

# Antibioticos inhibidores de la síntesis de proteínas.

Dr. José Luis Figueroa Hernández\*

## Resumen

*La idea y el uso de los antibióticos se remonta aproximadamente a 2 500 años, por los chinos. Sin embargo, fué hasta la primera década del siglo XX que Paul Erlich inició la Quimioterapia como ciencia en 1928. Fleming, de manera fortuita, descubrió la penicilina, pero sólo hasta 1957 se estableció su mecanismo de acción. En la década de los cuarentas, en plena segunda guerra mundial, hubo un auge en las ciencias en general y en la ciencia médica se descubrieron nuevos y variados medicamentos, entre ellos se aisló e identificó de proteínas (ISP), los cuales resultaron útiles contra las infecciones por bacterias resistentes a los primeros antibióticos; sin embargo, también resultaron ser bastante tóxicos para el humano. Su mayor utilidad ha sido como herramientas para precisar el mecanismo de acción de otros quimioterápicos. Son muchos los ISP descubiertos, pero son pocos los que se utilizan en la clínica, tales es el caso del cloranfenicol, las tetraciclinas, la estroptomicina, la bacitracina y la eritromicina. A continuación se describen las generalidades, los usos terapéuticos, las contraindicaciones y precauciones, así como los efectos adversos de estos ISP.*

## I. Introducción

### 1.1. Antecedentes generales históricos de los antibióticos.

La idea y el intento del uso de antibióticos es tan viejo como la misma microbiología. Hace más de 2 500 años los chinos ya conocían las propiedades terapéuticas de la cuajada mohosa de Soya para los furúnculos.

En México, desde la época prehispánica, se utilizaba sobre las heridas la aplicación tópica de ciertos hongos que se reproducen en las tortillas y otros productos a base de maíz.

En 1877, Pasteur y Joubert fueron los primeros en reconocer la potencialidad clínica de los microorganismos como agentes terapéuticos.

La Quimioterapia como ciencia principia con Paul Erlich, en la primera década del siglo XX, quien formuló los principios de la toxicidad selectiva, reconoció las relaciones químicas específicas entre los parásitos y las drogas, el desarrollo de resistencia por los parásitos y el papel de la terapéutica combinada para combatir tal resistencia. Sus experimentos dieron lugar a el descubrimiento de las arsénaminas y su introducción contra la sífilis en 1910. Así, renació la idea de desarrollar específicamente sustancias químicas que producidas por un microorganismo vivo fueron capaces de inhibir o impedir el desarrollo de otros microorganismos.

En 1928 en Inglaterra, Fleming observó fortuitamente que un moho había contaminado

\* Del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina. UNAM. México DF

sus cultivos de estafilococo, produciendo lisis estafilocócica a su alrededor; como este moho pertenecía al género **Penicillium Notatum**, Fleming le dió el nombre de penicilina a la sustancia antibacteriana producida por el moho.

El impulso a la era moderna quimioterápica lo dió Dogmak en 1935, con el descubrimiento de la sulfonamida y su uso clínico terapéutico en 1936.

En 1939, Florey y Chain, en Oxford, iniciaron la biosíntesis y extracción de penicilina de los caldos de cultivo. En 1941 hicieron el primer ensayo terapéutico con éxito en varios pacientes con graves infecciones estafilocócicas y estreptocócicas refractarias a toda otra terapéutica.

En la época de la segunda guerra mundial, en que junto con el auge tecnológico bélico hubo un auge en todas las ciencias, la farmacología no se quedó atrás y hubo una gran explosión en la producción de fármacos.

Se impulsó la búsqueda bien orientada y programada de fármacos diversos, entre ellos los denominados antibióticos y de la recién conocida penicilina, puesto que eran necesarios para combatir una gran cantidad de enfermedades infecciosas que aún no tenían tratamiento o bien que el tratamiento en uso no era el óptimo.

No fué sino hasta 1957, cuando se conoció el mecanismo de acción inhibitorio de la síntesis de pared celular, por la penicilina.

Un grupo muy numeroso de sustancias antibióticas se han aislado a partir de algunas bacterias presentes en el suelo, un género ampliamente difundido y muy varido es el **Estreptomyces**.

Se ha encontrado que su mecanismo de acción antibiótico es por inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas.

Este hecho ha resultado de gran importancia a la luz del conocimiento de la aparición de resistencia bacteriana para los primeros y más útiles antibióticos desarrollados, por su gran espectro de actividad (penicilina).

Así, mediante otros mecanismos de acción se pueden lesionar bacterias que desde siempre no han sido sensibles a la penicilina o que

siendolo han desarrollado resistencia.

### 1.1 Mecanismos de acción de los antibióticos

El uso de varios de los antibióticos más importantes se estableció sobre una base empírica antes de tener una idea apropiada de sus acciones a nivel molecular, fué necesario primero adquirir conocimientos sobre la biosíntesis de los principales constituyentes macromoleculares celulares, para lo que también se utilizaron los antibióticos como herramientas y ayudaron a elucidar algunos acontecimientos bioquímicos que ocurren en las bacterianas y células del mamífero y hasta después se estableció su mecanismo de acción.

Esto permite conocer si un antibiótico posee o no toxicidad selectiva bacteriana, determinar su espectro de acción y predecir los riesgos de toxicidad en el humano.

