares y confusión mental. Puesto que 80% de la dosis se excreta en orina en lapso de 6 horas, las concentraciones en orina pueden alcanzar niveles muy altos. Es predicable que su mayor utilidad será en el tratamiento de infecciones urinarias a *Pseudomonas*, *Proteus* y *E. Coli*.

LAS CEFALOSPORINAS:

Cefalotina, I.V. o I.M. (Keflin)
 Cefaloridina, I. M. (Loridin)

Estos antibióticos son activos contra Gram negativos y positivos y contra los estafilococos penicilino resistentes, pero no son tan efectivos contra Gram negativos como otros agentes más apropiados. El *Streptococcus fecalis* y *Pseudomonas* son resistentes.

Las cefalosporinas pueden usarse en pacientes con hipersensibilidad a la penicilina, aunque hay que tener cautela pues alrededor del 18% de las pacientes

alérgicos a penicilina pueden reaccionar adversamente con hipersensibilidad a las cefalosporinas.

La cefaloridina puede administrarse intramuscularmente con menos dolor que otros antibióticos, aunque es más fácilmente destruida por la penicilinas que la cefalotina, es nefrotóxica y no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal a menos que sea posible controlar las concentraciones in vivo.

LOS MACROLIDOS:

Eritromicina, oral, intravenosa (Ilosone-Eritromicina).
 Novobiocina, oral (Albamicina).
 Oleandromicina, oral, intravenosa, intramuscular.
 Triacetiloleandromicina, oral, intravenosa, intramuscular.

Los macrólidos son efectivos contra las bacterias Gram positivas. Pueden usarse en la terapia de las infecciones por estas bacterias cuando el paciente es alérgico a la penicilina y cefalosporinas. Ya que por lo general se les administra por vía oral, no se alcanzan altas concentraciones y no deben utilizarse en infecciones severas. Son más tóxicas que las penicilinas y la cefalotina y causan erupciones con frecuencia.

Lincomicina, oral (lincocin).

La lincomicina no es un macrólido pero tiene un espectro antibacteriano similar. No tiene hipersensibilidad cruzada puesto que químicamente es diferente de todos los demás antibióticos. No tiene acción contra Gram negativos o virus. La toxicidad se manifiesta con náuseas y diarrea puesto que puede causar colitis y proctitis. Es afectivo contra los estafilococos. Se ha informado que produce en el hueso concentraciones más altas que otros antibióticos; sin embargo, si otros antibióticos tienen efectos antibacterianos mayores, ésta puede no ser una ventaja real.

Vancomicina, intravenosa, (Vancocin).

Este antibiótico es efectivo contra los estafilococos y otras bacterias Gram positivas y se utiliza como último recurso en estafilococcias severas cuando las penicilinas y cefalotinas no pueden utilizarse debido a hipersensibilidad o no han dado resultado. Debe usarse intravenosamente y las tromboflebitis son un inconveniente. Cada 24 horas deben administrarse dosis de mantenimiento equivalentes al 25% de la dosis diaria, durando su administración no menos de 10 minutos. Puede darse oralmente en enterocolitis estafilocócica.

En resumen, el tratamiento de elección para infecciones por cocos Gram positivos y negativos, espiroquetas y bacilos Gram positivos lo dan la penicilina, cefalosporinas, macrólidos, lincomicina y vancomicina, con excepción de *Mimeia* y *Horellea*, que en su susceptibilidad se asemejan a bacilos Gram negativos no esporulantes.

ANTIBIOTICOS PARA BACILOS GRAM NEGATIVOS NO ESPORULADOS:

Es más difícil establecer normas de antibióticoterapia para estos bacilos que para los que se discutieron en el capítulo precedente. El género de estos microorganismos no puede distinguirse al examen microscópico, y por tanto las pruebas de sensibilidad in vitro son más importantes en la elección del agente terapéutico.

LOS AMINOGLUCOSIDOS:

Estreptomicina
Dihidroestreptomicina
Neomicina
Kanamicina (Kantrex)
Paromomicina (Humatin)
Gentamicina (Garamicina)

Las estreptomicinas tienen un lugar muy importante en la terapia de la tuberculosis, las infecciones mixtas, la endocarditis por *Streptococcus fecalis* (junto con penicilina), la brucelosis y la tularemia. Debido a su toxicidad, la neomicina rara vez se usa parenteralmente y por lo general se usa tópicamente en ungüentos, irrigaciones y para reducir la flora bacteriana del intestino delgado y grueso, en especial en pacientes con insuficiencia hepática severa. La Kanamicina es un agente terapéutico importante en el tratamiento de septicemia por bacilos Gram negativos. La Paromomicina se ha usado poco. La gentamicina tiene su mayor indicación en la terapia de infecciones por *E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Serratia*, y asociada a Cefalotina es la terapia de elección en la bacteremia por Gram negativos, con o sin shock.

Los aminoglucósidos son ototóxicos y lesionan el vestíbulo. Su uso prolongado o concentraciones sanguíneas altas pueden producir sordera y ataxia. Débese ser cauteloso en los pacientes con insuficiencia renal. Si la función renal normal estas drogas pueden excretarse en ocho horas, pero pueden tomar hasta 3 días si hay uremia.

