

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS
DEPARTAMENTO DE QUIMICA Y FARMACIA**

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL
TÍTULO DE LICENCIADO EN QUIMICA FARMACÉUTICA**



**TITULO: USO DE ANTIBIÒTICOS Y MANIFESTACIONES
DERMATOLÒGICAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA
EN EL CENTRO NACIONAL DE DERMATOLOGÍA “DR. FRANCISCO J.
GÓMEZ URCUYO” MANAGUA, NICARAGUA ENERO A DICIEMBRE 2008.**

Autoras: Bra. Tatiana Valeska Luna Zuniga.

Bra. Karla Suyèn Mejía Florián.

Bra. Frania Cecilia Salasblanca Quiroz.

Tutora: Lic. Yanett de la Concepción Mora Vargas.

Asesor: Dr. Erasmo Aguilar.

Managua, Febrero 2010.

DEDICATORIA.

A Dios quien nos ha dado sabiduría, inteligencia, paciencia, sencillez y espíritu de fortaleza para culminar esta etapa de nuestra vida.

A nuestros Padres quienes han sacrificado su vida esforzándose cada día para ver cumplidas nuestras metas, y a pesar de los altibajos siempre creyeron y confiaron en nosotros, nunca dudaron de nuestra capacidad, ellos que incentivaron en nosotros el deseo de luchar, enseñándonos que la persistencia debe existir en nuestros espíritus, porque solo así seguiremos desarrollándonos.

A nuestros hermanos y demás familiares que directa e indirectamente han sido factores de motivación en el transcurso de nuestro trabajo.

A nuestros maestros que a través de las etapas del aprendizaje brindaron sin egoísmo sus conocimientos, paciencia y tiempo en la formación de cada uno de nosotros.

AGRADECIMIENTO.

Ante todo, agradecemos a Dios por darnos entendimiento y fortaleza para llegar a concluir satisfactoriamente esta etapa de nuestra vida.

A nuestros padres que con mucho amor y dedicación han estado siempre a nuestro lado a lo largo de estos años, siempre dispuestos y dándonos ánimo para seguir adelante.

Agradecimiento especial a nuestra tutora Lic. Yanett Mora, y al asesor Dr. Erasmo Aguilar, por brindarnos conocimientos y apoyo constante durante la realización de este estudio enseñándonos la manera más práctica de encabezar nuestros estallidos de ideas.

A las personas que de una u otra manera han colaborado en la recolección de la información para hacer realidad esta investigación, especialmente a: Lic. Gioconda Ortiz y Lic. Mercedes Membreño, que dedicaron horas extras de su trabajo para brindarnos las fuentes de información necesaria para la realización de este trabajo, sin ello no hubiese sido posible.

A todas las personas que confiaron en nosotras, a nuestros compañeros y amigos que siempre nos alentaban a seguir.

RESUMEN.

El presente estudio se realizó en el Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco Gómez Urcuyo” Managua en el periodo Enero-Diciembre 2008, con el objetivo de identificar las manifestaciones dermatológicas en pacientes que usan Penicilinas, Tetraciclinas, Sulfonamidas, Quinolonas, Cefalosporinas y Nitrofuranos, caracterizando a los pacientes en estudio según edad, sexo y manifestaciones clínicas.

Se realizó un estudio Descriptivo-Retrospectivo, donde el universo estuvo conformado por 90 personas que tomaron medicamentos, de los cuales solamente 43 pacientes presentaron reacciones adversas dermatológicas provocadas específicamente por el uso de antibióticos en el periodo de estudio, se clasificaron los antibióticos de acuerdo al Grupo Farmacológico y se describieron las manifestaciones dermatológicas provocadas por el uso de éstos, de acuerdo a su morfología, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento, etiopatogenia, histopatología.

Los principales resultados obtenidos en nuestro estudio investigativo fueron los siguientes: la manifestación dermatológica predominante es el Eritema Pigmentado fijo (41,86%), se encontró que en 88,78% el medicamento causante había sido administrado bajo indicación médica, siendo el Trimetoprim-Sulfametoxazol el fármaco con mayor porcentaje de provocar lesiones cutáneas. El grupo etáreo donde hubo mayor manifestación de reacciones adversas cutáneas fue de 15-34 años predominando en el sexo femenino.

Managua, 20 de Febrero del 2010.

Tribunal Examinador Licenciatura en Química-Farmacéutica. UNAN-Managua, Nicaragua. Tengo a bien presentar ante ustedes, el trabajo de investigación: *Uso de antibióticos y manifestaciones dermatológicas en pacientes atendidos en consulta externa en el Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco J. Gómez Urcuyo” Managua, Nicaragua Enero a Diciembre 2008.* desarrollado en la temática de farmacovigilancia, realizada como producto de Seminario de Graduación del año 2010, para optar al título de **Licenciatura en Química - Farmacéutica** de las: Bra. Tatiana Valeska Luna Zuniga, Bra. Karla Suyèn Mejía Florián, Bra. Franía Cecilia Salasblanca Quiroz, estudiantes de esta Universidad.

En esta Tesina se valora la importancia de realizar la farmacovigilancia en nuestro país, y contribuir al uso racional de medicamentos, por medio del estudio de la seguridad de los antibióticos, al momento de ser utilizado verificando la aparición de Reacciones Adversas Medicamentosas y determinando la frecuencia de estas.

El empeño y la dedicación por parte del esfuerzo de los autores durante el período de elaboración de esta tesina, ha sido arduo, intenso, constante cumpliendo con los objetivos planteados, así como la calidad científica que las habilita para optar al título propuesto.

Atentamente:

Lic. Yanett de la Concepcion Mora Vargas

Tutora

TABLA DE CONTENIDO.

APARTADO I.

Aspectos Generales.

1.1 Introducción -----	1
1.2 Antecedentes -----	2
1.3 Justificación -----	3
1.4 Planteamiento del problema -----	4
1.5 Objetivos -----	5
1.6 Preguntas Directrices-----	6

APARTADO II.

Marco Teórico.

2.1 Farmacovigilancia-----	7
2.2 Reacciones Adversas Cutáneas.-----	10
2.3 Manifestaciones Dermatológicas Causadas Por Medicamentos.-----	15
2.4 Antibióticos-----	33

Apartado III.

Diseño Metodológico.

3.1 Tipo de estudio-----	81
3.2 Descripción del ámbito de estudio-----	81

3.3 Universo y Muestra-----	81
-----------------------------	----

3.4 Variables-----	82
--------------------	----

3.5 Materiales y métodos -----	85
--------------------------------	----

APARTADO IV.

4.1 Resultados-----	86
---------------------	----

4.2 Análisis y Discusión de resultados -----	90
--	----

APARTADO V.

5.1 Conclusiones -----	92
------------------------	----

5.2 Recomendaciones -----	93
---------------------------	----

BIBLIOGRAFÍA -----	94
---------------------------	-----------

ANEXOS

1.1 INTRODUCCIÓN.

A mediados de los años cuarenta, la práctica médica ha venido cambiando, hasta la fecha los medicamentos se han convertido en una pieza tan familiar para el tratamiento de diversas enfermedades lo que conlleva a la aparición de reacciones adversas constituyendo un problema clínico importante y común en el ejercicio médico. Estas reacciones originan una variedad de síndromes con afecciones localizadas o multiorgánicas. De éstas las manifestaciones de piel y mucosa representan la forma más frecuente causando cambios indeseables en la estructura y función de la piel¹.

Dentro de los fármacos que provocan la aparición de reacciones cutáneas debido al uso y abuso están los antibióticos, convirtiéndose en uno de los principales motivos de consulta e interconsulta para el dermatólogo. A pesar de la dificultad de reconocer como tal una reacción adversa inducida por un medicamento, no hay duda de que su diagnóstico e incluso las posibilidades de prevenirla mejoran si el prescriptor conoce bien el fármaco administrado y realiza observaciones clínicas de calidad con el fin de detectar efectos adversos de significancia clínica que sirvan de base para establecer un sistema de farmacovigilancia que permita detectar, evaluar, prevenir, registrar y difundir riesgos asociados a los medicamentos.

Con la finalidad de establecer la relación de causalidad entre el medicamento y la aparición de reacciones adversas cutáneas se decidió realizar el presente estudio en el Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco Gómez Urcuyo” en el departamento de Managua (Distrito II) Barrio Monseñor Lézcano, donde se atiende anualmente a un promedio de 41,694 pacientes, de los cuales solo 43 presentan problemas dérmicos relacionados a la ingesta de antibióticos, ya que no se han realizado investigaciones que documenten la frecuencia de farmacodermia y los factores asociados; serán documentadas a través de un estudio descriptivo-retrospectivo. Se caracterizarán las manifestaciones dermatológicas provocadas por el uso de antibióticos.

¹ J. R. Laporte G. Tognoni, Principios de Epidemiología del medicamento, segunda edición.

1.2 ANTECEDENTES.

Se han realizado diferentes estudios de manifestaciones dermatológicas donde se han investigado tanto las causas como la forma de manifestarse, por ejemplo:

***Manifestaciones dermatológicas sospechosas de ser inducidas por medicamentos en pacientes que acuden a consulta externa en el Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco José Gómez Urcuyo” de Managua en el periodo Agosto 2000-Enero 20001.**

Donde la Dra. Martínez concluye su estudio aportando los siguientes datos:

-El sexo femenino es el más afectado y la mayoría de las manifestaciones se presentaron en menores de 30 años, siendo la procedencia de la mayoría el área urbana.

-Las manifestaciones dermatológicas más frecuentes fueron los exantemas maculopapulares y el Eritema pigmentado fijo. La mayoría de los medicamentos fueron prescritos y todos se administraron a dosis terapéuticas. La mayoría de las reacciones se dieron en la primera semana de iniciada la ingesta del medicamento y las manifestaciones graves se presentaron en las primeras 24 horas.

***Reacciones adversas cutáneas sospechosas de ser inducidas por medicamentos en pacientes que acudieron a consulta externa en el Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco J. Gómez U” el 15 de Agosto de 2004 al 15 de Febrero de 2005.**

Dra. Muñiz concluye que las reacciones adversas predominan en el grupo etario de 15-29 años y las sospechosas de ser inducidas por medicamentos fueron las acneiformes, eritema pigmentado fijo y las exantemáticas, predominando el sexo femenino. El medicamento con mayor sospecha de producir reacciones adversas es el Trimetoprim-Sulfametoxazol, Corticoides, Vitaminas, Diclofenac, Piroxicam, Amoxicilinas y Tetraciclinas.

En la actualidad no existe una investigación igual a la que se está realizando en este hospital, esperando que sea de utilidad para los estudios futuros así mismo para quienes laboran en dicho centro.

1.3 JUSTIFICACIÓN.

El tratamiento de una enfermedad mediante la utilización de medicamentos conlleva el riesgo de reacciones adversas constituyendo un potencial problema en la salud de la población que lo consume, provocando lesiones en cualquier órgano y una tercera parte manifestándose por lesiones en la piel y mucosas, traduciéndose en motivos de consulta y hospitalizaciones, gastos para el bolsillo del usuario y para el sistema de salud.

A pesar de que las reacciones adversas cutáneas causadas por medicamentos son comunes, en el país existen pocos datos que las documenten, por lo que se torna de mucho interés en el campo investigativo que debemos desarrollar tanto; médicos, enfermeras y farmacéuticos con el objetivo de conocer y documentar dichas manifestaciones cutáneas.

Por lo antes expuesto decidimos realizar este estudio con el propósito de que los resultados obtenidos sean útiles para el reconocimiento de reacciones cutáneas provocadas por el uso de antibióticos (prescritos o auto-medicados), contribuyendo al uso racional de los mismos así como a una prescripción más razonada, beneficiando a la población que acude al centro hospitalario “Francisco Gómez Urcuyo”, al personal sanitario que labora en dicho centro y posible lectores así como para estudios futuros.

1. 4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La piel es un órgano que, a pesar de su extensión e importancia por la gran cantidad de funciones que desempeña, y de las muchas investigaciones que se llevan a cabo en la actualidad, todavía, es mal comprendido, y muchas veces maltratado por la propia persona, por el uso irreflexivo de cosméticos y productos farmacéuticos, o por el propio médico.

Dentro de los productos farmacéuticos de mayor uso están los antibióticos que a pesar de ser los fármacos más seguros y menos tóxicos utilizados en la práctica médica son objeto de los errores posológicos más comunes que consisten en la frecuencia errónea de administración o el uso de una dosis excesiva o insuficiente, provocando efectos adversos de consideración clínica manifestándose una tercera parte en lesiones cutáneas, muchas veces, a permanencia.

Resulta difícil determinar la aparición de manifestaciones cutáneas de origen medicamentoso, pero conforme aumenta el uso de pautas poli-terápicas en medicina, es muy probable que lo haga también la incidencia de reacciones adversas, reacciones idiosincrásicas y por automedicación.

Según lo antes mencionado se plantea la siguiente interrogante:

¿Cómo se manifiestan las lesiones cutáneas en los pacientes que usaron antibióticos atendidos en el Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco Gómez Urcuyo” Managua, en el periodo de Enero-Diciembre 2008?

1.5 OBJETIVOS.

Objetivos Generales:

- ◆ Verificar la importancia de los estudios de Farmacovigilancia en el uso racional de los medicamentos y la seguridad de los tratamientos.

- ◆ Identificar las manifestaciones dermatológicas en pacientes que acuden a consulta externa que usan antibióticos atendidos en el Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco Gómez Urcuyo”.

Objetivos Específicos:

- ◆ Verificar si la aparición de las manifestaciones cutáneas están asociadas al uso de antibióticos.

- ◆ Identificar cuales antibióticos están asociados a la aparición de las manifestaciones cutáneas.

- ◆ Indicar si el medicamento causante de la reacción adversa dermatológicas fue prescrito o automedicado.

- ◆ Caracterizar a los pacientes en estudio según edad, sexo y manifestaciones clínicas.

1.6 PREGUNTAS DIRECTRICES.

- ¿Las manifestaciones dermatológicas pueden ser provocadas por el uso de antibióticos?

- ¿Los pacientes que se automedican antibióticos son más vulnerables a la aparición de reacciones dermatológicas que aquellos a quienes se les prescribe?

- ¿La respuesta adversa de los antibióticos está vinculada a la edad y sexo de los pacientes en estudio?

2.1 Farmacovigilancia.¹

La farmacovigilancia se ocupa de la detección, la evaluación y la prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados.

Otra definición de **Farmacovigilancia** es la citada por la **OMS**(Organización Mundial de la Salud): Es el conjunto de procedimientos y actividades destinadas a la detección, evaluación, registro, difusión y prevención de las reacciones adversas de los medicamentos, así como toda actividad que tienda a establecer la relación de causalidad probable entre los medicamentos y las reacciones adversas.

• Los principales objetivos de la farmacovigilancia son:

1. Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento.
2. Detección de aumentos de la frecuencia de reacciones adversas conocidas.
3. Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
4. Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.

Los objetivos finales de la farmacovigilancia son:

- El uso racional y seguro de los medicamentos.
- La evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.
- La educación y la información a los pacientes.

1 www.asofarma.com.gt/farmacol.htm

- **Sistema de Farmacovigilancia.**²

La Farmacovigilancia debe de conocerse como un Sistema en la fase de comercialización del Medicamento por lo que se desarrolla en la Fase Cuatro, fase en que se evalúa el desempeño del Medicamento con el uso extensivo y la aparición de efectos indeseables.

El medicamento nuevo debe de contar con este tipo de vigilancia en la que los profesionales en salud quedan con la responsabilidad de reportar reacciones relacionadas con los medicamentos utilizando los diferentes Sistemas de Farmacovigilancia como:

1. Carta de reporte de caso.
2. Reporte de serie de casos.
3. Estadísticas vitales.
4. Estudios de cohorte.
5. Estudios de casos y controles.
6. Monitoreo de eventos relacionados a la prescripción.
7. Vigilancia intensiva hospitalaria.
8. Notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos: tarjeta amarilla, tarjeta blanca.
9. Farmacovigilancia Terapéutica.

- **Beneficios de la farmacovigilancia:**

1. Detectar de manera precoz las reacciones adversas a los medicamentos.
2. Mejorar los conocimientos sobre tratamiento y prevención de las RAM.
3. Implementar, por las autoridades sanitarias, medidas administrativas tales como: Cambios de dosis, condiciones de venta, restricciones de uso, adecuación de prospectos, hasta retiro del mercado.

² ccp.ucr.ac/cursos/.../conc_vigilancia.htm

- **Fases de estudio de un medicamento.**

Para que un medicamento pueda ser comercializado debe pasar por los estudios pre-clínicos y clínicos correspondientes, con el fin de minimizar sus riesgos una vez que ingresa al mercado. Las fases por las que pasa un medicamento en estudio son las siguientes:

Fase I.

En esta fase se estudia el fármaco en un número reducido de voluntarios sanos con el objeto de obtener datos de la farmacocinética y farmacodinamia. En algunos casos ya se pueden detectar efectos indeseables.

Fase II.

En esta fase se estudian los efectos de la administración del nuevo fármaco en un número reducido de enfermos cuidadosamente seleccionados. Se valora la acción terapéutica y la dosis óptima y se evalúan los efectos indeseables que puedan aparecer. Si son graves o aparecen en un número elevado de pacientes se suspende el estudio clínico del fármaco.

Fase III o ensayo clínico controlado (ECC).

En esta fase se realizan estudios más amplios, los pacientes participan en ensayos clínicos controlados prospectivos para evaluar los efectos terapéuticos del fármaco en estudio. También se valoran los efectos adversos. Debido al elevado costo de todo el proceso de desarrollo de una nueva molécula, se estudia un reducido número de pacientes (1.000 a 4.000) y durante un período de tiempo limitado.

De este modo se podrían detectar reacciones adversas que se presentan con una alta frecuencia y que aparecen en períodos de administración del fármaco relativamente cortos. En el ECC, en general, se excluyen determinados sectores de la población como las embarazadas, los niños y los ancianos, que podrían potencialmente recibir el fármaco una vez comercializado.