Los mecanismos de acción antibacteriana, conocidos hasta la actualidad son:

1. Inhibición de la síntesis de pared celular.
2. Alteraciones de la permeabilidad de la membrana celular.
3. Inhibición de la síntesis proteica.
4. Inhibición de la síntesis de ácido nucléico.

### 1.2 Inhibidores de síntesis de proteínas. (ISP)

La quimioterapia está basada en la idea fundamental de producir toxicidad selectiva sobre células Eucarióticas; en la terapéutica tal principio se cumple con el uso de quimioterápicos que actúan al inhibir la síntesis de pared celular.

Desgraciadamente, en la mayoría de las enfermedades esto no sucede, principalmente en aquellos casos en que el mecanismo de acción del agente terapéutico implica la inhibición o alteración de sistemas proteicos que son comunes tanto a las células Eucarióticas como a las células Procaríóticas.

Por esta razón los efectos tóxicos sobre las células del mamífero (procaríóticas) son comunes a todos ellos y bastante más accentuadas para algunos, tanto así que debido a

Cuadro I Síto y mecanismo de acción de algunos inhibidores de síntesis de proteínas		
Fármaco	Síto	Mecanismo
Cloranfenicol	Subunidad 50-S	Interfiere con el enlace de amino ácidos a cadenas peptídicas, impide la elongación, por inhibir la peptidiltransferasa.
	Ribosoma 70-S y 80-S	En células del mamífero (eritropoyéticas) como un dipéptido antagonista delo substracto peptídico por la enzima.
Tetraciclinas	Subunidad 30-S	Bloquean el enlace de aminoacil RNA de transferencia a la subunidad 30-S.
Macrólidos (Eritromicina) y Lincomicinas	Subunidad 50-S	Probablemente compitiendo con los aminoácidos por los sitios de enlace ribosómico.
Aminoglicosidos (Estreptomicina)	Subunidad 30-S	Se eslabona a una proteína superficial de la subunidad 30-S del ribosoma bacteriano, distorsiona la región de reconocimiento y causa lectura errónea del mensaje por el RNAm, con inserción equivocada de aminoácidos en la cadena peptídica y la síntesis de proteínas anfuncionales.
Emetina	Células procarióticas	Inhibe en el Ribosoma la translocación de peptidil-RNAt del sitio acceptor al donador. No inhibe la formación de uniones peptídicas.
Cicloheximida	Cel. Procarióticas	Bloquea la elongación de la cadena polipeptídica e inmoviliza los polisomas.
Puromicina		Análogo del aminoacil RNAt, por lo que afecta la separación de la cadena peptídica en desarrollo del complejo peptidil RNAt-RNAm-Ribosomas; con la formación de peptidil puromicina.
Bacitracina	Celular	Inhibe la síntesis del peptidoglicano por inhibición de la desfibrilación del lípido-profósforo a lípido fosfato y así se bloquea la síntesis de pared celular.

ello no han tenido utilidad en la clínica, por ejemplo la Puromicina.

Sin embargo, debido a que su mecanismo de acción resulta interesante, algunos de ellos (Actinomicina "D", cicloheximida) se han venido usando como herramientas experimentales, para elucidar específicamente cuál es el papel que juega la síntesis de proteínas orgánicas en algunas funciones fisiológicas, cuyos mecanismos íntimos aún no se conocen con certeza (memoria y aprendizaje) o en procesos patológicos diversos y frecuentes que cobran un gran número de víctimas o en los que el tratamiento en uso no es el ideal (Cáncer y virosis).

También se han utilizado para precisar el mecanismo de acción de otros quimioterápicos sobre la síntesis de proteínas, tales es el caso del uso de la puromicina para el estudio del mecanismo de acción de la tetraciclina.

En el cuadro I se muestra el mecanismo de acción antibacteriana y/o tóxica de estos fármacos, que es precisamente por inhibición de la síntesis proteica a nivel de alguna subunidad ribosomal.

## 2.1 Origen y química

Existe una amplia variedad de substancias antibióticas (Quimioterápicos) que pueden inhibir la síntesis de proteínas bacterianas, la mayoría de éstas se han obtenido de diversas bacterias presentes en la tierra como flora microbiana habitante normal, (ver lista página 89)

En casos excepcionales éstas substancias son del origen vegetal como la emetina que se obtiene de la raíz de la Ipecacuana y es su principal alcaloide.

Un hecho ampliamente aceptado y sólidamente fundamentado en farmacología para explicar el mecanismo de acción de algunos fármacos, es la existencia de una íntima relación entre la estructura química y la actividad farmacológica; tanto así que es uno de los principales mecanismos generales de acción de fármacos, llamado químico o específico ya que implica la participación de un sitio denominado receptor.

Como grupo, los fármacos de los que nos ocupamos, tienen todos ellos la capacidad de inhibir la síntesis de proteínas, mecanismo por el cual producen sus efectos antibacteriales.