Aproximadamente un 90% de las cepas de *Pseudomonas* son susceptibles a Gentamicina en una concentración de 10 mcg. por ml., que es un nivel ototóxico. El dilema terapéutico queda claro si se considera que la dosis de gentamicina es de 2.4 mg por kilo, por día, y que una dosis de 80 mg.I.M. en una persona de 60 kilos redundaría en una concentración sérica de aproximadamente 7 mcg. por ml.

LAS TETRACICLINAS:

Tetraciclina
Oxytetraciclina (Terramicina)
Clortetraciclina (Aureomicina)
Dimetilclortetraciclina
Metaciclina (Rondomicina)
Doxiciclina (Vibramicina)

Estos antibióticos son efectivos contra bacterias Gram positivas y negativas. Sin embargo, debido a la efectividad de las penicilinas, cefalosporinas, macrólidos y vancomicina, las tetraciclinas se han hecho menos útiles para las Gram positivas. Y desde la introducción de la ampicilina, gentamicina y nitrofurantoínas su utilidad en el tratamiento de las bacterias Gram negativas se ha limitado. Cuando se dan oralmente producen concentraciones séricas del orden de 2 a 3 mcg por ml. Al igual que la eritromicina, son efectivas contra el *Mycoplasma pneumoniae*, y también son útiles en las infecciones urinarias por bacilos Gram negativos, y en las infecciones sistémicas causadas por rickettsias y bedsonias.

Cloramfenicol (Cloromicetina)

El cloramfenicol es efectivo contra bacterias Gram negativas y positivas, pero no es de elección en el tratamiento de las Gram positivas desde el advenimiento de otros antibióticos más efectivos y menos peligrosos. Por su misma toxicidad tampoco es la droga de elección contra las Gram negativas, con la excepción de la fiebre tifoidea. Su uso a veces produce depresión de la médula ósea. Es útil en el tratamiento de la meningitis meningocócica en pacientes que son alérgicos a la penicilina.

LAS POLIMIXINAS:

Polimixina B (Aerosporina)

Polimixina D (Colistín)

Estos antibióticos son efectivos contra bacterias Gram negativas, pero debido a su oto y neurotoxicidad, su uso por lo general está limitado al tratamiento de infecciones por *Pseudomonas*.

OTROS AGENTES:

La utilidad de la Bacitracina ha quedado limitada debido a otros agentes menos tóxicos. Las sulfas, nitrofurantóinas y ácido nalidíxico son útiles en infecciones del tracto urinario.

COMBINACIONES DE ANTIBIOTICOS:

Ciertas combinaciones preestablecidas de antibióticos han recibido recientemente mucha publicidad. Puede aceptarse que existen indicaciones para usar más de un antibiótico en el tratamiento de infecciones bacterianas. Por ejemplo el uso de penicilina y estreptomina en el tratamiento de endocarditis a *Streptococcus fecalis*, de estreptomina e isoniacida en tuberculosis, de estreptomina y tetraciclina en brucelosis, de gentamicina y cefalotina en sepsis a bacilos Gram negativos con shock.

Se han producido combinaciones que contienen penicilina y estreptomina, tetraciclina y oleandromicina, tetraciclina y novobiocina, tetraciclina y nistatina y tetraciclina y anfotericina B.

Cuando se considera cada enfermedad infecciosa por aparte, ninguna de estas combinaciones preestablecidas satisface el criterio de un tratamiento adecuado. Las dosis fijas no permiten flexibilidad y si éstas se aumentan para dar adecuadas concentraciones in vivo de uno de los componentes, la dosis del otro puede llegar a niveles tóxicos. Si uno de los ingredientes es el de elección, el otro puede no estar indicado, y si de todos modos se usa, expone al paciente a un antibiótico innecesario y a más probabilidad de reacciones secundarias, al tiempo que puede facilitar el florecimiento de cepas resistentes.

Nos parece razonable afirmar que dos o más drogas pueden estar indicadas si logran un efecto que ninguna por aparte podría alcanzar, o si juntas reducen los efectos tóxicos. El médico tiene la obligación de justificar cualquier tipo de terapia en términos del beneficio que pueda traerle al paciente. Uno de los principios básicos en el tratamiento de las enfermedades es un diagnóstico lo más exacto posible y mantener flexibilidad en las dosis para lograr la mayor ventaja para el enfermo.

B I B L I O G R A F I A :

- 1.—EHRlich, P.
Chemotherapeutics: Scientific Principles, Methods and Results. Lancet 2:445-451, 1913.
- 2.—FLEMING, A.
On the antibacterial action of cultures of a Pnicillium, with special reference to their use in the isolation of B. Influenza. 1929.
- 3.—SHAW, G. B.
El Dilema del Doctor, 1906.
- 4.—DOMAGK, G.
Eine neue glasse von Desingektionsmitteln. Deutschs med. Wchnschr. 61:829, 1935.