Fase IV.

En esta fase el nuevo fármaco ya fue aprobado por las autoridades regulatorias sanitarias y está en condiciones de ser comercializado. Después de años pueden descubrirse nuevos efectos terapéuticos, como es el caso de la aspirina en la prevención secundaria del infarto de miocardio y reacciones adversas

previamente desconocidas. Sin embargo, la información sobre efectos adversos obtenida en la etapa de pre comercialización no es suficiente.

Durante las fases I, II y III de los estudios clínicos, generalmente no se detectan los efectos adversos de baja prevalencia.

Los estudios de Farmacovigilancia, de post-comercialización o de fase IV, constituyen un conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de su comercialización, para detectar reacciones adversas y ocasionalmente efectos fármaco-terapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento.

2.2 Reacciones Adversas Cutáneas.

- **Definición:**

Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas.

- **Sinonimia.**

Efectos secundarios: Se produce como consecuencia del efecto primario que es aquel que buscamos al administrar el fármaco, clínicamente tiene trascendencia, al aumentar la dosis aumenta el efecto.

Efectos colaterales: Es el que se produce al actuar el fármaco sobre un receptor diferente al que ejerce el efecto principal, no tiene trascendencia clínica, no siempre aumenta al aumentar la dosis del fármaco.

Ambos efectos aparecen como consecuencia de la acción del medicamento con su dosis terapéutica habitual.

Datos Epidemiológicos.

La importancia de las RAM es superior a la que suele concedérseles. Los datos de incidencias de las RAM varían dentro de límites muy amplios desde el 0,7% hasta el 35% dependiendo del tipo y la orientación de los estudios realizados. Como dato orientativo basta saber que se ha estimado que entre un 15 y 30 % de los pacientes hospitalizados presentan como mínimo una reacción adversa a algún fármaco. En cuanto a la asistencia extrahospitalaria, algunos estudios señalan que hasta el 2,5% de las consultas se deben a una RAM.³

Afectan a todas las razas, predominan en mujeres con proporción 2:1 de los 21 a 30 años de edad. Se desconoce su frecuencia real, los cuadros clínicos que se encuentran más a menudo son Eritema Pigmentado Fijo y las Erupciones Morbiliformes.

Los fármacos que suelen originarlas son: Penicilinas, Ampicilinas; Sulfamidas, ácido acético salicílico (Aspirina) y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el piroxicam.

Clasificación de las RAM.

Las RAM pueden clasificarse de diversas formas, según el punto de vista y desde el enfoque del problema. Las clasificaciones más usadas son:

- **Según el mecanismo de producción:**

TIPO A o *Farmacológica*: Por lo general son acciones conocidas, guardan relación con la dosis, generalmente son predecibles, relativamente frecuentes y rara vez fatales.

TIPO B o *Idiosincrática*: Se debe, por lo general, a dos grupos:

Idiosincrasia verdadera: Se produce por causas genéticas, cuando hay una divergencia respecto a lo que se considera normal por ser estadísticamente mayoritario

³ www.ferato.com

en nuestra especie. La más estudiada es el déficit de una enzima denominada Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que determina la sensibilidad a la primaquina.

Idiosincrasia adquirida o alergia: Las reacciones o alteraciones no guardan relación con la dosis, son impredecibles e infrecuentes pero pueden poner en peligro la vida del paciente. Los medicamentos de gran tamaño (por ejemplo Polipéptidos) pueden actuar como antígenos en el organismo mientras que los de tamaño pequeño actuarían como haptenos al unirse a las proteínas plasmáticas.

TIPO C o *efectos a largo plazo:* Son aquellas RAM que pueden ser debidas a mecanismos adaptativos, como la tolerancia farmacocinética o farmacodinámica. Es el caso de la discinesia tardía por neurolépticos, es decir la alteración de la capacidad de ejecutar movimientos voluntarios tras la ingesta de neurolépticos en pacientes ancianos o con lesiones cerebrales. También se puede incluir la reanudación de la actividad refleja una vez que el estímulo que desencadenó la respuesta original ha desaparecido y que puede ser indicativo de una lesión cerebelosa conocido como Fenómeno de rebote, que puede aparecer al suspender algún tratamiento, como son las crisis hipertensivas al retirar bruscamente un tratamiento hipotensor.

TIPO D o *efectos de latencia larga:* Aparecen después de haber suspendido el tratamiento, meses e incluso años. Se incluyen trastornos de la fertilidad, la teratogenia y la carcinogénesis.

- **Según la Incidencia:**

Muy Frecuente: Se producen con una frecuencia igual o superior a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento (se expresa 1/10) **Frecuente:** Menos de 1/10 pero más que 1/100. **Infrecuente:** Menos de 1/100 pero más de 1/1,000 **Rara:** Menos de 1/1,000 pero más de 1/10,000 **Muy rara:** Menos de 1/10,000

- **Según la gravedad:**

Grave: Cualquier RAM que sea mortal, suponga amenaza vital, ingreso hospitalario o prolongación del mismo, discapacidad o invalidez persistente, malformación congénita.

No Grave: Las que no cumplan los criterios anteriores.

- **Según el grado de conocimiento de la RAM:**

Conocida: Aquella que se explica por su perfil farmacológico, de la que existen estudios epidemiológicos validos o antecedentes bibliográficos conocidos.

Poco conocida: Hay referencias bibliográficas ocasionales a su existencia y no existe aparente relación con el mecanismo de acción del medicamento.

Desconocida: No existe ninguna referencia y no se explica por el perfil farmacológico.

Contraria al mecanismo de acción (no descrita): La importancia de esta clasificación estriba en que una RAM será tanto más improbable cuanto más desconocida sea, pero también en que será mucho más interesante estudiarla en profundidad en ese caso.

- **Factores de riesgo.**

En las RAM tipo A los factores más interesantes serian:

- Cambios biofarmacéuticos.
- Modificaciones farmacocinéticas.
- Enfermedades previas.
- Modificaciones farmacodinámicas.
- Alteraciones hidroelectrolíticas .
- Interacción farmacológica.

En las RAM tipo B los factores más importantes dependen del propio sujeto, de sus características, que estarán habitualmente determinadas genéticamente.

En general podemos decir que existen algunos colectivos en especial riesgo: Niños, ancianos y polimedicados. En el caso de los niños, la Agencia Europea del Medicamentos (EMA) ha elaborado una directriz específica para la farmacovigilancia de los medicamentos usados en pediatría, entre otras cosas, debida a que:

- La seguridad y eficacia de los medicamentos en los niños no puede asumirse desde la perspectiva del adulto.
- Ciertas reacciones adversas a medicamentos suelen ser más frecuentes en la edad infantil.
- Mayor sensibilidad a reacciones causadas por los excipientes de los fármacos.
- Insuficientes conocimientos sobre los procesos farmacocinéticos propios de la infancia, lo que se traduce en situaciones de dosificación errónea, tanto por exceso como por defecto.

Los polimedicados son pacientes a los que a las propias enfermedades de base hay que añadir un elevado número de fármacos tomados habitualmente de forma crónica. Esto favorece la aparición de interacciones entre diferentes fármacos, aumentando tanto el riesgo de RAM como la gravedad de la misma.

- **Factores que influyen en las reacciones adversas a fármacos u agentes biológicos.**

Tipo de fármaco: Ciertos fármacos están probablemente asociados con efectos indeseados.

Grado de exposición al fármaco y vía de administración: La dosis, duración y número de tratamiento probablemente influyen sobre la incidencia de alergias a medicamentos. Una vez que un individuo ha desarrollado sensibilidad a un fármaco, la exposición en pequeñas cantidades del mismo fármaco, pueden producir una respuesta máxima por ejemplo: anafilaxis.

Implicación del agente causal: La identificación clínica de una reacción adversa medicamentosa se basa en criterios subjetivos. Numerosos algoritmos proveen criterios para estimar la probabilidad de un medicamento que juegue un rol en la etiología de una reacción adversa, el más utilizado es el de Karch y Lasagna.

La posible causa de una reacción a droga ha sido determinada como probable, imposible o improbable basándose en las siguientes variables:

- Conocimiento previo.
- Etiología alternativa.
- Secuencia temporal.
- Niveles de droga o sobredosis.

- Efecto de la retirada.
- Reexposición.

Éste analiza diversos factores de la reacción adversa como:

- La existencia de una secuencia temporal razonable entre el inicio del tratamiento y la aparición de la reacción adversa.
- Descripción previa de la reacción en la literatura que vincule el efecto y el medicamento.
- Que no haya una posible explicación alternativa por la enfermedad del paciente.
- Que el efecto indeseable mejore con la retirada del medicamento.
- Que el efecto indeseable aparezca nuevamente ante la readministración del medicamento sospechoso.

- **Medidas en el abordaje de una sospecha de reacción adversa.**

- Diagnóstico clínico del evento adverso.
- Análisis de la exposición al medicamento.
- Diagnóstico diferencial.
- Literatura con información sobre reacciones adversas.
- Confirmación con pruebas de laboratorio
- Información al paciente
- Reporte de las organizaciones encargadas a nivel local y nacional.

2.3 Manifestaciones Dermatológicas causadas por medicamentos.

❖Eritema Discrómico.

Eritema⁴: Es un término médico dermatológico para un enrojecimiento de la piel condicionado por una inflamación debida a un exceso de riego sanguíneo mediante vasodilatación. El eritema es un síntoma de distintas enfermedades infecciosas y de la piel.

4 Es. wikipedia.org/wiki/eritema.

En la mayoría de los casos, desaparecen las rojeces después de poco tiempo, por sí solas. En cuanto a la distensión de la piel, se pueden aplicar lociones o productos parecidos de cuidado de la piel.

- **Sinonimia:** Eritema discrómico perstans, enfermedad de Oswaldo Ramírez, eritema figurado crónico con melanodermia.
- **Definición:** Dermatitis pigmentaria, circunscrita y adquirida, de origen desconocido, caracterizada por manchas asintomáticas de color azul grisáceo con eritema marginal, de evolución crónica, sin un tratamiento específico y quizás influida por factores inflamatorios, hormonales o ambientales.

Datos epidemiológicos.⁵

La distribución es mundial; existe en América, Europa y Asia, siguiendo una franja limitada al norte por Finlandia y al sur por Ecuador; predomina en latinoamérica. Se observa en personas de piel morena. Ocurre en ambos sexos, pero predomina en mujeres. Se presenta a cualquier edad, principalmente durante el segundo decenio de la vida. Es excepcional en niños.

Etiopatogenia.

Se desconoce la causa; se cree que hay un patrón de respuesta a causas múltiples, determinado genéticamente. La hipersensibilidad celular puede tener importancia en la patogenia; se ha demostrado acumulación selectiva de linfocitos T citotóxicos, que interactúan con melanocitos, lo que origina degeneración vacuolar de la unión dermoepidérmica y, por ende, incontinencia del pigmento.

En ocasiones se clasifica de modo erróneo como liquen plano pigmentado; sin embargo, algunos la consideran una variedad de liquen plano por los datos inmunopatológicos semejantes y la presencia del fenómeno de apoptosis o muerte celular programada.

5 Arenas, Roberto; Atlas de Dermatología Diagnóstico y Tratamiento; 3ra Edición, Mg Graw-Hill, pág. 110

No se conoce bien la influencia de factores como luz solar, clima, contaminantes ambientales, alimentación, ocupación, hormonas, inflamación, parasitosis e infecciones como hepatitis C.

Cuadro clínico.

Aparece de manera súbita y por lo general se representa como una dermatosis diseminada a cara, cuello, tronco y parte proximal de las extremidades. Aunque puede presentarse en todo el cuerpo, respeta la piel cabelluda, las palmas de las manos y las plantas de los pies; es rara en mucosas. Está constituida por manchas de color azul grisáceo o cenizo más claras en el centro, rodeadas al principio por un borde eritematoso circinado que tiende a desaparecer con el tiempo y deja un halo hipocrómico. El tamaño de las manchas varía de 0,5 a varios centímetros. Tienen forma elíptica, en banda o irregular. No hay síntomas; si acaso, prurito leve al principio, costras y verrugas que se localizan principalmente en el cabello, dorso de las manos y pies. No afecta el estado general. (**Anexo 1**)

En la dermis superficial hay infiltrado perivascular leve y abundantes macrófagos que toman y almacenan el pigmento y están en la dermis.

Diagnóstico diferencial.

Eritema pigmentado fijo, liquen plano pigmentado, trastorno de las glándulas suprarrenales por déficit de producción de hormonas, oscurecimiento de la piel facial especialmente en mujeres embarazadas, urticaria pigmentaria, dermatitis calórica, parches escasamente delineados hiperpigmentados distribuidos en la espalda y extremidades, pigmentación negra o azulada en tendones, cartílagos nasales, esclerótida y otras dermatosis medicamentosas como el mal del pinto.

Tratamiento.

No hay ninguno eficaz. Se han usado antihistamínicos, vitaminas, glucocorticoides, antibióticos, diaminodifenilsulfona, isoniazida, griseofulvina, cloroquinas, estrógenos y placebos. El que brinda mejores resultados consiste en clofazimina de 50 a 100 mg tres veces por semana, tres a cinco meses; la mejoría es más rápida en lesiones tempranas.

❖ Eritema pigmentado fijo⁶.

- **Sinonimia:** Antipirínides de Brocq.
- **Definición:** Dermatitis medicamentosa ocasionada por algunos antibióticos y sobre todo por antiinflamatorios no esteroideos; predomina en mujeres; puede ser localizada o diseminada y afectar la mucosa bucal o genital; se caracteriza por manchas eritematosas que pueden evolucionar a vesículas y ampollas; muestran involución espontánea y dejan una pigmentación residual azul grisácea; las recidivas siempre aparecen en el mismo sitio o puede haber nuevas lesiones.

Datos epidemiológicos.

Ocupa 25% de las dermatosis medicamentosas; predomina en mujeres con una relación 2:1; 75% de los casos se observan de los 11 a los 40 años de edad.

Causas.

Los fármacos que participan con mayor frecuencia son fenolftaleína, pirazonas y sus derivados, sulfonamidas y tetraciclinas; en un 50% depende de antiinflamatorios no esteroideos; ya no se observa por barbitúricos. Se desconoce el mecanismo patógeno. Rara vez se origina por la luz solar. Se ha informado una asociación significativa con antígenos HLA-A30, B13 y Cw6 con trimetoprim-sulfametoxazol y entre HLA-B22 y derivados de pirazona.

Cuadro clínico.

Es una dermatosis localizada y en 60% de los enfermos, diseminada; afecta a cualquier parte de la piel, en especial palmas, plantas, glánde, párpados y región peribucal; se caracteriza por manchas eritematosas, redondas u ovals de tamaño variable, por lo general de 1 a 4 cm de diámetro, únicas o múltiples que pueden evolucionar hasta vesículas o ampollas; se acompañan de ardor y en ocasiones de prurito; duran de 7 a 10 días, tras la

⁶ IBIDEM. Cáp.9 págs. 61-62

involución queda descamación transitoria y pigmentación azul grisácea o color pizarra, que puede durar meses o años e incluso ser permanente. (**Anexo 2**)

La evolución natural tiende a la involución espontánea si no hay reexposición al fármaco, pero es posible que aparezcan lesiones nuevas y que aumente el tamaño de las presentes.

Datos histopatológicos.

Las alteraciones recuerdan las del eritema polimorfo; hay incontinencia del pigmento y Queratinocitos, si hay ampollas se localizan entre la capa basal de la epidermis y la dermis.

Tratamiento.

En la mayoría de los casos los pacientes recuperan sus lesiones con la aplicación de corticoides tópicos. Sin embargo en aquellos que presentan lesiones más extensas o con participación mucosa, es adecuado tratarlos con dosis decrecientes de corticoides sistémicos, acompañados en ocasiones de baños con agua de Goulard o de antisépticos tópicos para curar las úlceras.

❖Eritema Multiforme.⁷

- **Sinonimia:** Eritema multiforme, eritema polimorfo menor de Hebra.
- **Definición:** Dermatitis aguda mucocutánea, autolimitada e inmunopatológica; al principio se acompaña de fiebre y síntomas generales; las lesiones cutáneas son acrales, centrípetas, simétricas y polimorfas, constituidas por eritema, pápulas, vesículas, ampollas y placas urticarianas que evolucionan en dos a cuatro semanas; puede ser recurrente.

Es de origen infeccioso, aunque muchos designan el mismo nombre a un cuadro similar dependiente de fármacos o neoplasia.

7 Arenas de, Roberto. Atlas de Dermatología, Diagnóstico y Tratamiento. 3ra Edición, MG Graw Hill, cáp 40 págs. 159, 160, 162.

Datos epidemiológicos.

En la consulta dermatológica se presenta en menos de 1%; constituye 4,47% de las dermatosis medicamentosas, se relaciona con fármacos en 50%. Aparece a cualquier edad; predomina en varones a razón de 3:1; es más frecuente entre el segundo y cuarto decenios de la vida; 20% de los afectados son niños o adolescentes. Se han observado epidemias de origen infeccioso durante la primavera y verano.

Etiopatogenia.

Es un síndrome de hipersensibilidad por factores múltiples: infecciones virales, bacterianas (lepra), micóticas, parasitarias, inflamación de los vasos sanguíneos, neoplasia, factores físicos, alteraciones endocrinas, dermatitis por contacto o reacciones medicamentosas. Puede ser causa desconocida (idiopático).

En niños y adultos el factor infeccioso es el más frecuente; virus del herpes simple (HSV) en 15 a 63% o *Mycoplasma* sp. En la patogenia intervienen complejos inmunitarios circulantes que se localizan en las paredes vasculares se ha especulado acerca de la participación de las concentraciones aumentadas de proteínas sanguíneas (cininas) que afectan ciertas contracciones musculares y la presión arterial.

En ancianos predominan las reacciones medicamentosas y tumores. Los principales fármacos causales son: Sulfamidas, penicilinas, tiazidas, fenitoína, carbamazepina, pirazonas; la enfermedad aparece una a tres semanas después de la administración.