<b>Antibiótico</b>	<b>Microorganismo productor</b>
Cloranfenicol	<i>Streptomyces venezuelae</i>
<b>Aminoglucósidos:</b>	
Estreptomicina	<i>Streptomyces griseus</i>
Neomicina	<i>Streptomyces fradie</i>
Kanamicina	<i>Streptomyces kanamiceticus</i>
Amikacina	<b>Semisintético del anterior</b>
Gentamicina	<i>Micromonospora purpurea</i>
Tobramicina	<i>Streptomyces tenebrarius</i>
<b>Tetraciclinas:</b>	
Clortetraciclina	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
Demeclociclina	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
Oxitetraciclina	<i>Streptomyces rimosus</i>
<b>Macrólicos:</b>	
Eritromicina	<i>Streptomyces eritreus</i>
<b>Otros:</b>	
Cicloheximida (Actidione)	<i>Streptomyces (varias especies)</i>
Puromicina	<i>Streptomyces alboniger</i>
Bacitracina	<b>Genero Bacillus subtilis gram(=)</b> <b>formadores de esporas.</b>

nos y tóxicos colaterales en las células del mamífero.

Al llevar a cabo un análisis químico meticoloso de los inhibidores de síntesis de proteínas, resulta que hay diferencias importantes en su estructura química ya que pertenecen a grupos químicos distintos, por lo que cada uno actúa de manera distinta a nivel íntimo, interfiriendo a distintos niveles el proceso sintético de proteínas.

Sin embargo, una excepción la constituye la gran similitud estructural que existe entre la cicloheximida y la emetina; lo que explica el

hecho de que posean un mecanismo de acción similar sobre el proceso biosintético protéico (Cuadro II).

### 3. Efectos farmacológicos

La intención del uso de los antibióticos ISP en el humano y en general de todos los quimioterápicos en los distintos cuadros infecciosos, es para producir un efecto benéfico indirecto al inhibir el desarrollo o provocar la muerte del gérmen infectante.

Sin embargo en la siguiente descripción, la

sección correspondiente a los efectos benéficos, de los que derivan los usos terapéuticos de los ISP, resulta breve comparada con la sección de efectos tóxicos colaterales, además estos llegan a revestir una gravedad considerable para el ser humano, hecho que limita su utilidad, obligando algunas veces a suspender su administración y otras a ni siquiera intentar su uso.

### 3.1 Cloranfenicol

Es un antibiótico bactericida activo frente a las mayoría de las bacterias grampositivas y gram-negativas, así como contra diversas especies de **Rickettsia**, **Chlamydia** y **Mycoplasma**. Se absorbe rápidamente por vía oral, una dosis de 1 g produce un pico plasmático de 10-13 ug/ml en 2 hs, y los niveles terapéuticos (3-4 ug/ml) se mantienen durante 8 hs. Se distribuye en todo el organismo, pasa las barreras hematoencefálicas y placentaria y

alcanza concentraciones terapéuticas aceptables en los líquidos pleural y ascítico, en la saliva, la leche materna y humor acuoso. Se inactiva en el hígado por acción de la glucuronil transferasa y sus metabolitos son rápidamente eliminados por la orina, un 5 por ciento en forma activa y el resto son productos de hidrólisis y conjugados glucurónicos. El glucuronato se elimina por secreción tubular y la fracción libre y activa del fármaco por filtración glomerular. El éster palmitato administrado por vía oral es hidrolizado por las lipasas pancreáticas e intestinales y el succinato para vía endovenosa que es inactivo, es hidrolizado *in vivo* a la forma activa. El cloranfenicol destruye la flora intestinal productora de vitamina k; puede interferir con la respuesta al toxoide tetánico y por inhibición de las enzimas microsómicas hepáticas con la biotransformación de la tolbutamida, por otro lado, el fenobarbital disminuye su vida media.

**CUADRO 2**  
Características químicas sobresalientes de  
algunos fármacos inhibidores de síntesis de  
proteínas

Eritromicina (Macrólido)	Contiene un anillo de lactona de muchos miembros la cual está conectada a una o varias desoxiazúcares.
Estreptomicina (Aminoglucosido)	Consiste de dos o más aminoazúcares unidos a una cadena glucosídica o a un núcleo de hexosa (en posición central) o un aminocitol que es una estreptidina (estreptomicina) o una 2-desoxiestreptamina (todos los demás).
Tetraciclinas	Son derivados congénéricos del naftaceno carboxamida policíclico.
Cloranfenicol	Contiene una molécula de nitrobenzeno y es un derivado del ácido dicloroacético.
Puromicina	Es un análogo de aminoacil-RNA de transferencia.
Cicloheximida*	Es la B-2-(3,5,-Dimetil-2-oxociclohexil)-2-hidroxietil glutarimida.
Emetina*	Es un clorhidrato hidratado de un alcaloide de la ipecacuana o preparado sintéticamente por metilación de la cefaelina, otro alcaloide de la Ipecac (Cefaelis Ipecacuana o Acuminata).

\* En este caso existe un gran parecido químico estructural y funcional, su mecanismo de acción es bastante parecido, por ello se incluyen sus fórmulas químicas.

**Usos terapeúticos:** Por sus graves efectos indeseables, el cloranfenicol se emplea para el tratamiento de infecciones graves causadas por gérmenes susceptibles que no puedan ser tratadas con otros agentes más seguros. En la práctica sus indicaciones son: a) fiebre tifoidea aguda y otras infecciones por *Salmonella*. En los portadores, la ampicilina es el fármaco de elección; b) meningitis por *H. influenzae*; c) infecciones producidas por *Rickettsias* cuando están contraindicadas las tetraciclinas; y d) infecciones producidas por bacterias anaeróbicas como son los abcesos pélvicos o intestinales por *Bacillus fragilis*.