PREMISAS CLINICAS ANTE EL PACIENTE CON INFECCION

GRAM POSITIVAS

PENICILINAS

Penicilina G
Meticilina
Oxacilina
Cloxacilina
Nafcilina
Ampicilina
Carbenacilina

CEFALOSPORINAS

Cefalotina
Cefaloridina

MACROLIDOS

Eritromicina
Novobiocina
Oleandromicina
Triacetiloleandromicina
Carbomicina

OTROS

Lincomicina
Vancomicina
Ristocetina

GRAM NEGATIVAS (Positivas)

GRUPO ESTREPTOMICINA

Estreptomicina
Dihidroestreptomicina
Neomicina
Kanamicina
Paromomicina
Gentamicina

TETRACICLINAS

Tetraciclina
Oxitetraciclina
Clortetraciclina
Dimetilclortetraciclina
Metaciclina
Doxiciclina

CLORAMFENICOL

POLIMIXINAS

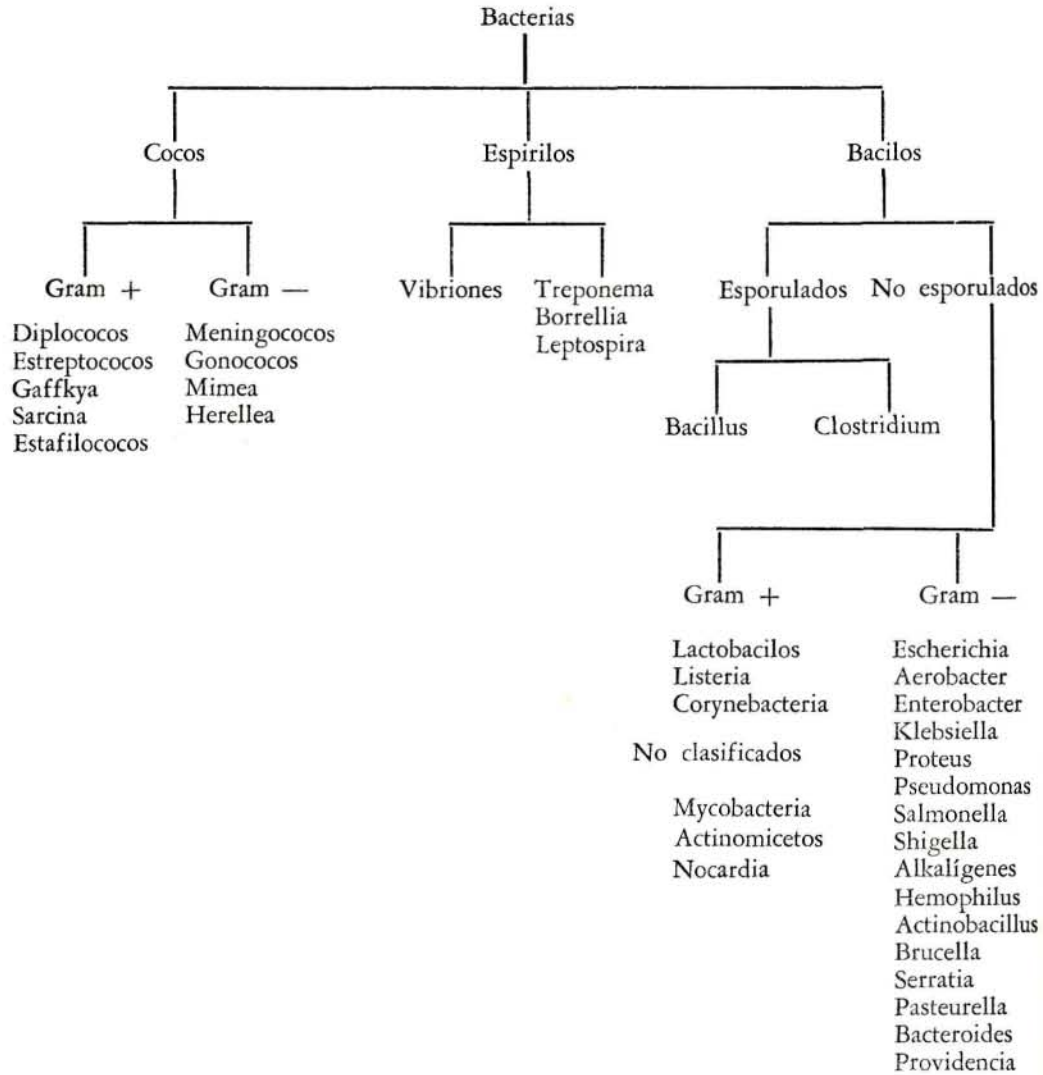
Polimixina B
Polimixina D (Colimicina)

OTROS AGENTES

Bacitracina
Sulfonamidas
Nitrofurantoinas
Acido nalidíxico

TABLA 1

AGENTES ETIOLOGICOS DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS



VIRUS

BEDSONIA

RICKETTESIA

MYCOPLASMA

HONGOS

PROTOZOOS