Cuadro clínico.

Comienza de manera repentina, con signo precoz de una enfermedad en evolución (pródromos) como fiebre, dolor de garganta, tos y malestar general. Las lesiones cutáneas son simétricas y circulares; predominan en cara, tronco, codos, rodillas, palmas, plantas y dorso de manos; hay eritema, pápulas, vesículas, ampollas y lesiones urticarianas; se agrupan en placas de diferente tamaño y forma. **(Anexo 3)**

La lesión clásica es el “herpes iris de Bateman” o “lesión en diana”. Ésta comienza como una mancha eritematosa circular, que evoluciona con rapidez a pápula, y luego se transforma en una ampolla central que finalmente se deprime en el centro por una zona de necrosis; a veces se encuentra pápulas elevadas y edematosas (*erytoma papulatum*).

Según la gravedad, se consideran una forma menor y otra mayor, aunque para algunos esta última es el síndrome de Stevens Johnson.

Las lesiones generan ardor y prurito leves, y evolucionan individualmente en tres a siete días; el cuadro se resuelve por sí solo en dos a cuatro semanas, dejando hiperpigmentación residual. Cuando se origina por medicamentos la evolución es más breve.

Se ha señalado que el eritema polimorfo relacionado con herpes predomina en las extremidades (89%) y hay lesiones en diana o pápulas; en la forma relacionada con fármacos, las lesiones son difusas y circulares, así como más extensas y purpúricas. Se han identificado dos subgrupos: uno recurrente y uno persistente, que puede relacionarse con infección viral, en especial por síndrome caracterizado por; fiebre, garganta irritada, fatiga extrema, y glándulas linfáticas inflamadas (virus de *Epstein-Barr*), así como con enfermedad maligna; puede haber muchas recaídas; y en general no hay afección de mucosas.

En 25 a 60% afecta a mucosas: conjuntival, bucal y genital; hay eritema, edema, ulceración y pseudomembranas.

Datos Histopatológicos.

La epidermis muestra necrosis; puede haber degeneración hidrópica de la basal; en la dermis papilar hay edema e infiltrados linfohistiocíticos perivasculares con neutrófilos y eosinófilos. Si hay ampollas, son subepidérmicas; se observa exocitosis.

Dado a que las alteraciones pueden variar desde edema y alteración mínima de la dermis hasta necrosis epidérmica. Se han considerado tres patrones: dérmico puro, dermoepidérmico y epidérmico. Para algunos las variedades histológicas dependen del sitio y tiempo de evolución los linfocitos son general CD4 (+), con alguna expresión de CD25.

La microscopía electrónica corrobora edema intracelular de células epiteliales, y vacuolización con pérdida de desmosomas y organelos citoplásmicos.

Diagnóstico diferencial.

Urticaria, eritema anular centrífugo, trastorno cutáneo caracterizado por formación de ampollas grandes, úlceras o llagas abiertas en la boca, herpes simple, lesiones en la piel y mucosa.

Tratamiento.

Medidas sintomáticas locales y antihistamínicos sistémicos. En pacientes graves pueden utilizarse glucocorticoides por vía oral. Si la causa son medicamentos, deben interrumpirse; si el problema es infeccioso, se da el tratamiento específico. El tratamiento preventivo consiste en aciclovir 400 mg dos veces al día durante 5 días al inicio del herpes; si no se precisa la causa se administra durante seis meses. Otras opciones son valaciclovir, azatioprina 100 mg/día; talidomida 100 a 200 mg/día.

❖Farmacodermia⁸.

- **Sinonimia:** Farmacodermias, erupción por fármacos, reacciones adversas a medicamentos.
- **Definición:** manifestaciones en piel, mucosas o anexos, producidas por fármacos administrados por cualquier vía, excepto la cutánea.

Datos epidemiológicos.

Afecta todas las razas, con predominio en las mujeres(2:1) y en el intervalo de edad de 21 a 30 años. Se desconoce su frecuencia real. En Estados Unidos, se ha calculado en 5% a 30% de los pacientes hospitalizados. La frecuencia en la consulta dermatológica en Mexico es de 0,92% y en otros países de 2 a 3%. Se ha observado un incremento en pacientes con VIH, en los cuales la manifestacion que sobreviene mas a menudo es la erupcion morbiliforme, y

8 De Arenas, Roberto; Atlas de Dermatología, Diagnóstico y Tratamiento, cap. 9, pág. 59-62

los medicamentos causales mas frecuentes son la combinacion Trimetoprim.Sulfametoxasol (64%) y el Naproxén (34%). La mortalidad aproximada es de 1,8%.

Etiopatogenia.

Se considera que cualquier compuesto puede generar cualquier tipo de reacciòn. Se desconoce , o se entiende poco, el mecanismo patògeno de casi todas las reacciones cutaneas, puede ser inmunitario o no.

Cuadro clínico.

Inicio súbito, lesiones diseminadas y simétricas, prurito intenso, eritema brillante o violáceo, en ocasiones fiebre, evolucion por brotes que aparecen con la misma localización desaparición espontánea en poco tiempo, antecedentes de automedicación, y relación de la dermatosis con el consumo del medicamento. (**Anexo 4**)

❖ Prurito.

- **Sinonimia:** Picazón; Rasquiña; Comezón.
- **Definicion:** Consiste en una sensación desagradable ocasionada por estímulos en la piel, que tiende a evocar la respuesta motora del rascado o frote de la misma.

Naturalmente, la severidad del prurito y, por ende, el rascado que induce, depende de los estímulos desencadenantes, del estado de las terminaciones y vías nerviosas donde se captan y por las que se transmiten éstos, y de la capacidad de percepción de los centros talamocorticales correspondientes.

Los episodios leves y de corta duración, aun cuando puedan recidivar durante cierto tiempo, apenas causan trastornos. Por el contrario, cuando el picor es intenso, prolongado y/o recurrente origina importantes lesiones cutáneas secundarias e incluso es capaz de afectar a la personalidad.

El prurito no debe considerarse como una enfermedad sino como un síntoma, y como tal debe realizarse un diagnóstico etiológico que nos posibilite un enfoque terapéutico adecuado y la detección precoz de procesos de elevada morbimortalidad.

Los pacientes con prurito intentan aliviar dicha molestia con el rascado, que a veces puede modificar de forma importante el aspecto original de una dermatosis, o cuando el rascado ha sido de cierta violencia o se ha mantenido durante un espacio de tiempo prolongado, acaban apareciendo una serie de signos que llamamos lesiones secundarias, que a veces son el único hallazgo a la exploración del enfermo. Es importante conocer estas lesiones secundarias y saber diferenciarlas de las lesiones que producen el picor y reconocerlas en las causas sistémicas de prurito, donde no existe dermatosis que lo produzca. **(Anexo 5)**

Las lesiones secundarias más importantes son:

Eritema local: enrojecimiento local, más o menos pasajero, como consecuencia de una hiperemia reactiva.

Erosiones: pequeñas pérdidas de sustancia producidas generalmente por la uñas, superficiales que curan sin dejar cicatriz.

Costras: aparecen por desecación de serosidad y sangre sobre las erosiones. Esta complicación es frecuente en niños.

Eczematización: frecuentemente por el uso de tratamiento tópicos no adecuados.

Etiología y fisiopatología.

El prurito puede ser ocasionado por múltiples causas. *Por su etiología*, puede dividirse en dos grandes grupos: *Prurito primitivo* (Influyen en él múltiples factores: sequedad de la piel, vasoconstricción periférica, alteraciones endocrinas y vasculares degenerativas y absorción de vitamina A deficiente) y *Prurito a consecuencia de dermatosis bien caracterizadas*. En ambos casos, puede ser localizado o generalizado.

Evaluación.

El prurito es un síntoma, no un diagnóstico ni una enfermedad. El prurito generalizado es un síntoma cardinal de gran importancia médica y debe ser tomado seriamente. La evaluación del prurito debe incorporar un extenso historial y un amplio examen clínico. La historia debe incluir los siguientes puntos:

- Localización, comienzo, duración e intensidad de los picores.
- Historia previa de prurito.
- Historias previas de otros desórdenes sistémicos.
- Uso de fármacos (antibióticos, analgésicos, otros).
- Presencia de infecciones.
- Estado nutricional.
- Presencia de infección.
- Existencia de otros factores desencadenantes de prurito.
- Revisión de los parámetros de laboratorio más relevantes (fórmula, recuento, bioquímica).
- Factores que alivian o agravan el prurito.
- Estado emocional del paciente.

Tratamiento.

La terapia idealmente debe enfocarse, en primera instancia, hacia la eliminación del agente causal. En otros casos solamente se podrán emplear medidas paliativas, cuya eficacia depende en primer lugar, del diagnóstico de la enfermedad causante del prurito y , en segundo lugar, de su severidad y de las complicaciones que lo sucede.

Los esteroides tópicos pueden aliviar cuando los síntomas están relacionados con dermatosis susceptibles a corticoides. Las antihistaminas orales pueden aliviar el prurito relacionado con la histamina. La administración de antihistamínicos a la hora de acostarse puede proporcionar unos efectos sedantes y antipruriginosos. La difenhidramina en dosis de 25 a 50 mg cada 6 horas ha demostrado ser eficaz. La hidroxizina (25 a 50 mg cada 6 horas) y la ciproheptadina (4 mg cada 6-8 horas) pueden proporcionar un alivio sintomático.

Los sedantes y tranquilizantes pueden estar indicados si no se consigue un alivio por otros métodos. Los antidepresivos suelen tener mayores efectos antihistamínicos y antipruriginosos. El diazepam puede ser útil en ocasiones en las que es necesario aliviar la ansiedad y favorecer el descanso.

Los agentes secuestrantes pueden tener algún valor en el prurito asociado con enfermedades hepáticas o renales, al capturar sustancias pruriginosas del intestino y reducir la concentración de las sales biliares. La colestiramina no siempre es efectiva y produce efectos gástricos. La aspirina, sola o asociada a antihistamínicos o a la codeína es un antipruriginoso eficaz. En combinación con la cimetidina, la aspirina ha mostrado una cierta efectividad en el prurito asociado a la enfermedad de Hodgkin y a la policitemia vera.

❖ **Prurigo Simple.**

- **Definición:** Del latín *prurigo* que significa comezón. Bajo esta denominación se agrupan varias enfermedades cutáneas caracterizadas por prurito pertinaz y aparición de pápulas y/o microvesículas. Algunas se desarrollan en la infancia, pudiendo persistir en la edad adulta. Otras se presentan tardíamente y pueden o no tomar una evolución crónica.

Podemos diferenciar varios tipos de prurigo:

Prurigo agudo de la infancia: Es una reacción recurrente, generalmente debida a insectos, que ocurre de forma especial en los niños. Clínicamente se caracteriza por la aparición, de forma aguda, de unas seropápulas pruriginosas en los miembros y en el tronco, con una areola sobre-elevada eritematosa. No hay síntomas sistémicos acompañantes. Estas seropápulas pueden desarrollar una pequeña vesícula central, y a veces pueden aparecer ampollas (prurigo ampolloso). Generalmente, con el rascado aparecen pápulas excoriadas infiltradas y con costra.

El tratamiento se basa en antihistamínicos orales y medidas higiénicas junto con la desinfección de la habitación y pueden utilizarse repelentes de insectos para evitar nuevas picaduras.

Prurigo sub-agudo: Es una dermatosis inflamatoria, con prurito y lesiones cutáneas que se caracterizan por ser pápulas urticariformes similares a picaduras de insectos con una vesícula tensa central, con una disposición simétrica en miembros superiores, espalda y muslos. Igualmente aparecen frecuentemente cubiertas por una costra debido al rascado. Las lesiones residuales son hiperpigmentadas. Tiene una evolución crónica de meses e incluso de años. **(Anexo 6)**

El tratamiento consiste en antihistamínicos orales con efectos sedativo. Las pautas cortas de corticoides orales también pueden ser útiles. En algunos casos se ha relacionado con la toma de anticonceptivos orales, con problemas a nivel hepático, con infestaciones (ascariasis, oxiuriasis), con alteraciones ginecológicas, alteraciones gastrointestinales. La eliminación de la causa cuando se identifique es primordial para la resolución del cuadro.

Prurigo crónico: Es una enfermedad que aparece en mujeres adultas y que se caracteriza por la presencia de pápulas urticariformes y nódulos con prurito intenso y excoriaciones severas. Aparecen nódulos eritematosos, inflamatorios con queratosis leve; son hiperpigmentados y muestran una erosión central secundaria.

En cuanto al tratamiento, se deben considerar múltiples causas, en especial, las enfermedades hematológicas, la diabetes mellitus y la insuficiencia renal crónica. La talidomida a dosis de 100-200 mg/día suele ser un tratamiento válido, además de un tratamiento tópico con corticoides que pueden aplicarse en aquellas lesiones de mayor tamaño.

Prurigo nodular de Hyde: Es una enfermedad muy pruriginosa que se caracteriza por la presencia de nódulos redondeados sin tendencia a la regresión. Se afectan principalmente la superficie de extensión de las extremidades. Son nódulos sólidos, de 0,5 a 3 cm de diámetro. El tratamiento se basa en antihistamínicos con efecto sedativo, y en los casos más resistentes, la talidomida. El tratamiento tópico se realiza con corticoides, que pueden aplicarse intralesionalmente. Los nódulos más molestos pueden extirparse quirúrgicamente.

Datos epidemiológicos.

La enfermedad originalmente conocida como prurigo de Besnier y eccema constitucional, afecta a todas las razas y existe en todos los países. Se señala su existencia hasta en el 2% de la población general y en el 14% de los niños. La enfermedad se inicia antes del primer año de la vida en más del 60% de los casos.

Diagnóstico.

Deben tomarse en cuenta los antecedentes del propio enfermo y los familiares. En los lactantes debe diferenciarse de la dermatitis seborreica que afecta sobre todo la piel cabelluda y el centro de la cara. En ocasiones hay mezcla de las dos dermatitis: la atópica y la seborreica y es difícil diferenciarlas. La dermatitis del pañal predomina en los lactante; en las zonas glúteas y genitales, se presenta con eritema y lesiones vesículo-papulosas muy pruriginosas. La pitiriasis alba corresponde a los clásicos “jotes” de los niños: manchas hipo crónicas cubiertas de fina escama en la cara.

Tratamiento.

Los corticoides tópicos suelen tener algún valor, en especial aquellas lesiones eczematizadas. Es recomendable el uso de antihistamínicos sistémicos para disminuir el prurito.

Recomendar a los pacientes que deben interrumpir el ciclo prurito-rascado-prurito como un factor esencial que contribuye a la mejoría de esta dermatosis.

❖ Urticaria.⁹

- **Sinonimia:** Erupción urticariana.
- **Definición:** Síndrome reaccional de piel y mucosas, que se caracterizan por edema y ronchas pruriginosas ocasionadas por edema vasomotor transitorio y circunscrito de la

9 Manzur, Julián. Dermatología, La Habana, Editorial Ciencias Médicas, 2002, págs. 87-90

dermis, que dura algunas horas; puede ser recidivante y de origen inmunológico, no inmunológico o desconocido.

El término urticaria fue utilizado por William Cullen, en 1771, y lo relacionó con la similitud que existía entre las lesiones que aparecían en esta enfermedad y aquellas producidas por el contacto con las ortigas (del griego *urtica urens*).

La urticaria constituye una reacción vascular de la piel que tiene una evolución aguda o crónica, y una causa variada; se caracteriza por la presencia de ronchas moderadamente eritematosas, evanescentes, pruriginosas y edematosas. Cuando las lesiones se extienden al tejido celular subcutáneo o afectan las mucosas se produce el llamado edema angioneurótico.

Datos Epidemiológicos.

La frecuencia en la población general varía de 1 a 2% hasta 15%. Predomina en mujeres de 40 a 50 años de edad. La frecuencia del dermagrofismo es de 5%. Sólo en 30% de los pacientes se encuentra una causa identificable; la urticaria colinérgica predomina después de los 20 años de edad, y se observa en 3,9 a 15,7% de los pacientes con urticaria general, y en 15,7 a 22,4% de quienes presentan la forma física. En sólo un tercio de los casos se identifica la causa.

Etiología.

La urticaria puede ser causada por innumerables factores. Las causas más frecuentes de urticaria aguda son la ingestión o inyección de productos farmacológicos y químicos. Cualquier fármaco puede causar este trastorno, pero con mayor frecuencia lo provocan: antibióticos, sedantes, tranquilizantes, analgésicos, diuréticos y laxantes.

La penicilina constituye la causa medicamentosa de mayor incidencia sobre bases inmunológicas. Está presente en pequeñas cantidades en diversos productos lácteos, y el ácido acetil salicílico interviene en variadas mezclas de fármacos y pomadas.

Otras drogas que originan esta afección son: Sulfamidas, narcóticos, vitaminas, estrógenos, probenecid, isoniacidas, etc. Los alimentos también son una causa frecuente de urticaria, lo que puede deberse a las proteínas que contienen éstos, los que producen este trastorno con mayor frecuencia son los mariscos, pescados, nueces, chocolates, huevos, leche, queso, ajo, especias, tomates, fresas; también las sustancias naturales o sintéticas que se añaden para su preservación, color y sabor como son los derivados del ácido benzoico, los colorantes azoicos (tartracina), la penicilina, el ácido cítrico, los salicilatos, la vainilla, la menta, el mentol, etc.

Los parásitos son responsables del síndrome urticariano que puede presentarse como reacción de hipersensibilidad a estos en los pacientes infestados. Los más comunes son amebiasis, giardiasis, helmintiasis, trichomoniasis, sarna y paludismo.

Patogenia.

Los mastocitos son células que desempeñan un papel primordial en la patogenia de esta enfermedad. Se localizan en el tejido conectivo de la piel, principalmente en el área perivascular, y son muy abundantes alrededor de los párpados, los labios y el cuero cabelludo. Estas células poseen gránulos que contienen histamina, factor quimiotáctico para eosinófilos, hidrolasas ácidas, proteasas neutras y heparina. También producen prostaglandinas (PGD₂), leucotrienos (LTC₄) y factor activador de plaquetas.