#### Contraindicaciones y precauciones:

El cloranfenicol está contraindicado en sujetos con antecedentes de hipersensibilidad y/o toxicidad severa a este antibiótico. Asimismo, en infecciones triviales y en aquellas causadas por gérmenes no susceptibles. No debe usarse como profiláctico de infecciones bacterianas. Cuando es posible, se debe evitar su uso frecuente y prolongado, así como la administración concurrente con otros depresores de médula ósea. Es necesario ajustar las dosis en enfermos con daño hepático o renal, así como en niños recién nacidos y en prematuros (síndrome gris), de acuerdo a la determinación periódica de las concentraciones plasmáticas. Se debe evitar su uso en el embarazo y en la lactancia y vigilar la aparición de superinfecciones agregadas por gérmenes u hongos no susceptibles. Durante su uso, se deben efectuar estudios sanguíneos frecuentes para detectar cambios sanguíneos periféricos (leucopenia, reticulocitopenia o granulocitopenia) antes que sean irreversibles; sin embargo, estos no detectan depresión medular ósea antes de que se desarrolle la anemia aplástica.

#### Efectos adversos:

Destaca la depresión de la médula ósea evolutiva a leucopenia, trombocitopenia y aplasia médica con pancitopenia fatal. Su

incidencia no tiene relación con la dosis y es más frecuente en pacientes que reciben el fármaco por tiempo prolongado, especialmente en aquellos expuestos en más de una ocasión. Las reacciones de hipersensibilidad son más frecuentes tras su uso tópico y se caracterizan por: fiebre, sarpullido macular y vesicular, angioedema, urticaria y anafilaxia, así como la reacción de Herxheimer en pacientes con sífilis, brucellosis y fiebre tifoidea. Los niños prematuros y los recién nacidos de madres que durante el parto recibieron cloranfenicol debido a la inmadurez funcional hepato-renal y/o en la conjugación glucurónica, pueden desarrollar el "síndrome gris", el cual puede ser mortal, éste aparece a los 2-3 días de iniciada la administración y consiste en distensión abdominal con o sin vómito, cianosis pálida progresiva, colapso vasomotor, respiración irregular y muerte pocas horas después de iniciado el cuadro. También produce efectos tóxicos: irritativos de tipo gastrointestinal como son; náusea, vómito, diarrea y prurito anal, asimismo visión borrosa, parestesia digital y neuritis óptica con pérdida simétrica de células ganglionares de la retina y atrofia de las fibras del nervio óptico. Las preparaciones oftálmicas pueden retardar la curación corneal y provocar dolor local.

#### 3.2 Tetraciclina

La tetraciclina es un antibiótico bacteriostático que afecta a una amplia serie de bacterias entre ellas algunas gram-negativas como la *Bordetella*, *Brucella*, *Escherichia*, *Klebsiella*, etc. Los cocos gram-positivos parecen ser menos susceptibles, incluso se han aislado cepas resistentes de *Staphylococcus aureus*, y de *Streptococcus*. También inhibe *Haemophilus*, *Vibrio Cholerae*, *Yersinia*, *Francisella*, *Rickettsias*, *Treponema*, *Mycoplasma*, *Neisserias* y *Borrela*. Además inhibe el crecimiento de *Entamoeba histolytica*, así como a los grandes virus. Por sí sola es ineficaz contra los hongos. Es introducida a la bacteria por medio de un mecanismo de transporte activo, del cual carecen las células

de los mamíferos. Los microorganismos adquieren resistencia de manera gradual e inducible, mediada por un plásmido. Sólo afecta a las bacterias cuando éstas se multiplican. Puede afectar a la flora intestinal normal y ello inducir cepas patógenas resistentes que llegan a causar enterocolitis, en ocasiones fatal. La absorción por vía oral es de 77 por ciento, y disminuye en presencia de leche y sus derivados, así como con hidróxido de aluminio y otros alcalinizantes, por un mecanismo doble de quelación y aumento de pH gástrico. Se une a las proteínas plasmáticas hasta en un 65 por ciento y su vida media es de 10 hrs. Su distribución es amplia llegando a alcanzar concentraciones terapéuticas hasta en líquido cefalorraquídeo. Atraviesa la barrera placentaria y produce efectos teratógenos. Se excreta por la orina, por filtración glomerular, así como también por las heces y la bilis.

#### Usos terapéuticos:

Es de primera elección en el linfogranuloma venéreo. También es útil en la conjuntivitis por inclusión, el tracoma, las infecciones por **Rickettsias**, por **Mycoplasma** y la Brucelosis. También se le ha usado para tratar el acné juvenil.