Cuando estas células son estimuladas no se produce liberación simultánea de todos los productos biológicos que ellas potencialmente pueden producir y liberar. Las propiedades biológicas de estos productos liberados por los mastocitos consisten en su capacidad de producir vasodilatación con aumento de la permeabilidad capilar y de las pequeñas vénulas, extravasación plasmática (plasmaféresis), prurito por estimulación de las fibras nerviosas, contracción de la musculatura lisa de diversos órganos, su influencia sobre la motilidad de los leucocitos y su capacidad de modular la liberación de sustancias biológicamente activas de otro tipo de células.

Existen factores inmunológicos y no inmunológicos que actúan sobre los mastocitos y las células basófilas provocando la liberación de los mediadores biológicos. El mecanismo

inmunológico más estudiado es el de hipersensibilidad tipo I, mediado por IgE; también interviene el mecanismo de hipersensibilidad tipo III, mediado por inmunocomplejos y la activación del sistema de complemento.

Entre los mecanismos no inmunológicos se encuentran principalmente medicamentos que actúan de forma directa sobre el mastocito produciendo su degranulación, como opiáceos, antibióticos, alimentos y contrastes radiográficos, y otros que actúan sobre el metabolismo del ácido araquidónico como la aspirina y los agentes antiinflamatorios no esteroideos.

Clasificación.

Según el cuadro clínico la urticaria se clasifica en: urticaria propiamente dicha, dermatografismo y edema angioneurótico; *según el origen*: en inmunológica y no inmunológica, y *según la evolución*: en aguda o crónica.

Cuadro Clínico.

La Urticaria se caracteriza, desde el punto de vista clínico, por la presencia de habones o ronchas moderadamente eritematosas, edematosas, con una zona pálida en su centro, pruriginosas, que aparecen y desaparecen en cortos periodos. Las lesiones pueden tener forma anular y su tamaño varía desde menos de 1 mm hasta casi 1 dm o más, es decir son elevaciones mal definidas, de tamaños, formas y números variables; tienen aspecto de piel de naranja. (**Anexo7**)

Las ronchas o habones urticarianos individualmente tienen un carácter transitorio y duran entre 12 y 24 horas, y por lo regular menos de 4 horas; su evolución es aguda (menos de dos meses) o crónica y recidivante. La erupción puede ser localizada o generalizada; esta última es la más frecuente y se localiza fundamentalmente en las áreas cubiertas como el tronco, las nalgas o el pecho.

La palma de las manos y la planta de los pies son lugares favoritos en la urticaria provocada por penicilina, ésta puede ocurrir en un 5% de los pacientes tratados dentro de las 36 horas tras la administración del medicamento y también puede ocurrir en minutos.

Con frecuencia se acompaña de prurito intenso, pero en las hinchazones angioedematosas por lo regular no se presenta este síntoma, y las lesiones se localizan principalmente en párpados y labios.

También pueden afectarse otros órganos, y se presentan síntomas como asma, coriza (rinitis) y dolor abdominal. El edema laríngeo puede acompañar a la urticaria grave, lo que provoca una situación que pone en peligro la vida del paciente.

Diagnóstico.

El diagnóstico de urticaria por lo regular no resulta difícil al identificar la lesión elemental, roncha o habón que caracteriza el cuadro clínico de esta enfermedad. Es fundamental diferenciarla de otros trastornos vasculares reactivos como el eritema multiforme, los eritemas tóxicos y la vasculitis urticariana.

El problema más complejo al diagnosticar esta afección consiste en determinar la causa, para lo cual se debe realizar una anamnesis detallada haciendo énfasis en la ingestión de alimentos, fármacos y otros factores desencadenantes.

Datos Histopatológicos.

En el tipo común de urticaria se observa edema dérmico y un infiltrado linfocitario perivascular, con frecuencia escaso, pero en ocasiones denso y con eosinófilos, es decir que hay vasodilatación, edema e infiltrado de la dermis con linfocitos, polimorfonucleares y eosinófilos; puede haber también histiocitos. No se realiza biopsia.

Tratamiento.

Cuando no se encuentra la causa desencadenante, es sintomático. Debe interrumpirse el consumo de ácido acetilsalicílico. Se utilizan antihistamínicos bloqueadores de los receptores H₁ y H₂ (Difenhidramina, Clestamina, Ciproheptadina, Ketotifeno, Terbulina, Hidroxicina, Oxatomida o Cromoglicato de sodio); el uso de esta primera generación de antagonista H₁ debe ser limitado durante las horas diurnas, debido a la sedación y los efectos anticolinérgicos.

Se considera de *primera línea* en el manejo (Loratadina 10 mg, Cetirizina 10 mg, Levocetirizina 5 mg, fexofenadina 180 mg y Desloratadina 5 mg al día. En la *segunda línea* se consideran los corticosteroides por tiempo breve y sólo en formas graves ordinarias o de presión retardada; Epinefrina (Adrenalina) en angioedema o anafilaxias. De *tercera línea* es la inmunoterapia y solamente en urticaria autoinmunitaria grave y refractaria; se ha usado ciclosporina.

2.4 Antibióticos.

- **Definición¹⁰:** En el sentido más estricto, los antibióticos son sustancias antimicrobianas producidas por diversas especies de microorganismos (bacterias, hongos y actinomicetos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos. Sin embargo, por costumbre este término abarca también a los antibióticos sintéticos como las sulfonamidas y quinolonas.

Los antibióticos difieren en cuanto a sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas su espectro antimicrobiano y su mecanismo de acción.

Antibiótico (del griego **anti**, *contra*; **bios**, *vida*), cualquier compuesto químico utilizado para eliminar o inhibir el crecimiento de organismos infecciosos; agentes antimicrobiano obtenidos a partir de cultivos de un determinado microorganismo o sintetizado de forma semisintética que se emplea para el tratamiento de las infecciones.

En un principio, el término antibiótico sólo se utilizaba para referirse a los compuestos orgánicos producidos por bacterias u hongos que resultaban tóxicos para otros microorganismos. En la actualidad también se emplea para denominar compuestos sintéticos o semi-sintéticos.

Una propiedad común a todos los antibióticos es la toxicidad selectiva: la toxicidad es superior para los organismos invasores que para los animales o los seres humanos que los hospedan.

10 Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; undécima edición, Cap. 42, pág. 1095

Historia.

A pesar de que los potentes compuestos antibióticos para el tratamiento de enfermedades humanas causadas por bacteria, tales como la tuberculosis, peste bubónica o la lepra, no se aislaron e identificaron sino hasta el siglo XX.

El primer antibiótico descubierto fue la penicilina, en 1928 por Ernest Duchesne, en Francia, cuando describió las propiedades antibióticas de la especie *Penicillium* aunque su trabajo pasó sin mucha atención por la comunidad científica.

La investigación en el campo de la terapéutica antibiótica moderna comenzó en Alemania con el desarrollo del antibiótico de corto espectro Salvarsan por Paul Ehrlich en 1909. Este descubrimiento permitió el tratamiento efectivo de la sífilis, un amplio problema de salud pública en esa época. Este medicamento, efectivo también para combatir otras infecciones por espiroquetas, actualmente ya no se emplea.

Luego, Alexander Fleming (1881-1955) un médico británico, estaba cultivando una bacteria (*Staphylococcus aureus*) en un plato de agar, el cual fue contaminado accidentalmente por hongos descubrió que el hongo estaba secretando algo que inhibía el crecimiento de la bacteria. Aunque no pudo purificar el material obtenido, informó del descubrimiento en la literatura científica. Debido a que el hongo era del género *Penicillium* (*Penicillium notatum*), denominó al producto *Penicilina*.

Más de 10 años después Ernest hain y Howard Walter Florey se interesaron en el trabajo de Fleming y produjeron una forma purificada de la penicilina, los primeros en utilizar penicilina en seres humanos. Los tres investigadores compartieron el premio Nobel de Medicina en 1945.

En 1939, Rene Dubos aisló la gramicidina, uno de los primeros antibióticos usados he indicado en el tratamiento de heridas y úlceras. Debido a la necesidad imperiosa de tratar las infecciones provocadas por heridas durante la II Guerra Mundial. Los antibióticos pronto se hicieron de uso generalizado desde el año 1943.

En marzo del 2000, médicos del hospital San Juan de Dios de San José, Costa Rica, publicaron manuscritos del Dr. Clodomiro Picado, que explican las experiencias que tuvo entre 1915 y 1927 acerca de la acción inhibitoria de los hongos del género *Penicillium sp* en el crecimiento de estafilococos y estreptococos (bacterias causantes de una serie de infecciones), motivo por el cual es reconocido como uno de los precursores del antibiótico penicilina, descubierta por Fleming en 1928.

A los antibióticos se les denomina frecuentemente “balas mágicas”, término usado por Ehrlich por hacer blanco en los microorganismos sin perjudicar al huésped. Los antibióticos actuales curan todo tipo de enfermedades mediante el bloqueo de las funciones de los ribosomas de las bacterias.

Mecanismo de Acción.

Debido a que los antibióticos tienen efectos sobre una diversidad de bacterias, sus mecanismos de acción difieren basado en las características vitales de cada organismo diana. Algunos antibióticos ejercen su función en regiones y organelos intracelulares, por lo que son ineficaces en bacterias que contengan una pared celular, a menos que se logre inhibir la síntesis de esta estructura exterior.

Muchos antibióticos van dirigidos a bloquear la síntesis, exportación, organización o formación de la pared celular, específicamente los enlaces cruzados del peptidoglucano. Esto permite alterar la composición intracelular del microorganismo por medio de la presión osmótica. Como la maquinaria intracelular permanece intacta, ello aumenta la presión interna sobre la membrana hasta el punto en que ésta cede, el contenido celular se libera al exterior, y la bacteria muere.

También permiten la entrada de otros agentes antimicrobianos que no pueden atravesar la pared celular. Algunos ejemplos clásicos son:

- **La Bacitracina:** inhibe al transportador lipídico del peptidoglucano hacia el exterior de la célula.

- **La Penicilina:** inhibe la *transpeptidación*, una reacción en la que se producen los enlaces cruzados de la pared celular.
- **Las Cefalosporinas:** moléculas que inhiben las proteínas que sintetizan la pared celular.

Ciertos antibióticos pueden lesionar directa o indirectamente al inhibir la síntesis de los constituyentes, la integridad de la membrana celular de las bacterias y de ciertos hongos. Las polimixinas, por ejemplo, son antibióticos que actúan como surfactante o detergente que reacciona con los lípidos de la membrana celular de las bacterias. Ello destruye la integridad de la permeabilidad de la membrana, los elementos hidrosolubles y algunos que son tóxicos para el germen, pueden así entrar sin restricción al interior celular.

Algunos antibióticos actúan bloqueando la síntesis del ADN, ARN, ribosomas, ácidos nucleicos o las enzimas que participan en la síntesis de las proteínas, resultando en proteínas defectuosas. La mitomicina es un compuesto con estructura asimétrica y que se fija a las hélices del ADN e inhibe o bloquea la expresión de la enzima ADN polimerasa y, por ende, la replicación del ADN y el ensamblaje de las proteínas. La actinomicina, por su parte, ejerce su mecanismo en la misma manera que la mitomicina, solo que es una molécula simétrica.

Las sulfamidas son análogos estructurales de moléculas biológicas y tienen parecido a las moléculas normalmente usadas por la célula diana. Al hacer uso de estas moléculas farmacológicas, las vías metabólicas del microorganismo son bloqueadas, provocando una inhibición en la producción de bases nitrogenadas y, eventualmente, la muerte celular.

Las quinolonas y fluoroquinolonas actúan sobre enzimas bacterianas girasas y topoisomerasas de ADN, responsables de la topología de los cromosomas, alterando el control celular sobre la replicación bacteriana y produciendo alteración en la lectura del mensaje genético.

Aproximadamente la mitad de los antibióticos actúan por inhibición de los ribosomas bacterianos. Algunos ejemplos incluyen los aminoglucósidos (se unen de forma irreversible a la subunidad 30S del ribosoma).

Las tetraciclinas (bloquean la unión del ARNt aminoacil al complejo ARNm-ribosoma), eritromicina (se fijan de manera específica a la porción 50S de los ribosomas bacterianos).

- **Clasificación de los antibióticos.**

Los antibióticos se clasifican según su mecanismo de acción en:

Bactericidas: β -Lactámicos, Glucopéptidos, Aminoglucósidos, Quinolonas.

Bacteriostáticos: Mácolidos, Tetraciclinas, Cloranfenicol, Lincomicina y Sulfonamidas.

(Anexo 8)

A continuación se detallan los grupos farmacológicos de interés en nuestro estudio, entre ellos están: *Sulfonamidas* (Trimetroprim-Sulfametoxazol), β -Lactámicos (Amoxicilina, Dicloxacilina, Penicilina G Benzatínica, Penicilina G Procaínica), *Cefalosporinas* (Cefalexina y Ceftriaxone), *Quinolonas* (Ciprofloxacina), *Tetraciclinas* (Doxiciclina), Aminoglucósidos (Gentamicina) y Nitrofurano (*Furazolidona*).

- ❖ **Cefalosporinas¹¹.**

Las cefalosporinas han sido clasificadas por generación basándose en sus espectros de actividad antibacteriana, proporcionando una útil, aunque arbitraria forma de clasificación de las muchas cefalosporinas disponibles. **(Anexo 9)**

Algunas de las cefalosporinas más nuevas, con un amplio espectro antibacteriano, no se ajustan a ninguna generación y se superponen en varias. Estos medicamentos se han ubicado en la generación que más cercanamente describe su espectro antibacteriano. Ninguna cefalosporina se considera efectiva contra *enterococos*, *Listeria species*, *chlamydia*, *clostridium difficile* y *estafilococos epidermidis o aureus* resistentes a metilina.

11 Formulario Nacional de Medicamentos, Sección I; Sub-sección Cefalosporinas, pàg.1

Efectos adversos del grupo de las cefalosporinas¹².

Efectos que necesitan atención inmediata: *Más frecuentes:* Eosinofilia. *Menos frecuentes:* Reacciones alérgicas, específicamente anafilaxia (broncoespasmo, hipotensión); necrólisis epidérmica tóxica; eritema multiforme o Síndrome de Stevens Johnson, hipoacusia; anemia hemolítica inmune; disfunción renal; reacción similar a enfermedad del suero; convulsiones. Ceftriaxona puede producir “lodo” biliar o pseudolitiasis.

Incidencia desconocida; agranulocitosis; anemia aplásica; hemorragia; disfunción hepática, incluyendo colestasis, pancitopenia; sobre-infección, nefropatía tóxica. Con el uso de cefuroxima puede presentarse angioedema.

Efectos que necesitan atención si son persistentes: *Menos frecuentes:* trastornos gastrointestinales, incluyendo calambres abdominales, diarrea leve, náusea o vómito, cefalea, candidiasis oral, cambio en las heces. *Raros:* Vértigo, fiebre, dispepsia, flatulencia, prurito genital, prurito en piel, erupción de piel, vaginitis.

Efectos indicadores de posible colitis pseudomembranosa: Calambres estomacales o abdominales y dolor severo, sensibilidad abdominal, diarrea acuosa severa que puede ser sanguinolenta, fiebre. La presencia de estos efectos necesita atención médica si ocurren después que el tratamiento es discontinuado.

Contraindicaciones.

Considerar riesgo-beneficio en caso de historia de colitis, enfermedades gastrointestinales (GI), colitis ulcerativa, enteritis regional o colitis asociada a antibióticos.

Interacciones.

El uso concomitante con alcohol puede producir efectos similares a disulfiram, con cefamandol, cefoperazona y cefotán; cefuroxima con aminoglucósidos puede resultar en hepatotoxicidad; los diuréticos pueden afectar la eliminación de cefuroxima; con

12 IBIDEM

inhibidores de la agregación plaquetaria aumenta el riesgo de hipoprotrombinemia; con probenecid aumenta las concentraciones de cefalosporinas, excepto con cefoperazona, ceftazidima y ceftriaxona. Otras cefalosporinas y probenecid pueden utilizarse concomitantemente en ITS y otras donde se requiera concentraciones altas de cefalosporinas.

Embarazo y lactancia.

Las cefalosporinas están clasificadas como categoría B de la FDA en el embarazo. Para cefadroxilo, cefditoren, cefixima y ceftibuten se desconoce si se distribuyen en leche materna, sin embargo no se ha documentado problemas en humanos. Cefdinir no ha sido detectada en leche materna. El resto de las cefalosporinas se distribuyen en leche materna en bajas concentraciones, sin haberse reportado problemas en humanos hasta la fecha.

- **Cefalexina.**

Cápsula de 250 mg, 500 mg y 1 g; suspensión oral de 125 mg y 250 mg/5 mL.

Propiedades farmacológicas¹³.

Cefalosporina semi-sintética de la primera generación, activa por vía oral y con acción bactericida. Inhibe la actividad enzimática de transpeptidasa, acción que impide la biosíntesis del peptidoglucano. La inhibición de la formación del componente rígido da lugar a que la pared celular bacteriana pierda su capacidad para resistir la presión interior, se rompa y produzca la muerte del microorganismo.

La Cefalexina es activa contra diversos microorganismos gram-positivos, como estafilococos (incluyendo las cepas productoras de penicilinasas), *neumococos*, *estreptococos β*, *viridans* y *bovis*. También es activa contra algunos microorganismos gram-negativos como *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Klebsiella*

13 Rodríguez Carranza Rodolfo; Vademécum Académico de Medicamentos; 4ta Edición, Mg Graw-Hill, pág. 128-129

neumoniae y *Proteus mirabilis*. La cefalexina se absorbe rápidamente por vía oral y alcanza su concentración plasmática máxima en una hora.

Después de su absorción, se distribuye ampliamente y alcanza concentraciones terapéuticas en la mayor parte de los tejidos y líquidos orgánicos, incluyendo peritoneal, pleural, sinovial, bilis, esputo y orina. Cruza fácilmente la barrera placentaria. Su fijación a proteínas del plasma es baja (12%). Tiene vida media con función renal normal de 0,9 a 1,2 horas, y con función disminuida de 5 a 30 horas. Se excreta por el riñón por secreción tubular y filtración glomerular. El transporte bulbar activo es susceptible de ser bloqueado por el probenecid. Se excreta entre 80 y 90%, sin alteraciones metabólicas, en lapso de 6 a 8 horas. Como casis todas las cefalosporinas también se excreta por la leche materna, de ordinario en concentraciones bajas.

Indicaciones.

A nivel ambulatorio está indicado como alternativa en el tratamiento de adultos y niños en:

- Infecciones del tracto respiratorio: Otitis media, faringitis estreptocócica, sinusitis sub-aguda y crónica.
- Infecciones ginecológicas y obstétricas.
- Infecciones de la piel y de los tejidos blandos: Furúnculo, carbúnculo, impétigo, celulitis, erisipela, foliculitis.
- Infecciones óseas.
- Infecciones dentales: abscesos dentales, flemones.
- Otras: mastitis, paroniquia, pie diabético, sífilis y gonorrea.

Contraindicaciones.

En pacientes alérgicos a moléculas β -lactámicas. También está contraindicada en casos de colitis ulcerativas, enteritis regional, insuficiencia renal grave, durante el embarazo y la lactancia. Evitarse su aplicación concomitante con medicamentos nefrotóxicos como los antibióticos aminoglucósidos, y eludirse su administración o hacerla con extremo cuidado en pacientes con daño renal. Origina elevación de las transaminasas séricas.

Reacciones Adversas.

Frecuentes: Gastralgia, diarrea, náuseas, vómitos, molestias en la boca y la lengua (candidiasis oral) **Poco frecuente:** Prurito rectal o en áreas genitales (hongos oportunistas), reacciones alérgicas leves. **Raras:** Colitis pseudomembranosa grave, alteraciones de la función renal, reacciones alérgicas graves (anafilaxis, Eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson, enfermedad sérica) hipoprotobinemia.

Vías de administración y Dosis.

Adultos: dosis usual de 1 – 2 g diarios divididos en 2 – 4 tomas. En *infecciones graves o profundas*, la dosis puede incrementarse hasta 6 g diarios; sin embargo, cuando se requiera de altas dosis debe considerarse una cefalosporina parenteral. En la *sífilis*, 1 g dos veces al día y en la *gonorrea*, en hombres 3 g dosis única y en mujeres 2 g dosis única.

Niños: la dosis usual es de 25 – 50 mg/kg/día cada 8 horas. En casos graves 100 mg/kg/día, máximo de 4 g/día. **Neonatos:** en *infecciones leves o moderadas*, 25 – 50 mg/kg, divididos en 3 – 4 dosis.

- **Ceftriaxona.**

Polvo para solución inyectable de 250 mg y 1 g (como sal sódica)

Propiedades farmacológicas¹⁴.

Cefalosporina de la tercera generación con acción bactericida contra numerosos microorganismos gram-positivos y gram-negativos. Destacada por su vida media prolongada y en consecuencia su administración puede ser cada 24 horas. En general, es menos activa contra cocos gram-positivos que las cefalosporinas de la primera generación, pero es mayor su actividad contra *Enterobacteriaceae*, incluyendo cepas productoras de lactamasas β .

14 Rodríguez Carranza Rodolfo; Vademécum Académico de Medicamentos; 4ta Edición, pág. 148

Entre las bacterias aerobias más susceptibles a su efecto destacan *Neisseria gonorrhoeae*, *N meningitidis*, *P mirabilis*, *P vulgaris*, *E. coli*, *H influenzae*, *P aeruginosas*, *Salmonella sp*, *Klebsiella sp*.

La ceftriaxona inhibe en forma selectiva la síntesis de la pared celular en los microorganismos susceptibles, acción derivada de su unión a proteínas específicas localizadas en las membranas citoplasmáticas de las bacterias, y que impiden las reacciones de transpeptidación (transpeptidasas) por lo tanto bloquea la síntesis de peptidoglucano, por último produce la destrucción de los microorganismos. Tiene resistencia elevada a la acción de las lactamasas β y es particularmente útil en el tratamiento de las meningitis causadas por bacterias gram-negativas susceptibles.

Solo se administra por vía parenteral, por vía intramuscular (su concentración máxima se alcanza en dos horas), y por infusión intravenosa (sus concentraciones máximas de 100 a 200 mcg/ml) se alcanzan en 30 minutos. Se unen en forma importante de un 85 a 98% a las proteínas plasmáticas y se distribuye bien en tejido y líquidos corporales, excepto en el SNC (sistema nervioso central). Sin embargo cuando las meninges están inflamadas, alcanzan concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo. No se metaboliza en el organismo, una parte de ella se elimina sin cambio por filtración glomerular en la orina y el resto en la bilis. Su vida media sérica es de 6 a 8 horas.

Indicaciones¹⁵.

Se recomienda como *primera elección en*: Meningitis bacteriana aguda en adultos y niños mayores de 3 meses, Neumonía hospitalaria (niños mayores de 5 años y adultos graves y/o internados en UCI), ITU en niños hospitalizados de 1 mes a 3 años, Pielonefritis en mayores de 3 años, Meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad, Shigellosis en embarazadas, ITU complicada debida a gram-negativos, Tifoidea, Gonorrea, Profilaxis de

15 Formulario Nacional de Medicamentos, Sección I; Sub-sección Cefalosporinas, Pàg.6

meningitis por *N. meningitidis* adquirida en la comunidad en embarazadas, Neumonía adquirida en la comunidad en pacientes que requieren terapia intensiva.

Se recomienda como alternativa a otros antibióticos en: Otitis media aguda que no responden a otros tratamientos, profilaxis de meningitis por *N meningitidis*.ç, Neumonía aguda en menores de 5 años, ITU en niños de 0 – 60 días, Diarrea inflamatoria y disentería por *Salmonella sp. (no typhi)*, Neumonía nosocomial en pacientes sin ventilación mecánica, Neumonía temprana en pacientes con ventilación mecánica, aborto en el primer trimestre con enfermedad inflamatoria pélvica o gonorrea previa, aborto en el II trimestre, Chancro blando.

Contraindicaciones¹⁶.

En caso de hipersensibilidad a estructuras β -lactámicas (colitis ulcerativas, enteritis regional), insuficiencia renal durante el embarazo y la lactancia. Sin embargo, en estos últimos casos, considerarse la relación riesgo/beneficio.

Dosificación.

Puede administrarse por inyección intramuscular (IM) profunda, intravenosa (IV) lenta (2 – 4 minutos) o por infusión IV:

Adultos: *Profilaxis quirúrgica:* 1 g IM profundo o IV, $\frac{1}{2}$ a 2 hrs antes de la cirugía. En el resto de indicaciones, 1 – 2 g/día o 500 mg cada 12 horas. En *infecciones graves* 2 – 4 g/día. En la *gonorrea no complicada:* 250 mg IM profundo en dosis única.

Niños: *Meningitis,* 100 mg/kg (hasta 4 g) en infusión IV el primer día, luego 100 mg/kg cada 24 hrs ó 50 mg/kg cada 12 hrs, hasta 4 g por día por 7 – 14 días; en *infecciones de piel y tejidos blandos,* 50 – 75 mg/kg cada 24 hrs en infusión IV ó 25 – 37.5 mg/kg cada 12 hrs, hasta 2 g por día; para el resto de indicaciones, 25 – 37.5 mg/kg en infusión IV cada 12 hrs, hasta 2 g/día. **En neonatos:** 20 – 50 mg/kg/día, máximo de 50 mg/kg/día.

16 Rodríguez Carranza, Rodolfo; Vademécum Académico de Medicamentos; pág. 148

Efectos adversos y precauciones: ver Cefalosporinas.

❖ **Antibióticos β lactámicos.**

Los antibióticos lactámicos β son medicamentos de gran utilidad que se prescriben a menudo, comparten una estructura común y el mismo mecanismo de acción, inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana por peptidoglucanos. Esta clase comprende a las penicilinas G y V, que son altamente activas contra cocos gram-positivos sensibles; penicilinasas; ampicilina y otros medicamentos de espectro mejorado contra gram-negativos, ante todo si se combinan con un inhibidor de la lactamasa β , y penicilinas de amplio espectro con actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*, como Piperacilina. La resistencia bacteriana a los antibióticos láctámicos β se ha elevado aun ritmo impresionante. Los mecanismos de resistencia comprenden no sólo la producción de lactamasas β que destruyen a los antibióticos, sino también la modificación o adquisición de proteínas nuevas fijadoras de penicilinas y la reducción de la penetración o emisión activa del fármaco¹⁷.

• **Penicilinas.**¹⁸

Las penicilinas constituyen uno de los grupos de antibióticos de mayor importancia. Desde que pudo contarse con la primera, han surgido otros antimicrobianos, pero sigue siendo uno de los más importantes y de mayor uso, y se siguen sintetizando nuevos derivados del núcleo penicilínico básico. Muchos de ellos ofrecen ventajas peculiares y por tal razón, los miembros de este grupo constituyen los fármacos más indicados contra un gran número de enfermedades infecciosas.

Las penicilinas son activas sobre cepas sensibles de bacterias gram-positivas y gram-negativas, espiroquetas y actinomicas. Son inactivadas por las β -lactamasas. La resistencia se debe a tres mecanismo: alteración de los sitios blanco de antibióticos, disminución de

17 Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; undécima edición, pág. 1127

18 Goodman & Gilman, Las bases Farmacológicas de la Terapéutica; undécima edición, Pág. 1128.

permeabilidad de la pared celular e inactivación de penicilinas por enzimas (β -lactamasas). Este último mecanismo es el más común y el más importante.

Efectos Adversos de las Penicilinas.¹⁹

Efectos que necesitan atención médica: Menos frecuentes: reacciones alérgicas (anafilaxia); dermatitis exfoliativa; reacción similar a la enfermedad del suero; erupción de piel, urticaria, prurito. *Raros:* hepatotoxicidad; colitis por *C. difficile*; nefritis intersticial; leucopenia o neutropenia; trastornos mentales; dolor en el sitio de inyección; disfunción plaquetaria o trombocitopenia; convulsiones.

Efectos que necesitan atención si son persistentes: Más frecuentes: trastornos gastrointestinales; cefalea; candidiasis oral; candidiasis vaginal.

Precauciones de penicilinas.

Contraindicaciones.

Absoluta en el caso de alergia a penicilinas. Debe considerarse el beneficio/riesgo en caso de historia de alergia en general; antecedentes de sangrado; deficiencia de carnitina; insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o hipertensión, debido al sodio contenido en ticarcilina y carbenicilina; fibrosis quística, en particular con carbenicilina; enfermedad gastrointestinal, por la posibilidad de colitis pseudomembranosa; mononucleosis infecciosa.

Debido a que la mayoría de penicilinas se excretan por vía renal, debe reducirse la dosis o incrementar los intervalos de dosis.

Interacciones.

La administración de ampicilina, amoxicilina o bacampicilina con alopurinol aumenta el riesgo de erupción de piel; penicilinas y aminoglucósidos se inactivan mutuamente in vitro, si es necesario su uso concomitante, deben administrarse en sitios separados con al menos

19 Formulario Nacional de Medicamentos; Sección I, Sub-sección, Penicilina, Pàg.2

1 hora de diferencia; Penicilina G puede aumentar el efecto acumulador de potasio sérico de los IECA, diuréticos ahorradores de potasio, medicamentos y suplementos con potasio; la interacción de penicilinas anti-pseudomónicas con anticoagulantes, heparina y trombolíticos puede aumentar el riesgo de hemorragia debido a la inhibición de la agregación plaquetaria; AINE (especialmente aspirina y diflunisal), otros salicilatos y otros inhibidores de la agregación plaquetaria administrados con penicilinas anti-pseudomónicas aumenta el riesgo de hemorragia por efecto aditivo de la inhibición plaquetaria; con cloranfenicol, eritromicinas, sulfonamidas o tetraciclinas, las penicilinas pierden el efecto bactericida en situaciones donde se requiere efecto rápido; los contraceptivos a base de estrógeno pierden efectividad cuando se administra o ampicilina, amoxicilina y penicilina V, con medicamentos hepatotóxicos el uso de penicilinas anti-estafilococos, mezlocilina y piperacilina puede aumentarse el efecto hepatotóxico; las penicilinas disminuyen la depuración renal de metrotexate; el probenecid disminuye la secreción tubular renal de las penicilinas.

Embarazo y lactancia.

Todas las penicilinas tienen clasificación B de la FDA en el embarazo. Se distribuyen en la leche materna, algunas en bajas concentraciones. Aunque no se ha documentado problemas significativos en humanos, el uso de las penicilinas por madres lactantes puede conducir a sensibilización, diarrea, candidiasis y erupción de piel en el infante.

Propiedades químicas²⁰.

La estructura básica de las penicilinas, incluye un anillo de tiazolidina unido a otro anillo lactámico β que está conectado con una cadena lateral. El propio núcleo de penicilina es el elemento estructural fundamental de la actividad biológica; la transformación metabólica o la alteración química de esta parte de la molécula hacen que se pierda toda acción bacteriana importante. La cadena lateral es la que rige muchas de las actividades características

20 Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; undécima edición, pág. 1128

antibacterianas y farmacológicas de un tipo particular de penicilinas. Se han producido penicilinas naturales con base en la composición química del medio de fermentación utilizado en el cultivo de *penicillium*.

Mecanismo de acción de las penicilinas y cefalosporinas.

Los antibióticos Beta-lactámicos (dentro de los cuales se incluye la familia de las penicilinas) destruyen bacterias sensibles. Actúan sobre la pared de la bacteria. Dicha pared es esencial para la proliferación y el desarrollo de microorganismo. Los peptidoglucanos son componentes heteropoliméricos de la pared, y le confieren estabilidad mecánica y rigidez, gracias a su entramado con innumerables entrecruzamientos (puentes intercatenarios). Las bacterias gram positivas tienen entre 50 y 100 capas de peptidoglucanos en su pared, en tanto que las gram negativas poseen una pared de tan sólo dos peptidoglucanos de espesor.

La síntesis de los peptidoglucanos puede dividirse en tres etapas:

- Formación de precursores de peptidoglucanos en el citoplasma bacteriano.
- Unión de grupos con Uridina Tri Fosfato (UDP), liberación de los nucleótidos de Uridina y formación de polímeros largos, por ensamblaje de los precursores entre sí.
- Finalización de los puentes intercatenarios.

En este último punto es que actúa la penicilina. Funciona como un inhibidor competitivo de la D-Alanil D-Alanina, uno de los últimos compuestos en sufrir transpeptidación en la síntesis de los peptidoglucanos. La penicilina se une a la enzima transpeptidasa y le provoca un cambio de conformación: la enzima pierde su forma cíclica y deja de ser funcional. De este modo la penicilina inhibe la formación de peptidoglucanos. Es por esto que la penicilina es más efectiva en momentos en que la bacteria está en crecimiento o en división.

Otro modo de acción depende de las proteínas ligadoras de penicilina (PBP) presentes en muchas bacterias. Estas proteínas poseen diferente afinidad por la penicilina, con la que terminan formando enlaces covalentes. Las PBP se encargan de la transpeptidación necesaria para la síntesis de peptidoglucanos, para conservar la forma bacilar y para formar

tabiques en las fases de división bacteriana. La penicilina inhibe la actividad de estas proteínas y provoca lisis bacteriana, la cual puede sobrevenir con cierto retardo. La lisis bacteriana puede no ocurrir, en cuyo caso se producen formas filamentosas del microorganismo.

También se ha propuesto que la penicilina actúa inhibiendo las autolisinas de la pared bacteriana. Estas proteínas con actividad enzimática se activan en los procesos de división celular. Permanece inactivo la mayor parte del tiempo, hasta que reciben una señal química en un momento previo a la división. Se piensa que la penicilina activa estas enzimas provocando el desensamblaje de los componentes de la pared en un momento cualquiera, lo que en definitiva lleva a la lisis bacteriana.

Farmacocinética.

Una vez ingerida la penicilina se absorbe y se distribuye por todo el cuerpo. Se localizan rápido en tejidos y secreciones como el líquido sinovial, pleural, pericárdico y la bilis. Se detectan pequeñas cantidades en secreciones prostáticas, tejidos encefálicos y líquido intraocular. En el Líquido Cefalorraquídeo la concentración no sobrepasa el 1%, pudiendo alcanzar valores de hasta un 5% en casos de inflamación. La penicilina es eliminada rápidamente por filtración glomerular y secreción tubular, y permanece en el cuerpo entre 30 minutos y una hora. Por lo tanto es factible encontrar grandes concentraciones del fármaco en la orina.

- **Penicilina G Benzatínica.**

Propiedades Farmacológicas²¹.

Sal de penicilina G extremadamente insoluble que, por lo tanto, se libera muy lentamente de los depósitos intramusculares y se hidroliza en la sangre, dando origen a bajos valores de concentración de bencilpenicilina, aunque de acción muy prolongada. Su ventaja radica en que cuando se requieren concentraciones séricas bajas de penicilina, una sola inyección de

21 Rodríguez Carranza Rodolfo; Vademécum Académico de Medicamentos; pág. 641

1, 200 000 de unidades proporcionan efectos terapéuticos hasta por un mes. Al igual que la penicilina G, su actividad antibacteriana es contra casi todas las bacterias grampositivas, especies de *Neisseria* y algunos microorganismos gramnegativos no productores de penicilinasas.

Su acción bactericida se debe a que inhibe la reacción de transpeptidación, lo que impide la formación del peptidoglucano, componente de la pared celular bacteriana. También inhibe la división y el crecimiento celular, y produce alargamiento y lisis de los organismos susceptibles. Sin embargo, la resistencia bacteriana de la penicilina va en aumento debido a la elaboración bacteriana de lactamasas β (penicilinasas), enzima que la destruye.