#### Efectos adversos:

Puede ocasionar irritación gastrointestinal con dolor ardor epigástrico o diarrea. A dosis mayores de 2 g diarios, se puede producir hepatotoxicidad, siendo más susceptibles las embarazadas, caracterizada por ictericia, acidosis y choque. Disminuye la función renal y agrava la insuficiencia previa. Se ha observado la producción del síndrome de Fanconi por la ingestión de tetraciclinas de fecha vencida, el cual se caracteriza por: náusea, vómito, poliuria, polidipsia, proteinuria, acidosis, glucosuria y aminoaciduria importante, junto con una lesión facial típica de lupus eritematoso diseminado y sensibilidad a la luz solar. En niños pequeños causa elevación de la presión intracranal. Este cuadro desaparece aproximadamente un mes des-

pués de interrumpir el tratamiento.

Otras reacciones indeseables son la hipersensibilidad del tipo de erupciones morbiliformes, urticaria, queilosis, quemaduras en los ojos, fiebre, eosinofilia y asma. Asimismo glositis atrófica o hipertrófica, prurito anal o vulvar con vaginitis, que puede persistir durante varias semanas después de interrumpir su uso. Hay sensibilidad cruzada entre todas las tetraciclinas. Algunas reacciones aparecen por exposición a la luz solar (fototoxicidad), entre éstas resaltan la onicólisis con pigmentación y algunos cambios cutáneos parecidos a la porfiria. Los casos más severos son el angioedema y el choque anafiláctico.

Por otro lado puede inducir sobreinfecciones por cepas resistentes oportunistas, como son la enterocolitis estafilocócica, la colitis pseudomembranosa por **Clostridium difficile**, así como la candidiasis oral, vaginal o sistémica. Su frecuencia aumenta cuando coexisten enfermedades crónicas como la diabetes, la leucemia, el lupus eritematoso sistémico, la vasculitis difusa y el linfoma y es aún mayor si además reciben esteroides.

Frecuentemente se acumula en tejidos calcificados (huesos y dientes) debido a sus propiedades quelantes que le permiten formar un complejo TTC-ortofosfato de calcio. Ocasionalmente, por oxidación, pigmentación café de los dientes con hipoplasia del esmalte, más intensa en neonatos y niños en edad previa a la primera dentición y más aún entre el cuarto y sexto mes del embarazo, cuando además se deposita en el esqueleto fetal, por lo que deprime el desarrollo óseo hasta en un 40 por ciento ocasionando productos pequeños.

Se lesiona la dentadura permanente cuando se administran tetraciclinas entre los 2 meses y los cinco años de edad, que corresponde a la etapa del calcificación dentaria.

Tiene además un efecto catabólico debido a la inhibición en la síntesis de proteínas en la célula del mamífero. Asimismo aumenta la excreción urinaria de nitrógeno y la concentración sérica del no proteíco, ocasionando un balance negativo de este elemento gaseoso.

Tras uso crónico induce alteración en los

elementos figurados en sangre periférica, como son: leucocitosis, granulación tóxica de los granulocitos, linfocitos atípicos y purpura trombocitopénica.

#### Contraindicaciones y precauciones:

No está indicada durante el embarazo, insuficiencia renal y hepática, así como la administración simultánea con otros medicamentos hepatotóxicos. La administración a niños menores de 12 años puede producir decoloración permanente de los dientes. Su absorción se deteriora con productos lácteos, sulfato ferroso e hidróxido de aluminio.

#### Estreptomicina

Posee espectro antibacteriano más bien reducido que incluye la mayoría de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis*; bacilos gram negativos como *Francisella tularensis*, *Yersinia* (Pasteurella) *Pestis*, *Pseudomonas malei*, *Brucella*, *Colymatobacterium granulomatis* y *Haemophilus ducrei* y cocos gram positivos como *Streptococcus faecalis* (enterococo) y *Streptococcus* del género *viridans*. Expuesto a la sola estreptomicina un gran número de microorganismos, incluyendo los anteriores, desarrollan rápidamente resistencia; es más, algunos se vuelven dependientes del antibiótico. La acción antibiótica de la estreptomicina es bactericida y bacteriostática, ésta se incrementa por sinergismo con penicilina. Su absorción es mínima en el tubo digestivo, pero es rápida y máxima de los depósitos subcutáneos e intramusculares y de las superficies serosas. Por vía intramuscular, las concentraciones máximas en la sangre se alcanzan en 30-90 min. La vida media plasmática es de 2-3 hs; sin embargo la vida media del antibiótico enlazado a las proteínas del plasma es de 300-700 hs. Su naturaleza polar condiciona que el volumen de distribución corresponda al del líquido extracelular. Las concentraciones tisulares son pequeñas, excepto para la corteza renal. Prácticamente no penetra al globo ocular ni al SNC, a menos que exista inflamación. Cruza la barrera placentaria y puede

acumularse en el plasma y líquido amniótico. Se elimina casi totalmente por filtración glomerular; el 50-60 por ciento de una dosis se excreta con la orina en las primeras 24 hs. La alcalinización de la orina y los inhibidores de la anhidrasa carbónica aumentan su eliminación.

**Usos terapéuticos:** Se utiliza como el tercer fármaco en el tratamiento de formas serias de tuberculosis tanto pulmonar como la diseminada. Se emplea asociada a penicilina en el tratamiento de la endocarditis bacteriana (enterococo y estreptococos grupo viridans) y a una tetraciclina para tratar tanto el glanders (*P. malei*) como las brucellosis (*Brucella*) graves. Otras infecciones en las que es efectiva son la tularemia (*F. tularensis*) y la peste bubónica (*Y. pestis*). Además se usa como alternativa en el tratamiento del granuloma inguinal (*C. granulomatis*) y del chancroide (*H. ducreyi*).