Después de su depósito intramuscular las concentraciones plasmáticas máximas de penicilinas se alcanzan en 24 horas y se mantiene relativamente estable y terapéuticamente útil por un periodo de 21 a 28 días. Su distribución es amplia en líquidos y tejidos corporales, aunque su penetración en el líquido cefalorraquídeo es deficiente, aun con las meninges inflamadas. La mayor parte de la penicilina se excreta por los riñones.

Indicaciones.

Faringitis/amigdalitis por *Streptococcus pyogenes*. Profilaxis de infecciones causadas por el *S. pyogenes* en fiebre reumática. Glomerulonefritis. Tratamiento de las infecciones de vías respiratorias superiores producidas por *Streptococcus* (Grupo A). Tratamiento de la sífilis y el mal del pinto.

Contraindicación y precauciones.

Contraindicada en pacientes con antecedentes de alergia a las penicilinas o a las cefalosporinas, asma, fiebre del heno e insuficiencia renal grave. La administración intravenosa accidental provoca embolia o reacciones tóxicas graves. La inyección intra arterial causa necrosis extensa, especialmente en niños.

La Penicilina G Benzatínica no ha de utilizarse como tratamiento inicial en infecciones agudas graves ni en la gonorrea, por no alcanzar concentraciones terapéuticas adecuadas.

Reacciones adversa.

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad leve a moderada que suelen manifestarse en forma de comezón, erupción, urticaria y dificultades respiratorias. Con dosis elevadas aparecen convulsiones, especialmente en pacientes urémicos. Diarreas, náuseas y vómitos. *Raras:* Reacciones de hipersensibilidad grave: Fiebre, bronco espasmo, vasculitis, enfermedades séricas, anafilaxias, shock anafiláctico. Neurotoxicidad en casos de dosis elevadas e insuficiencia renal grave.

Vía de administración y dosis.

Adultos: Intramuscular. *Infecciones de las vías respiratorias superiores por S. pyogenes*, de 1,2 a 2,4 millones de unidades en una sola aplicación. *Profilaxis continua de infecciones streptocócicas en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca, reumática o glomerulonefritis*, 1,2 millones de unidades cada 4 semanas, o 600 000 unidades cada 2 semanas. *Sífilis primaria, secundaria o latente de menos de 1 año de duración*, 2,4 millones de unidades, aplicando 1,2 millones en ambos glúteos, una sola vez. *Sífilis terciaria y neurosífilis*, 2,4 millones de unidades una vez por semana por tres semanas. *Mal del pinto*, 1,2 millones de unidades en una sola ocasión.

Niños: Intramuscular. *Infecciones de vías respiratorias por Streptococcus grupo A en menores de 28 kg de peso corporal*, 300 000 a 600 000 unidades. Niños con pesos mayor de 28 kg, 900 000 unidades una sola vez. *Sífilis congénita* en menores de 2 años, 50 000 unidades/kg de peso en una sola ocasión; mayores de 12 años aplica la dosis del adulto.

- **Penicilina G Procaínica²².**

Propiedades Farmacológicas.

Sal procaínica de penicilina G, escasamente soluble en agua, que se libera con lentitud de los depósitos intramusculares.

22 Rodríguez Carranza Rodolfo; Vademécum Académico de Medicamentos; pág. 643-644

Debido a su lenta absorción generan concentraciones plasmáticas demostrables cuando menos durante 24 horas.

Su acción bactericida se debe a que impide la síntesis de la pared celular bacteriana al inhibir a la enzima transpeptidasa, lo que evita el entrecruzamiento de las cadenas de peptidoglucano. También inhibe la división y crecimiento celular y produce alargamiento y lisis de los microorganismos susceptibles.

Sin embargo, numerosas bacterias han desarrollado resistencia al efecto antibacteriano de la bencilpenicilina debido a la elaboración bacteriana de lactamasa β (penicilinasas).

Este hecho limita sus usos clínicos, las preparaciones comerciales por lo general contienen una mezcla de penicilina G procaínica y Penicilina G cristalina en una relación 3:1. La primera se absorbe lentamente de los depósitos intramusculares y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 4 horas, inferiores a las de una dosis equivalente de la segunda pero que se mantiene en un periodo de 12 a 24 horas en la mayoría de los pacientes. La segunda se absorbe rápido y alcanza concentraciones máximas en 15 a 30 minutos, las cuales declinan en 60 minutos.

Se distribuye lo suficiente en líquidos y tejidos orgánicos, aunque su penetración en el Líquido Ceforraquídeo (LCR) es deficiente aun con las meninges inflamadas. Se difunde a través de la placenta, aparece en la leche materna y se elimina casi por completo, sin cambio, en la orina. La administración simultánea de probenecid prolonga la vida media del fármaco por inhibición competitiva de su secreción tubular activa.

Indicaciones.

Tratamiento de las infecciones de vías respiratorias producidas por microorganismos susceptibles. Tratamiento del tracto respiratorio: Neumonía. Tratamiento de la sífilis, gonorrea, difteria. Actinomicosis. Empiema Infecciones por pasteurella. Fiebre por mordeduras de ratas. Endocarditis. Infecciones de piel y tejidos blandos.

Contraindicaciones y precauciones.

Contraindicada en pacientes con antecedentes de alergias a las penicilinas o a las cefalosporinas, asma, fiebre del heno e insuficiencia renal grave. También está contraindicada en pacientes hipersensible a la procaína. Los pacientes con respuesta alérgica positiva no deben recibir Penicilina G Procaínica.

Utilícese con precaución en personas con antecedentes de colitis ulcerativas o colitis regional, ya que puede producir un cuadro de colitis pseudomembranosa.

Debe aplicarse con precaución en niños ya que son especialmente susceptibles a reacciones locales, y no se recomienda su uso en recién nacidos. Sólo debe usarse la vía intramuscular profunda. No se administre por vía intravenosa. La inyección intra arterial provoca necrosis, sobre todo en niños, y la intravenosa causa embolia y reacciones tóxicas grave.

Reacciones Adversas.

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad, leves a moderadas, que suelen manifestarse por comezón, erupción cutánea, dificultad respiratoria. Con dosis elevadas aparecen convulsiones en especial en pacientes urémicos. Diarreas, náuseas, vómitos.

Raras: Reacciones de hipersensibilidad grave: Fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedades séricas, anafilaxis, shock anafiláctico. Dermatitis exfoliativa y Síndrome de Stevens Jonhson.

Vía de administración y dosis.

Adultos: Intramuscular *Infecciones de las vías respiratorias*, 600 000 a 1,2 millones de unidades al día durante 7 a 10 días. En algunos casos se administran hasta 4,8 millones de unidades al día. Gonorrea, 4,8 millones de unidades, una sola vez, aplicando cada mitad de la dosis en dos sitios diferentes, y 1 gramo de probenecid que se administra 30 minutos antes o simultáneamente por vía oral. Sífilis primaria, secundaria y latente, 600 000 unidades al día durante 8 a 15 días, difteria, 300 000 a 600 000 unidades al día.

Niños: Intramuscular. *Infecciones de las vías respiratorias*. 10 000 a 50 000 unidades/kg de peso al día. *Sífilis congénita en niños* hasta de 32 kg de peso, 50 000 unidades/kg de peso al día durante 10 días. *Sífilis primaria, secundaria y latente* en mayores de 12 años, igual a las dosis del adulto.

- **Amoxicilina.**

Propiedades farmacológicas²³.

La Amoxicilina es una penicilina semisintética de amplio espectro con propiedades bactericidas semejantes a la de la ampicilina actúa sobre algunas bacterias grampositivas (especies de *Streptococcus*, especies de *Neisseria*) y sobre algunos microorganismos gramnegativos, como *Haemophilus influenzae*, *E. coli* y *Proteus mirabilis*. Es susceptible a las lactamasas β . Su efecto antibacteriano se produce porque impide la síntesis de la pared bacteriana al inhibir la transpeptidasa, enzima de la membrana bacteriana. Esta acción impide el entrecruzamiento de las cadenas de peptidoglucano.

También bloquea la división y el crecimiento celular, y con frecuencia se produce alargamiento y lisis en las bacterias susceptibles. Se une en forma discreta a las proteínas plasmáticas, se distribuyen ampliamente en el organismo y alcanzan concentraciones importantes en secreciones broncopulmonares, oído medio, bilis, tejido óseo y ojos; sus concentraciones en el LCR (Líquido cefalorraquídeo) son muy discretas. También cruzan la barrera placentaria. Se biotransforma parcialmente en el hígado y se eliminan en la orina. Su vida media es de 1 a 1,3 horas.

Indicaciones²⁴.

En adultos: Primera elección en el tratamiento de la exacerbación aguda de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), en la sinusitis y tratamiento de la erisipela. Profilaxis de la endocarditis bacteriana.

23 Rodríguez Carranza Rodolfo; Vademécum Académico de Medicamentos; pág. 54

24 Formulario Nacional de Medicamentos; Sección I; Sub-sección, Penicilinas, Pàg.9

Tratamiento combinado de erradicación del *H. pylori*. Alternativa en el tratamiento de la amigdalitis. Alternativa a otros antibióticos (Ciprofloxacina, ceftriaxona, cloranfenicol) en el tratamiento de la tifoidea.

En niños: Primera elección en el tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda y la otitis media aguda, en el tratamiento empírico inicial de la neumonía en niños de 3 meses-5 años. Segunda elección en el tratamiento empírico inicial de la neumonía de niños mayores de 5 años. Alternativa en profilaxis de la otitis media aguda recurrente (más de 3 episodios en 6 meses o más de 4 episodios/1 año). En infecciones de las vías urinarias y sinusitis. Infección de la piel y tejidos blandos.

Se utiliza en combinación con un aminoglucósido para tratar infecciones en personas neutropénicas.

Contraindicaciones.

En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad, asma, fiebre del heno, mononucleosis infecciosa, insuficiencia renal grave. Algunos medicamentos, como cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas y tetraciclinas, interfieren con su efecto bactericida. Disminuye el efecto de los anticonceptivos orales. No se recomienda su administración prolongada ya que se presentan infecciones agregadas.

Reacciones adversas.

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, candidiasis vaginal. Poco frecuentes: Reacciones alérgicas leves (prurito, erupción cutánea) *Raras:* Reacciones alérgicas graves (anafilaxia, enfermedad sérica, angioedema, bronco espasmo), neutropenia, nefritis intersticial, colitis pseudomembranosa. Con dosis altas y administración intravenosa ocurren convulsiones.

Dosificación.

Adultos: Oral. *Infecciones del tracto respiratorio superior leves a moderadas*, 500 mg cada 12 horas o 250 mg cada 8 horas; *severas*, 500 mg cada 8 horas. *Infecciones del tracto respiratorio inferior leve, moderado o severo*, 500 mg cada 8 horas. *Infecciones de piel*

leves o moderadas, 500 mg cada 12 horas, o 250 mg cada 8 horas; *severas*, 500 mg cada 8 horas. *Profilaxis de la endocarditis bacteriana*: 3 gr por vía oral una hora antes de procedimientos quirúrgicos, después 1,5 gr a las 6 horas de la primera dosis.

Niños: Oral. Niños de 3 meses o más y niños con peso menor de 40 kg: *Infecciones respiratorias superiores leves a moderadas*, 20 mg/kg/día divididos cada 8 horas o 25 mg/kg/día divididos cada 12 horas; *severas*, 40 mg/kg/día divididos cada 8 horas o 45 mg/kg/día divididos cada 12 horas. *Infecciones respiratorias inferiores leves, moderadas o severas*, 40 mg/kg/día divididos cada 8 horas. También puede administrarse 50 mg/kg/día divididos cada 12 horas. *En la profilaxis de otitis media recurrente*, 20 mg/kg al día. El tratamiento debe extenderse por 3 meses, especialmente en la época de más frecuencia de infecciones respiratorias.

En neonatos y niños hasta de tres meses; no mayor de 30 mg/kg/día divididos cada 12 horas.

- **Dicloxacilina.**

Propiedades Farmacológicas.

Penicilina semisintética con propiedades bactericidas, resistente a la hidrólisis por las penicilinasas (lactamasas β), y altamente eficaz contra infecciones producidas por cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de esta enzima. Su efecto bactericida se atribuye a que impide la síntesis de la pared bacteriana al inhibir la enzima transpeptidasa, acción que evita el entrecruzamiento de las cadenas de peptidoglucano, También inhibe la división y crecimiento bacteriano y produce lisis y alargamiento de los microorganismos susceptibles.

En general, es menos activa que la penicilina G contra otros microorganismo sensibles a esa penicilina, incluyendo *staphylococcus* no productores de penicilinasa. Por ello, su uso clínico se restringe al tratamiento de infecciones sistémicas producidas por estafilococos susceptibles productores de penicilinasa. Se absorbe con rapidez aunque en forma incompleta después de administración oral; la presencia de alimentos reduce de manera considerable su absorción.

Por vía oral, su concentración plasmática máxima se alcanza en 30 a 60 minutos y su vida media es muy breve (30-60 minutos). Se distribuye en casi todos los líquidos orgánicos y alcanza concentraciones significativas en hígado, bilis, riñón, semen, líquido sinovial, linfa, intestino y tejido óseo, pero su penetración en meninges es modesta. Se metaboliza parcialmente en el hígado, y 60% de la dosis se elimina sin cambios a través de la orina.

Indicaciones.

Infecciones por *estafilococos* y por *estreptococos*: Infecciones del tracto respiratorio (faringitis y neumonía). Infecciones de piel y tejido blando.

Contraindicaciones y precauciones.

En casos de hipersensibilidad a las penicilinas, en pacientes con antecedentes de manifestaciones alérgicas y en aquellos con nefritis intersticial. Las dosis deberán ajustarse en individuos con insuficiencia renal. El ácido acetilsalicílico y la sulfametoxipiridazina la desplazan de su unión a las proteínas plasmáticas y hacen que aumente su concentración libre. Los agentes bacteriostáticos, como las tetraciclinas, pueden antagonizar su acción bactericida.

Reacciones Adversas.

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, colitis pseudomembranosa. *Poco frecuente*: Reacciones alérgicas leves (erupción cutánea, prurito, etc) *Raras*: Reacciones alérgicas graves (anafilaxis, enfermedad sérica), nefritis intersticial, colitis pseudomembranosa grave, neutropenia.

Vía de administración y dosis.

Adultos: Oral. 250 mg a 1 gramo cada 6 horas, administrado 1 hora antes de los alimentos. La dosis máxima no debe exceder de 6 gramos al día. Intravenosa 250 mg a 1 gramo cada 6 horas. Para uso intravenoso directo, se prepara como indica el fabricante y se administra lentamente (3 a 5 minutos). Para goteo intravenoso, se reconstituye como indica el fabricante antes de agregar a la solución intravenosa.

Niños: Oral. Hasta 40 kg de peso, 3,0 a 6,0 mg/kg de peso cada 6 horas, administrados antes de los alimentos. No se han establecidos las dosis para neonatos. Niños de más de 40 kg de peso, considérense las dosis de adulto.

❖ Aminoglucósidos²⁵.

Los aminoglucósidos están indicados en el tratamiento de infecciones sistémicas severas para las cuales antibióticos menos tóxicos son inefectivos o contraindicados. El espectro de aminoglucósidos cubre bacilos aerobios gram-negativos y algunos organismos gram-positivos. No son activos contra anaerobios.

La actividad antibacteriana de aminoglucósidos contra diferentes cepas varía según la institución y la región. Sin embargo, son generalmente activos contra la mayoría de enterobacterias, incluyendo *E coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus* indol-positivo, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Providencia* y *Serratia* spp. *Acinetobacter* y *Pseudomonas* spp también son usualmente susceptibles.

Efectos adversos.

Efectos que necesitan atención inmediata:

Mas frecuentes: nefrotoxicidad (frecuencia urinaria importantemente aumentada o disminuida, sed intensa, hiporexia, náusea, vómito); neurotoxicidad; ototoxicidad auditiva; ototoxicidad vestibular; neuritis periférica (solamente con estreptomycin). *Menos frecuentes:* hipersensibilidad, neuritis óptica (solo con estreptomycin). *Raros:* reacción similar a endotoxina, caracterizada por temblor, escalofrío, fiebre (solo gentamicina); bloqueo neuromuscular, caracterizado por dificultad respiratoria, somnolencia, debilidad.

Los efectos que indican posible toxicidad óptica, vestibular o renal necesitan atención médica si ocurren y/o progresan al suspender el medicamento. Incluye cualquier pérdida auditiva,

25 Formulario Nacional de Medicamentos; Sección I, Sub-sección ,Aminoglucósidos, pàg.1

inestabilidad o torpeza, vértigo, disminución o aumento importante de la frecuencia o cantidad de orina, sed intensa, pérdida del apetito, náusea o vómito, zumbido o sensación de llenura en los oídos.

Precauciones.

Contraindicaciones: Botulismo, parkinsonismo o miastenia gravis ya que los aminoglucósidos pueden causar bloqueo neuromuscular; en caso de deshidratación o insuficiencia renal porque aumenta las concentraciones séricas de aminoglucósidos; trastornos del octavo nervio craneal; reacción alérgica previa a cualquier aminoglucósido, puede haber sensibilidad cruzada.

Interacciones: Debe evitarse el uso concomitante de dos aminoglucósidos o con capreomicina debido al alto riesgo de ototoxicidad, nefrotoxicidad y bloqueo neuromuscular; los aminoglucósidos pueden antagonizar el efecto antimiasmático; muchos β -lactámicos pueden inactivar a los aminoglucósidos en pacientes con insuficiencia renal; con indometacina IV disminuye la depuración de aminoglucósidos; con otros medicamentos nefrotóxicos y ototóxicos se exagera este efecto adverso; con agentes bloqueadores neuromusculares debe monitorearse cuidadosamente por una exacerbación de éste efecto, particularmente con inhalación de anestésicos halogenados, analgésicos opioides y transfusiones masivas con sangre anticoagulada con citrato.

Embarazo y lactancia: Los aminoglucósidos atraviesan la placenta y pueden ser nefrotóxicos para el feto. Algunos aminoglucósidos (Ej.: estreptomina, tobramicina), han sido reportados como causantes de sordera congénita total, irreversible y bilateral en bebés cuyas madres recibieron aminoglucósidos durante el embarazo. Categoría D de la FDA en el embarazo para amikacina, kanamicina, netilmicina, estreptomina y tobramicina; categoría C de la FDA para la gentamicina. Todos los aminoglucósidos se distribuyen en leche materna en cantidades pequeñas pero variables; sin embargo son pobremente absorbidos en el intestino y no se han documentado trastornos en lactantes.

- **Gentamicina.**

Ampolla de 20 mg, 80 mg y 160 mg de sulfato de gentamicina.

Propiedades farmacológicas²⁶.

Antibiótico aminoglucósido con acción bactericida eficaz contra bacilos gram-negativos y otras especies de *Proteus* positivos, su actividad se extiende contra algunas bacterias gram-positivas, pero en estos casos se prefieren los antibióticos menos tóxicos.

Por transporte activo, atraviesa la membrana celular de las bacterias susceptibles y se une de manera irreversible a las sub-unidades ribosómicas 30S (acción que impide el inicio de la síntesis proteínica y al final provoca la muerte celular).

Se absorbe muy poco después de su administración oral y lo hace rápido y casi por completo de los depósitos intramusculares. Sus concentraciones plasmáticas (de 4 a 6 µg/litro) se alcanzan a los 60 a 90 minutos y son eficaces por un lapso de 4 horas. Se distribuye principalmente en el líquido extracelular, 30 minutos después de su aplicación se encuentra en casi todos los tejidos, líquidos y cavidades orgánicas. Alcanza concentraciones elevadas en hígado, pulmones y riñones; atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en la leche materna.

No se metaboliza, se elimina por filtración glomerular y también alcanza altas concentraciones en la orina. Vida media de eliminación es de 2 a 4 horas.

Indicaciones.

Primera alternativa en niños: tratamiento empírico de la neumonía aguda en menores de 3 meses asociado a ampicilina y en el tratamiento de la ITU en niños de 0 – 60 días asociado a ampicilina.

26 Rodríguez Carranza Rodolfo; Vademécum Académico de Medicamentos; pág. 370-371

Segunda alternativa en tratamiento empírico de la meningitis bacteriana en menores de 3 meses asociado a otro antibiótico, tratamiento de la ITU en niños de 1 – 3 meses hospitalizados y en la pielonefritis de mayores de 3 años.

Alternativa en niños y adultos en: Endocarditis aguda y subaguda, celulitis por mordedura de animales y humanos, septicemia, peritonitis o infecciones pélvicas (incluyendo aborto séptico), infecciones gastrointestinales, heridas infectadas, quemaduras infectadas.

Alternativa en adultos en: Tratamiento de la neumonía nosocomial en pacientes sin ventilación mecánica, neumonía tardía del paciente con ventilación mecánica, ITU no complicada en la mujer, ITU complicada en pacientes sépticos con cocos gram-positivos (con ampicilina) y con cocos gram-negativos. Asociado a clindamicina en la profilaxis de cirugías de cabeza y cuello, esófago, tracto biliar, apéndice, genitourinarias y cesárea.

Contraindicaciones y precauciones.

En casos de hipersensibilidad a los aminoglucósidos, insuficiencia renal, botulismo, miastenia grave, parkinsonismo, durante el embarazo y la lactancia. No deben administrarse simultáneamente aminoglucósidos, furosemida, cisplatino, metoxiflurano, indometacina, anfotericina B, Vancomicina, cefalosporinas, ciclosporina, polimixina y ácido etacrínico, porque pueden aumentar sus efectos neurotóxicos, nefrotóxicos, o ambos. Penicilina G (ticarcilina, carbenicilina y meslocilina) no deben aplicarse disueltas en la misma jeringa o frasco con gentamicina debido a la actividad antibacteriana sinérgica existente.

Reacciones Adversas.

Frecuentes: Ototoxicidad (coclear y vestibular), nefrotoxicidad (náuseas, vómitos, sed, anorexia), neuritis periférica. *Poco frecuentes:* Reacciones de hipersensibilidad, neuritis óptica. *Raras:* dificultad para respirar, debilidad muscular.

Vías de administración y Dosis.

La gentamicina se utiliza como sulfato pero las dosis se expresan en términos de gentamicina base.

La dosis usual para la mayoría de indicaciones es de 3 – 5 mg/kg. Las dosis en lactantes y niños son usualmente más altas que en los adultos, pero las dosis exactas varían.

Adultos: por vía IM o infusión IV, 1 – 1.7 mg (base) por kg de peso cada 8 horas por 7 a 10 días o más. En las ITU no complicadas, para adultos de menos de 60 kg, 3 mg/kg IID ó 1.5 mg/kg cada 12 horas; en adultos de más de 60 kg, 160 mg ID u 80 mg cada 12 horas. La administración intralumbar o intraventricular, de 4 – 8 mg diario. En la profilaxis quirúrgica, 120 mg antes de la inducción de la anestesia.

Niños: por vía IM o en infusión, 2.5 mg/kg cada 12 – 24 horas por 7 a 10 días en neonatos prematuros o a término de hasta 1 semana; en neonatos mayores y lactantes, 2.5 mg cada 8 horas por 7 a 10 días; en niños, 2 – 2.5 mg/kg cada 8 horas. Dosis intralumbar o intraventricular en lactantes mayores de 3 meses, 1 – 2 mg ID, en menores de 3 meses no se ha establecido la dosis. En neonatos: en nacidos a menos o igual a 26 semanas: 2.5 mg/kg cada 24 horas; de 27 – 34 semanas, 2.5 mg/kg cada 18 horas; de 35 – 42 semanas, 2.5 mg/kg cada 12 horas; de 43 semanas o más: 2.5 mg/kg cada 8 horas.

- **Tetraciclinas.**

Las tetraciclinas son antibióticos con actividad contra una gran variedad de bacterias Gram-Positivas y Gram-Negativas aerobias y anaerobias. Son eficaces contra algunos microorganismos resistentes a antimicrobianos activos contra la pared bacteriana (*Rickettsia*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, especies de *Chlamydia* y *Legionella*) algunas micobacterias atípicas y especies de *Plasmodium*. No tienen actividad contra los hongos²⁷.

El espectro de las tetraciclinas incluye principalmente a los siguientes organismos: Bacilos aeróbicos gram-negativos: *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella* spp., *Legionella* sp., *Yersinia enterocolitica*. Cocos aeróbicos gram-negativos: *Moraxella catarrhalis*.

27 Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; undécima edición, pág. 1173

Bacilos aeróbicos gram-positivos: *Bacillus anthracis*, *Propionibacterium acnes*.

Cocos aeróbicos gram-positivos: *Staphylococcus aureus* (resistentes a meticilina), *Staphylococcus saprophyticus*, *moniliformis* y *pneumoniae*; *Streptococcus pneumoniae*.

Bacilos anaerobios gram-positivos: *Actinomyces israelí*, *naeslundii*, *odontolyticus*.

Misceláneo: *Bartonella henselae* y *quintana*, *Chlamydia pneumonia*, *psittaci* y *trachomatis*, *Mycoplasma fermentans*, *pneumoniae* y spp, *Rickettsia species* y *Ureaplasma urealyticum*.

Además de micobacterias y espiroquetas, incluyendo a *Leptospira interrogans*, *Treponema pallidum* y spp.

- **Doxiciclina**²⁸.

Como monohidrato e hclato de doxiciclina, tabletas y cápsulas de 100 mg.

Propiedades farmacológicas.

Actúa inhibiendo la síntesis proteínica en microorganismos susceptibles. Una vez que penetra en la bacteria se une a las sub-unidades 30S de los ribosomas e impide el acceso del aminoacil-ARNt al sitio aceptor del complejo ARNm-ribosoma; esto evita el agregado de aminoácidos a la cadena peptídica en formación. Altera la síntesis proteínica en las células del huésped (no posee el sistema de transporte activo que tienen las bacterias).

En dosis terapéuticas solo tiene propiedades bacteriostáticas (gram.positivas, Gram-negativas).

Se absorbe satisfactoriamente (95%) después de su administración oral. Se distribuye con amplitud en el organismo alcanzando concentraciones terapéuticas en casi todos los tejidos, líquidos y cavidades orgánicas, atraviesa la barrera placentaria (alcanza concentraciones en el líquido amniótico).

28 Rodríguez Carranza Rodolfo; Vademécum Académico de Medicamentos; pág. 270-271

Experimenta biotransformación parcial en el hígado, se excreta por la bilis y otros mecanismos extra-renales por lo que se puede usar en casos de insuficiencia renal. Su vida media es de 18 horas.

Indicaciones.

Primera elección en: Granuloma inguinal por *Calimatobacterium granulomatis*. Linfogranuloma venéreo por *Clamidia* sp. Uretritis no gonocócica. Epididimitis aguda de transmisión sexual (víctimas de ataque sexual violento); Bartolinitis; Cervicitis. Enfermedad inflamatoria pélvica no gonocócica. Infecciones por *mycoplasma*. Enfermedad de Lyme. Conjuntivitis de inclusión en los adultos. Brucelosis; ornitosis; erliquiosis; tracoma; tifoidea; fiebre Q.

Segunda elección en: Erradicación del *Helicobacter pylori*. Exacerbación aguda de la bronquitis crónica. Sinusitis aguda. Acné severo. Actinomicosis. Absceso pulmonar. Artritis séptica adquirida en la comunidad. Enfermedad de los legionarios.

Precauciones²⁹.

Considerar el beneficio-riesgo en caso de asma, por el aumento del riesgo de crisis; diabetes insípida; insuficiencia hepática.

Interacciones: El uso concomitante con suplementos de calcio, antiácidos, salicilatos de magnesio y colina, suplementos de hierro, laxantes con magnesio y bicarbonato de sodio disminuye la absorción de las tetraciclinas; barbitúricos, carbamazepina y fenitoína, disminuye la concentración sérica de las tetraciclinas; con anticonceptivos a base de estrógenos disminuye la efectividad de éstos; puede aumentarse las concentraciones de digoxina; el efecto bacteriostático de tetraciclinas interfiere el efecto bactericida de penicilinas; con vitamina A puede producirse hipertensión intracraneal benigna.

29 Formulario Nacional de Medicamentos; Sección, Sub-sección ,Tetraciclinas, Pàg.3

Embarazo y lactancia: Categoría de riesgo en el embarazo: D. Las tetraciclinas se distribuyen en la leche materna. Aunque las tetraciclinas pueden formar complejos no-absorbibles con el calcio de la leche materna, su uso no se recomienda debido a la posibilidad del manchado de los dientes del lactante, hipoplasia del esmalte, inhibición del crecimiento lineal del esqueleto, fotosensibilidad y candidiasis oral y vaginal en lactantes.

Reacciones Adversas³⁰.

Efectos que necesitan atención inmediata: *Más frecuentes:* coloración dental en niños, fotosensibilidad. *Menos frecuentes* diabetes insípida nefrogénica. *Raros:* hipertensión intracraneal benigna, hepatotoxicidad, pancreatitis.

Efectos que necesitan atención si son persistentes.

Más frecuentes: toxicidad del Sistema Nervioso Central, trastornos Gastrointestinales. *Menos frecuentes* sobrecrecimiento de hongos (prurito de área rectal, anal, llagas en boca y lengua), hipertrofia de papila (oscurecimiento o decoloración de la lengua).

Vías de administración y dosis.

Adultos: tratamiento de *infección por clamidias, infección gonocócica, enfermedad de lyme y sífilis*, la dosis usual es de 100 mg cada 12 horas. Las duraciones de los tratamientos son de 6 semanas en caso de *Brucelosis*; en la *sífilis* en personas con alergia a penicilina, 30 días; en *infecciones endocervical, rectal o uretral por clamidias*, 7 días; en *epididimitis-orquitis*, 10 días. Para el resto de *infecciones leves – moderadas*, 100 mg cada 12 horas el primer día y luego 100 mg ID o 50 mg BID; en *infecciones severas*, 100 mg cada 12 horas. Dosis máxima de 600 mg por día en *infección gonocócica* y 300 mg por día para el resto.

Niños mayores de 7 años: 2 – 4 mg/kg divididos cada 12 – 24 hrs, máximo 200 mg/día. El primer día pueden darse 4 mg/kg BID, seguidos de 2.2 mg/kg ID.

30 IBIDEM

❖ **Macrólidos**³¹.

El grupo de los macrólidos incluye a eritromicina, claritromicina y azitromicina. La Eritromicina es activa frente a cocos grampositivos. Frente a los gramnegativos es eficaz en las infecciones gonocócicas (excepto si existe resistencia moderada de las cepas productoras de β -lactamasas) y en las infecciones por *Legionella* spp y *Campylobacter*, pero inactiva frente a enterobacterias y *Pseudomonas*. Es eficaz contra *M. pneumoniae* y algo menos frente a *Coxiella burnetii* y *Chlamydia*.

- **Azitromicina.**

Propiedades farmacológicas.

La azitromicina es más activa que la eritromicina sobre algunos microorganismos gram-negativo como *Chlamydia trachomatis*. La concentración y persistencia de la azitromicina es más elevada en los tejidos que en el plasma; para el tratamiento de la infección por chlamydia genital no complicada y el tracoma se administra una sola dosis de azitromicina. En caso de sospecha de gonorrea, no se recomienda la azitromicina, porque puede aparecer rápidamente resistencia a los macrólidos cuando se utiliza en esta indicación.

La claritromicina y azitromicina tienen el mismo espectro de acción que la eritromicina, excepto que la azitromicina, es activa sobre algunos gramnegativos, como el *H. influenzae*. Presentan mejor absorción oral y biodisponibilidad, con una vida media más larga que la de la eritromicina, lo que permite su administración en una o dos tomas diarias. Su interacción con otros fármacos (especialmente con la teofilina) es menor.

31 Formulario Nacional de Medicamentos; Sección I, Sub-sección Macrólidos, Pàg.1

Indicaciones.

En infecciones por gérmenes sensibles: **Gram-positivos:** *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus grupo A*, *Enterococcus*, *Pneumococcus*.

Gram-negativos: *Neisseria*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella*, *Rickettsia*, *Treponema*, *Mycoplasma*, *Moraxella catarrhalis*.

Enterobacterias como: *Salmonella*, *Shigella spp*, *Toxoplasma gondii*.

Infecciones de las vías respiratorias altas (incluidas otitis media, sinusitis y faringitis, faringo-amigdalitis, amigdalitis)

Infecciones de las vías respiratorias bajas (incluyendo bronquitis, neumonías, traqueítis y alveolitis). Infecciones de la piel y tejido blando, uretritis no gonocócicas (*Chlamydia trachomatis*), *Neisseria gonorrhoeae*. *Tratamiento alternativo de la sífilis* en pacientes alérgicos a las penicilinas. *Infección pélvica inflamatoria*, tratamiento profiláctico de *otitis media* recurrente, *infecciones orales* y *odontológicas*.

Contraindicaciones.

En pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a azitromicina o a cualquiera de los antibióticos macrólidos.

Precauciones.

Así como sucede con la eritromicina y otros macrólidos, se han comunicado raramente reacciones alérgicas graves incluyendo angioedema y anafilaxia. Algunas de estas reacciones con azitromicina se presentaron con síntomas recurrentes por lo que requirieron un periodo prolongado de observación y tratamiento. Como todos los antibióticos, se recomienda una observación de signos de súper-infección con microorganismos no susceptibles, incluyendo los hongos.

Uso durante el embarazo y la lactancia.

Estudios han demostrado que este fármaco atraviesa la placenta, pero no reveló ninguna evidencia de daño fetal. No hay datos sobre la secreción en la leche materna. No ha sido establecida la seguridad del uso de la azitromicina durante el embarazo y la lactancia, solo debería ser usada durante estos periodos cuando no existen otras alternativas adecuadas disponibles.

Reacciones Adversas.

La azitromicina es generalmente bien tolerada, con una baja incidencia de efectos colaterales; solo 0.3% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a efectos colaterales. Dentro de estos tenemos, gastrointestinales: diarrea, y heces blandas, molestias o dolores abdominales, náuseas, vómitos y flatulencia, observados ocasionalmente en no más del 3%.

Ocasionalmente se han observado también elevaciones reversibles en las transaminasas hepáticas, con una frecuencia similar a la de otros macrólidos y penicilinas utilizados como comparación de los estudios clínicos.

Dosis y vía de administración.

La azitromicina debe ser administrada en forma de una dosis única diaria. Las cápsulas en relación con los alimentos deben administrarse una hora o dos después de las comidas.

Los comprimidos y la suspensión oral pueden ser tomadas con los alimentos.

Adultos (incluyendo pacientes ancianos): para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual causada por *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae* susceptibles, la dosis total es de 1.5g, la cual deberá administrarse en 500mg diarios durante tres días. Pacientes con alteración de la función hepática: puede ser utilizado el mismo rango de dosis que en pacientes con función hepática normal.

Niños: la dosis total en niño es de 30mg/kg, la cual debe ser administrada como dosis única diaria de 10mg/kg por tres días.

Interacciones.

La administración concomitante con antiácidos que contengan aluminio o magnesio reduce el nivel sérico máximo de la azitromicina, pero no altera la absorción total por esto se debe recomendar que la azitromicina sea ingerida alejada de los antiácidos. No es conocido aun si este fármaco aumenta los niveles séricos de la digoxina, al igual que la eritrosina, por lo cual es recomendable monitorear dichas concentraciones.

No existen antecedentes de interacción entre la azitromicina, la ergotamina y sus derivados, pero como otros macrólidos han provocados cuadros de ergotismo cuando se administraron junto a ergotamina, por lo que no se aconseja el uso de azitromicina en dichos pacientes que usen el fármaco.

❖ Quinolonas.