**Efectos adversos:** Los más importantes y frecuentes son los vestibulares. Aparece en el 75 por ciento de sujetos que reciben 2 g diarios durante 60-120 días y en 25 por ciento de los que reciben 1 g. Se caracteriza por una etapa aguda con cefalea, tinitus, náusea, vómito y desequilibrio, seguida de laberintitis crónica (dificultad para el movimiento) y, finalmente, de disminución de la agudeza auditiva. La susceptibilidad del feto a estos efectos es muy alta por daño del octavo par craneal. Otros efectos incluyen escotomas y neuritis periférica. A dosis altas (3-4 g diarios) es común la afección renal (glomerulonefritis y síndrome nefrótico), sobre todo en los sujetos de edad avanzada. Dosis altas son también capaces de producir bloqueo neuromuscular que suele manifestarse principalmente en sujetos anestesiados y bajo la acción de relajantes musculares. Las reacciones de hipersensibilidad son poco frecuentes, e incluyen erupciones cutáneas (5 por ciento), fiebre medicamentosa y discrasias sanguíneas; la eosinofilia puede presentarse con tratamientos prolongados. La inyección intramuscular es dolorosa y puede producir inflamación estéril con fiebre.

**Contraindicaciones y precauciones:** Debe administrarse junto con otros antibióticos, ya

que al reducir la dosis se reduce también el riesgo de toxicidad. Las dosis altas y el uso prolongado debe evitarse en niños y ancianos, y en sujetos con enfermedad renal. La inyección intramuscular debe ser profunda. Deben considerarse las posibilidades de sobreinfección y de reacciones de hipersensibilidad. Está contraindicada en embarazadas y en sujetos con reacciones previas de toxicidad y en personas alérgicas al compuesto. No debe administrarse por vía intratecal ni intravenosa.

#### Bacitracina

Es una mezcla de antibióticos polipeptídicos producidos por el *Bacillus subtilis*. Es bactericida contra microorganismos grampositivos como *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Clostridium difficile*; es activa contra organismos gramnegativos como *Neisseria* y *Haemophilus influenzae* y también contra el *Treponema pallidum*. Los géneros *Actinomyces* y *Fusobacterium* son inhibidos a concentraciones de 0.5 a 5 unidades/ml.

La resistencia bacteriana se presenta en algunas cepas de *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Nocardia*, *Cándida* y *Torula*. La bacitracina es absorbida en cantidades insignificantes cuando se da por vía oral. Cuando se instila en los espacios articular y pleural no se logra una concentración sanguínea importante, en cambio es absorbida en gran cantidad y rápidamente después de la inyección intramuscular, logrando concentraciones plasmáticas bactericidas que duran entre cuatro y seis hs. La bacitracina absorbida se distribuye ampliamente en el organismo, incluso en los líquidos ascítico y pleural. Si las meninges son normales, solo hay indicios en el líquido cefalorraquídeo. La aplicación tópica generalmente no produce efectos tóxicos significativos. La excreción se realiza por filtración glomerular.

**Usos terapéuticos:** Se emplea contra infecciones superficiales por grampositivos. El uso tópico en la conjuntivitis supurativa y la úlcera corneal infectada es eficaz. En vista de su escasa absorción gastrointestinal puede ser usada por vía oral para tratar la entero-colitis pseudomembranosa estafilocócica. Hay

algunos indicios de que la bacitracina oral también puede ser efectiva contra colitis pseudomembranosa provocada por *Clostridium difficile*, aunque se presentan casos de recaídas (la vancomicina es el agente de elección en este padecimiento). Las formas para uso tópico son efectivas en una gran variedad de dermatitis con infección agregada por bacterias susceptibles; por ejemplo la otitis externa, las úlceras dérmicas y el eccema. La bacitracina se ha usado, en pocas ocasiones, por vía intratecal en casos de meningitis estafilocócica.

**Contraindicaciones y precauciones:** No está indicada en personas con antecedentes de hipersensibilidad a la misma o a cualquiera de los componentes de la mezcla tópica. En caso de que se presenten manifestaciones de esta naturaleza deberá suspenderse el tratamiento. Hay que tener presente que su administración por otras vías puede inducir nefrotoxicidad.

**Efectos adversos:** Las reacciones de hipersensibilidad, que se manifiestan como dermatitis alérgicas, pueden ser severas pero raras cuando la bacitracina se administra por vía tópica. Las superinfecciones, especialmente con hongos, se han observado después del uso de mezclas que contenían bacitracina. La adición de un agente antimicótico a la mezcla a menudo no evita la superinfección. Ha ocurrido necrosis glomerular y tubular después de su administración sistémica. La bacitracina se ha usado por vía parenteral solo bajo atenciones hospitalarias. La inyección intramuscular es dolorosa.

#### 3.5 Eritromicina

Es un antibiótico macrólido aislado del *Streptomyces erytreus* con actividad bacteriostática y/o bactericida. Actúa por inhibición de la síntesis de proteínas por unión específica y reversible a la subunidad 50-S libre de moléculas de RNAt, previniendo la elongación de la cadena peptídica. Compite por él, con la lincomicina y el cloranfenicol. Sin embargo también actúa en la célula del mamífero a pesar de no unirse a su ribosoma 80-S.

Clínicamente afecta más a los gram positivos, difunde fácilmente la forma no ionizada por un proceso pasivo. A dosis bajas induce resistencia por adquisición de un plásmido. Su espectro es similar al de la penicilina "G", destacándose *Staphylococcus aureus* (50 por ciento de cepas resistentes), *Staph. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* y *S. anaerobicos*. Algunos bacilos gram positivos como: *Bacillus anthracis*, *C. tetani*, *C. perfringens*, *L. monocytogenes*, *C. diphtheriae* y *A. israelii*. Entre los gram (-) varias especies de *Neisseira* *Campylobacter* y algunas de *Bordetella*, *Brucela*, *Yersinia* y *Haemophilus*. Afecta poco a *H. Influenzae* y *N. meningitis*. La *N. Gonorrhoeae* es sensible, pero las cepas resistentes a penicilina también lo son a eritromicina. También son sensibles *Legionella pneumophila*, *T. pallidum*, *M. pneumoniae*, *P. multocida*, *Borrelia* y muchas cepas de *Rickettsias* y *clamidia*, asimismo micobacterias atípicas como *M. Kansaii* y *M. scrofulaceum*; *Ureaplasma Urealyticum* y *Nocardia Asteroides*; en cambio son resistentes *M. Tuberculosis* y *M. Fortuitum*; levaduras hongos y virus.

La eritromicina no es inmunodepresor por lo que parece ser útil en estados de inmunodeficiencia adquirida o inducida, así como en neonatos y niños pequeños con inmadurez. Por el contrario es inmuno estimulante ya que incrementa la migración de leucocitos polimorfonucleares y la fagocitosis.

La forma activa es la base, lábil en el jugo gástrico; los alimentos favorecen su destrucción y retardan su absorción definitiva; ésta aumenta con el estómago vacío y más aún para la forma no ionizada en medio alcalino (intestino). La labilidad gástrica se ha reducido con cubierta alcalino sensible que libera la base en duodeno, y con la producción de sales esteárate, etil succinato y estolato, éste en dosis de 250-500 mg inducen respectivamente 1.5-4 mcg/ml máximas en 2 hr. Se ha sugerido que éste penetra rápidamente a las bacterias cuyas esterasas lo hidrolizan al componente activo.

La eritromicina se distribuye en todo el organismo, incluso el líquido prostático, cruza la barrera placentaria y poco la hematoencefá-

lica (lo que aumenta cuando está inflamada). Su volumen aparente de distribución en el agua total en proporción de  $0.72 + 0.20$  l/kg. Se une en más del 70 por ciento a proteínas plasmáticas, (globulina y albúmina) la que disminuye por bilirrubina y fármacos ácidos. Se concentra en el hígado y se elimina, inalterado y activo, por la bilis; sufre N-desmetilación y se elimina por heces fecales y leche materna.

Entre el 2 y el 15 por ciento se elimina por la orina (alcalinización-reabsorción). Su vida media es de 1-3 hr, se prolonga en anúricos (5) pero no es indispensable ajustar la dosis. Se remueve por hemodiálisis o diálisis peritoneal. La V. M. del estolato es de 90 min.

**Usos terapéuticos:** Como alternativo de la penicilina, especialmente en pacientes alérgicos a ésta. En infecciones por gram (+): faringitis, escarlatina, celulitis y erisipela por *S. Pyogenes*; neumonías, bronquitis y otitis por *S. Neumoniae*; profilaxis de fiebre reumática y de endocarditis en cardiópatas. Embarazadas, sifilíticas, alérgicas a penicilina. Neumonías y manifestaciones extrapulmonares por *Legionella Pneumophila* productoras de Blactamasa. Es eficaz contra las "nuevas neumonías" denominadas Wiga, Olda, Heba, Tatlock y Pittsburgh, cuyo agente etiológico no ha sido identificado; se recomienda usar la eritromicina después de realizar las maniobras para detectar y reconocer el agente responsable, porque en los casos anteriores se asocian *Pneumocystis*, hongos y gram (-) resistentes a eritromicina.

También se usa en niños con infecciones por *B. pertussis* y *Ch. trachomatis* y en adultos con infección genitourinarias por esta última, por ser menos tóxica que las tetraciclinas. Asimismo en el síndrome artritis-dermatitis por gonorrea diseminada asociada a infección urinaria por *U. Urealiticum* y *Ch. trachomatis*. Es de elección en el chancroide por *H. ducreyi* y en el linfogranuloma venéreo e inguinal. Combinada con neomicina en cirugía electiva intestinal y en el antrax.

Como alternativa en actinomicosis, infecciones por *listeria*, gastroenteritis aguda por *Campylobacter*; eritrasma, blefaritis, acné, coqueluche, asociada con sulfonamidas en

otitis media por *H. Influenzae*.

**Contraindicaciones y precauciones:** En su uso hay que ser cautos especialmente en adultos. Esta contraindicada en pacientes alérgicos a la eritromicina, enfermedad hepática actual o previa. Bajo su empleo oral se han informado superinfecciones incluyendo colitis pseudo-membranosa. Puede aumentar los niveles sanguíneos de teofilina, así como la concentración de la transaminasa glutámico oxalacetica sérica (falsas positivas), también los niveles de catecolaminas y 17-OH corticoesteroideos urinarios. Las sales parenterales pueden ser física o químicamente incompatibles en soluciones acuosas salina o dextrosa, si además se agrega: cloranfenicol, fenitoína, carbenicilina, proclorperazina, cefalotina, colistina, tiopental, heparina, tetraciclina, complejo "B", Ac. ascórbico, metaraminol,

novobiocina, pento y fenobarbital, estreptomicina e hidroclorotiazida.

**Reacciones adversas:** De los antibióticos inhibidores de la síntesis de proteínas, que se usan en clínica, este sólo en raras ocasiones causa reacciones adversas, pero puede suceder. A dosis de 1g/día puede inducir trastornos gastrointestinales leves, que se tornan severos a dosis mayores, como la molestia epigástrica seguida de ictericia, fiebre, leucocitosis y eosinofilia, con colecistograma negativo. Ocasionalmente se han comunicado reacciones alérgicas leves, como urticaria con fiebre y eosinofilia; en adultos y niños hepatotoxicidad (mayor con estolato), tipo hepatitis colestática con náusea, vómito, dolor abdominal y alteración de pruebas funcionales hepáticas (TGO); aparentemente es una reacción de hipersensibilidad, ya que aparece en 10-20 días de tratamiento con la sal y en 2-3 días en

**CUADRO 3**  
Inhibidores de síntesis de proteínas

Fármaco	Mecanismo de producción de resistencia
Cloranfenicol	Producción de una enzima: La cloranfenicol acetiltransferasa (que usa acetil co-enzima "A") por genes extracromosómicos en un plasmidio bacteriano.  Por conjugación de factores de resistencia
Tetraciclinas	Por permeabilidad alterada para la droga o disminución en su capacidad para concentrar la TTC, unas veces por control genético de un plasmidio transmisible por conjugación, otras ocasiones por control cromosómico.
Macrólidos	Por proteínas alteradas en la subunidad 50-S ribosomal.
Lincomicinas	Por proteínas modificadas sobre la subunidad 50-S ribosomal.
Aminoglucósidos	Producción de enzimas adenilantes, fosforilantes o acetilantes que destruyen a la droga, o bien por falta o alteración de una proteína en la subunidad 30 S del ribosoma.

pacientes que han recibido el estolato previamente, en cuyo caso la frecuencia es mayor y se piensa además en toxicidad intrínseca hacia el hígado. Se ha informado estenosis pilórica hipertrófica en lactantes. Las manifestaciones desaparecen al suspender el fármaco, raramente se prolongan a la cronicidad y no se le han atribuido hechos fatales directamente relacionados.

Hay casos aislados de pérdida sensorineural de la audición, asociada al empleo de dosis altas y/o insuficiencia renal; aparece en horas o días, es bilateral y de reversión gradual al suspender el fármaco.

Por vía I. M. produce dolor local, intenso y prolongado; I.V. se sigue de un cuadro de tromboflebitis, ambas reversibles.

Por si los efectos tóxicos no fueran suficientes para convencernos de su peligrosidad, podemos apelar a otra razón muy poderosa que nos obliga a manejarlos con gran precisión y exactitud; esta es la capacidad que tienen, la mayoría de los gérmenes susceptibles inicialmente, de desarrollar resistencia. En el cuadro III se ejemplifican los mecanismos de producción de resistencia ante algunos inhibidores de síntesis de proteínas utilizados en la práctica médica.

#### Referencias

1. AMA Drug Evaluations. AMA Departament of Drugs (2a. Ed.). W.B. Saunders Co. Filadelfia, 1983.
2. Aviado M.: Pharmacologic Principles of Medical Practice (8a. Ed.). The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1972.
3. Barker B M y Prescott, F: Antimicrobial Agents in Medicine. Blackwell Scientific Publications Oxford, Londres Edinburgo, Melbourne, 1973.
4. Bevan, J A y cols.: Fundamentos de Farmacología. Harla Harper y Row Latinoamericana, 2a. Ed. 1982.
5. Bowman, W C y Rand, M J: Farmacología. Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas. Interamericana, S.A. de C.V., México, D.F. 1984.
6. Cutting, C.W.: Handbook of Pharmacology. The actions and uses of drugs(5a. Ed.). Appleton Century Crofts, 1972.
7. DiPalma, J R: Drill Farmacología Médica (2a. Ed.). La Prensa Médica Mexicana, México, D.F., 1978.
8. Goodman Gilman, A. Goodman, L S y Gilman, A.: The Farmacological Basis of Therapeutics (6a. Ed.). The MacMillan Co., Nueva York, 1980.
9. Rodríguez, R. y Cols.: Vademecum Académico de Medicamentos (1a ed.). Programa de Libros de Texto Universitario. Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., 1984.
10. Straughan, J.L. y Anderson, R.: Erythromycin three decades later. S.A. Med. J. 64:197-201, 1983.
11. Westein, L.: The "New" Pneumonias: The Doctor's Dilemma. Ann Inter Med. 92 (4):559-561, 1980.