Las nuevas quinolonas como la norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, son compuestos con estructura química similar al ácido nalidíxico; en general son 100 veces más potentes que este último en cuanto a su actividad antimicrobiana debido a las modificaciones químicas de la estructura 1-8 naftiridina.

Estos nuevos agentes contienen un átomo de fluor (fluoroquinolonas) que les confiere también actividad contra especies Gram +, como estafilococos, y un anillo piperacínico que amplía el espectro contra gérmenes Gram - aerobios y la *pseudomona aeruginosa*.

Inhibe a casi todos los gérmenes Gram (-), con las excepciones del *Bacteroidis fragilis*, y algunas *pseudomonas* no comunes como: *P. maltophilia* y *P. cepacia*. Sin embargo es el agente más activo contra *P. aeruginosa*. Son susceptibles a las fluoroquinolonas, *Neisseria Gonorrhoeae*, el *Haemophilus influenzae*, *Branhamella Catarralis (Moraxela)*, incluso las productoras de penicilinas.

Son también muy sensibles, la *E. coli*, y la mayoría de las enterobacteriáceas, inclusive *Salmonellas*, *Shigellas*, *Legionella Pneumophila*, *Serratia marcescens*, *Providencia*, *Acinobacter*, y *Proteus*.

La acción antibacteriana sobre estos microorganismos multiresistentes, se alcanza con concentraciones de 0.25 a 1 µg/ml., debiendo destacarse que la concentración plasmática máxima que se alcanza habitualmente de 3-4 veces mayor que esa concentración inhibitoria mínima (CIM).

Las enterobacterias, productoras de infecciones urinarias, como la *E. coli* y *Klebsiellas*, son inhibidas con concentraciones inferiores a 2 µg/ml., concentraciones que se alcanzan en orina, muy fácilmente, aún con dosis mínimas.

Las infecciones gastrointestinales, producidas por *E. coli* toxígeno, *Salmonella tphi*, *paratphi*, especies de *Shigella*, *Aeromonas*, *Campylobacter*, *Vibrio parahemolyticus*, *Vibrio cólera*, y *Yersinia enterocolítica*, son inhibidas en concentraciones plasmáticas muy bajas, menores de 1 µl/ ml. Los cocos Gram-positivos son menos susceptibles que los Gram-negativos; el estafilococo aureus (incluso el resistente a meticilina), aunque en la actualidad existen cepas resistentes a las quinolonas y el *S. Pyogenes*, se inhiben fácilmente (0.5 µg/ml.), sin embargo los neumococos y el *S. Faecalis* y otros enterococos, necesitan concentraciones plasmáticas altas para ser inhibidos. La ciprofloxacina y la ofloxacina a diferencia de la norfloxacina, son activas también contra *Mycoplasmas*, *ureaplasma Urealyticum*, y la *Chlamidia Trachomatis*, aunque necesitan dosis mayores para ser efectivamente inhibidas.

Las especies *Legionella*, *Brucella* y *Micobacterias* como la de la Tuberculosis y también micobacterias atípicas del SIDA como el *Mycobacterium avium* son también susceptibles a estos agentes. Son microorganismos no susceptibles a las quinolonas, los anaerobios, como el *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* y otros cocos y bacilos anaerobios.

También algunas cepas raras de bacilos coliformes, con pared celular poco permeable, y como ya dijimos algunas cepas de *Pseudomonas* no comunes como la *P. Maltophilia* y

la *P. Cepacia*. Las quinolonas pueden combinarse con otros agentes antimicrobianos, por ej. Con Rifampicina con la que actúan sinérgicamente contra estafilococos resistentes a meticilina. La ciprofloxacina también actúa sinérgicamente con azlocilina, en infecciones por *P. aeruginosa*. También pueden combinarse con Eritromicina, Clindamicina, Metronidazol, Vancomicina, Penicilina, Cefalosporinas, y Aminoglucósidos.

Cuando aparece resistencia a una quinolona, generalmente dicha resistencia es cruzada con otras quinolonas. Las fluoroquinolonas, se absorben en grado variable, la norfloxacina es la que menos se absorbe, y la de mayor absorción, es la ofloxacina a nivel gastrointestinal. En grado intermedio están la ciprofloxacina, la pefloxacina, y enoxacina.

Por lo general, la absorción es similar en adultos como en ancianos, aunque puede aparecer una reducción de la concentración plasmática máxima, en insuficiencia renal crónica grave y en ancianos. La absorción es más intensa durante el ayuno y se reduce cuando se administran conjuntamente con magnesio, aluminio, zinc o sales de hierro. La ciprofloxacina y norfloxacina tienen varias vías de eliminación: renal, hepática y por las heces. La ofloxacina solo se elimina por vía renal.

En personas con función renal normal, los fármacos no se acumulan; si se administran en intervalos de 12 hs. La Ciprofloxacina y la pefloxacina pueden administrarse por vía iv. Las fluoroquinolonas se distribuyen ampliamente en tejidos y fluidos corporales e intracelularmente. Las concentraciones en pulmones, hígado, corazón, hueso, y próstata son muy superiores a las concentraciones inhibitorias mínimas para muchas *enterobacteriaceae*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Estafilococo*, pero son inferiores para *Streptococos hemolítico* y *pneumoniae*. Ciprofloxacina y ofloxacina, sin embargo son eficaces ya que producen altas concentraciones tisulares, que inhiben incluso a la *P. aeruginosa*.

Interacciones.

Con teofilina: aumentan los niveles plasmáticos de ciprofloxacina y enoxacina. Pueden interactuar con warfarina (prolongación del tiempo de protrombina), el sucralfato (disminución de las concentraciones plasmáticas de cipro y norfloxacina).

Con antiácidos (OHAL- OHMG), que interfieren en la absorción de quinolonas. Con drogas tipo aspirina aumentan el riesgo de ataques convulsivos. Con Probenecid aumentan los niveles plasmáticos de quinolonas, por interferencia en la excreción.

Usos Terapéuticos.

Infecciones urinarias: Son excelentes para tratar infecciones “específicas” de las vías urinarias, porque inhiben *enterobacterias* y *P. aeruginosa*, incluidos los gérmenes resistentes a beta-lactámicos, aminoglucósidos y trimetoprim.

Las altas concentraciones que se alcanzan en orina e intestino, disminuyen la posibilidad de re-infección o infección agregada en pacientes inválidos, en cama u hospitalizados. Las quinolonas no son agentes de primera línea para cistitis no complicada. Sin embargo, son muy útiles en infecciones urinarias complicadas y hospitalarias. No deben usarse profilácticamente en ancianos con lesiones renales obstructivas, o crónicamente en calculopatías renales, debido a la probable aparición de resistencia. Son eficaces en prostatitis aguda o crónica, que generalmente son producidas por *E. coli* pero puede aparecer rápida resistencia en la prostatitis crónica por *Pseudomonas*.

- **Ciprofloxacina.**

Propiedades farmacológicas.

Fluroquinolonas con actividad bactericida que actúa a nivel intracelular inhibiendo el ADN girasa, enzima bacteriana que es esencial en la duplicación transcripción y reparación del ADN bacteriano. Su espectro antimicrobiano incluye a *Citrobacter jejuni*, *C. diversus*, *C. freundii*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *Haemophyliu parainfluenzia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (cepas reproductoras y no productoras de lactamasa β), *Salmonella*, *E. coli*, *especis de Vibrio*, *Yersinia enterocolitica*, *Neisseria gonorrhoeae*.

De la cantidad administrada, hasta un 80% se absorbe por vía oral, y los alimentos retardan pero no disminuye su absorción; las concentraciones pico se observan de 1 a 2 h después de su aplicación. Se distribuyen ampliamente en el organismo y solo una porción se une a las proteínas plasmáticas. Alcanza concentraciones altas en piel, grasa, músculo, hueso y cartílago. Se metaboliza en el hígado donde se forman varios metabolitos activos se elimina por vía renal. Su vida media es de unas 4h.

Indicaciones.

Infecciones gastrointestinales: diarrea bacteriana. Infecciones de vías respiratorias: bronquitis agudas y crónicas, fibrosis quísticas. Infecciones del tracto genitourinario: uretritis, cistitis, pielonefritis, prostatitis, epididimitis, gonorrea. Infecciones de la piel y tejidos blandos: quemaduras y úlceras infectadas.

Contraindicaciones y precauciones.

Contraindicada en caso de hipersensibilidad a la ciprofloxacina o a otras quinolonas, durante el embarazo y la lactancia. No usar en niños por el riesgo de que produzca artropatía. Usar con precaución en pacientes con alteraciones del sistema nervioso central, epilepsia, arteriosclerosis cerebral grave o cualquier condición que pueda causar crisis convulsiva, difusión hepática o renal. Hidratar al paciente para prevenir la cristaluria y evitar la alcalinización de la orina. Los productos que contienen aluminio o magnesio y el sucralfato interfieren con su absorción intestinal. Disminuye la eliminación de teofolina.

Reacciones Adversas.

Frecuentes: náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, vértigo, insomnio, irritabilidad, temblor, ataxia. *Poco frecuente:* fotosensibilidad. *Raras:* confusión, agitación, temblor, alucinaciones, psicosis aguda, nefritis intersticial, dolor en el sitio de la inyección, tendinitis y edema (administración IV), reacciones de hipersensibilidad como prurito, enrojecimiento

de la piel, erupción cutánea, dificultad para respirar, edema de cara y cuello, vasculitis, síndrome Stevens-Johnson.

Vías de administración y dosis.

Adultos: oral. Infecciones de vías urinarias causada por gérmenes susceptibles. 250 a 500mg cada 12 h durante 7 a 14 días. Infusión intravenosa. 250mg cada 12h. Diarrea infecciosa, infecciones leves o moderadas de vías respiratorias, infecciones de huesos y articulaciones. Oral. 500mg cada 12h durante 7 a 14 días. Infecciones graves o complicadas de vías respiratorias, huesos, articulaciones, piel, tejidos blandos. Oral. 750mg cada 12 h. infusión intravenosa. 400mg cada 12 h. para la infusión intravenosa, en caso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Niños: no se recomienda su uso en menores de 18 años.

• Triple antibiótico.

En esta subdivisión se utilizan la combinación de tres tipos de antibiótico como son; Amoxicilina, ciprofloxacina y Trimetoprim + Sulfametoxazol, se describieron anteriormente.

❖ Nitrofuranos.

El cuarto grupo y ultimo de los antimicrobianos derivados sulfamídicos, los nitrofuranos, están constituidos por drogas modernas sintéticas derivadas del furano. Se pueden considerar tres compuestos principales que posee nitro común y en los que cadenas laterales en posición 2 determinan igual número de medicamentos, desarrollan actividad bacteriostática a pequeñas dosis y bactericida a dosis mayores.

Dentro de estos esta la nitrofurazona, uno de los medicamentos importantes de este grupo. Nitrofurantoína, derivado de la estructura básica del furano. Su acción antibacteriana parece desarrollarse mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular de las bacterias, tal

como sucede con las penicilinas. Actúa contra organismos Gram positivos y Gram negativos, tales como estafilococos, estreptococos beta hemolítico y enterococo; contra bacilos Gram positivos y Gram negativos, como *Klebsiella*, *Pseudomonas*.

La furozolidona pertenece al último grupo de los nitrofuranos, compuesta por un núcleo de oxazolidinona que sustituye a la hidantoína en la posición dos de la cadena lateral, lo que le confiere propiedad antibacteriana intestinal, sin que se absorba.

- **Furazolidona.**

Propiedades farmacológicas.

Se absorbe escasamente en el tracto digestivo, por lo que se la utiliza únicamente en infecciones gastrointestinales. Intoxicación: La nitrofurazona (Furacín) en aplicación local, es capaz de producir fenómenos de sensibilizaciones locales o bien extendidas en forma de dermatitis que ceden con la supresión de la droga. La nitrofurantoína y furaltadona son capaces de provocar náuseas y vómitos que se obvian ingiriendo las drogas con las comidas o después de ellas. La nitrofurantoína es capaz de ocasionar anemia hemolítica, en forma similar a la provocada por las sulfonamidas y que aparecen en individuos con deficiencia congénita de glucosa - 6- fosfatodeshidrogenasa.

Espectro.

El mecanismo por el cual la furazolidona ataca a protozoarios aún no es claro. Es activa contra: *Giarda sp.*, *Vibrio cholerae*, *Trichomonas sp.*, *Coccidia sp.*, *Campylobacter sp.*, *Salmonella sp.*, y *Shigella sp.* Tiene cierta actividad contra *Clostridium sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, e *Histomonas sp.*

Farmacocinética.

La furazolidona se absorbe de manera rápida pero incompleta por el tubo digestivo, y alcanza valores plasmáticos 15-30 min después de la administración. Se mezcla bien con el

alimento y es ideal en la terapéutica de infecciones intestinales; también puede aplicarse por vía tópica y en aerosol. Solo 30 % del fármaco se une a las proteínas plasmáticas. Se elimina rápidamente por bilis y heces en una primera fase. La mayoría del fármaco se elimina por orina. La segunda fase requiere de 2 a 3 semanas.

Efectos Adversos.

La furazolidona administrada en la dosis prescrita es muy eficaz y segura. La sobredosificación produce signos nerviosos en todas las especies que van desde incoordinación hasta parálisis, los cuales desaparecen en el momento en que se retira el fármaco.

Interacciones.

La combinación de furazolidona con loperamida antidiarréico químicamente relacionado con la morfina es útil en el tratamiento de la diarrea en lechones y becerros. El efecto antimicrobiano de la furazolidona por un lado y el aumento de los movimientos de segmentación y la actividad antihipersecretora de la loperamida por el otro hace que sean eficaces en la terapéutica de la diarrea por E, coli y otros agentes inductores de hipersecreción de las criptas intestinales y, por ende de la diarrea más común en estas especies. La combinación de furazolidona en el alimento, a razón de 400 ppm con 1-5 ppm de zoaleno o con 125 ppm de amproliol produce signos nerviosos en pollo de engorda, por lo que se recomienda evitar esta mezcla. No se recomienda administrarla junto con buspirona, aminas, simpaticomiméticas como fenilpropanolamina o efedrina, ni con antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) o algunos tipos de alcohol. Comercialmente se encuentra disponible solo en combinación con metilescopolamina, sulfato de neomicina, caolín, homatropina, pectina, sulfametoxipiridazina, trimetropin, ampicilina y ácido nalidíxico con dichas combinaciones se busca aumentar el espectro y una función antidiarréica.

❖ Sulfonamidas.

Las sulfonamidas fueron los primeros quimioterapéuticos eficaces que se utilizaron por vía sistémica para prevenir y curar infecciones bacterianas en el ser humano.

La enorme relevancia que revistió su descubrimiento para la medicina y la salud pública, y su aplicación muy extensa, se reflejaron rápidamente en una notable disminución de las cifras de morbilidad y mortalidad de infecciones tratables³².

El advenimiento de la penicilina y de los antibióticos disminuyó la utilización de las sulfonamidas y, en la actualidad, ocupan un sitio relativamente menor dentro del arsenal terapéutico del médico. Aun así, la introducción de la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol a mediados del decenio de 1970 ha dado un nuevo realce al uso de las sulfonamidas en la profilaxis o tratamiento de infecciones microbianas específicas.

Las sulfonamidas poseen muy diversas actividades antimicrobianas contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Sin embargo, dado el constante aumento del número de cepas resistentes en los últimos años, la utilidad de los antimicrobianos se ha reducido. En términos generales, las sulfonamidas ejercen sólo un efecto bacteriostático, y los mecanismos de defensa celular y humoral del hospedador son esenciales para erradicar la infección.

Mecanismo de Acción.

Las sulfamidas son análogos estructurales y antagonistas competitivos del ácido para-aminobenzoico (PABA) y, por tal razón, impiden que la bacteria utilice de manera normal el PABA en la síntesis de ácido fólico (ácido pteroilglutámico).

De modo más específico, las sulfonamidas son inhibidores competitivos de la sintetasa de dihidropteroico, precursor inmediato del ácido fólico. Los microorganismos sensibles sintetizan su propio ácido fólico; no son afectadas las bacterias que usan al ácido fólico preformado. La bacteriostasis inducida por las sulfonamidas es antagonizada en forma competitiva por PABA. Ellas no afectan las células de mamífero por este mecanismo porque necesitan ácido fólico preformado y no lo sintetizan; por tal razón, son similares a las bacterianas no sensibles a sulfonamidas que utilizan ácido fólico preformado.

32 Rodríguez Carranza Rodolfo; Vademécum Académico de Medicamentos; pág. 1111

Uno de los medicamentos más activos con efecto sinérgico al emplearlo con una sulfonamida es el trimetoprim. Se trata de un inhibidor competitivo potente y selectivo de la reductasa de dihidrofolato microbiana, la enzima que reduce el dihidrofolato en tetrahidrofolato. Se necesita esta forma reducida de ácido fólico para reacciones de transferencia de un solo carbono. Por esa razón, la administración simultánea de una sulfonamida y de trimetoprim induce bloqueos seriados en la vía por la que los microorganismos sintetizan tetrahidrofolato a partir de moléculas precursoras³³.

Farmacocinética.

Se sabe que las sulfonamidas se absorben de 70 a 100% de la dosis oral, se detecta en la orina 30 minutos luego de su consumo. En cuestión de 2 a 6 horas, aparecen valores plasmáticos máximos según el tipo de fármaco. El intestino delgado es el principal órgano de absorción, pero parte del medicamento se absorbe en el estómago. Es variable y poco fiable la absorción en otros sitios como vagina, vías respiratorias o piel excoriada.

Se ligan en grado variable a proteínas plasmáticas y, en particular, a la albúmina. La magnitud de la unión depende de la hidrofobia de un fármaco particular y de su pK_a (constante de los ácidos); a pH fisiológico, los fármacos con pK_a alto muestran poca unión a proteínas y viceversa.

Las sulfonamidas se difunden por todos los tejidos corporales, y fácilmente en líquidos pleural, peritoneal, sinovial, ocular otros similares, en los que pueden alcanzar concentraciones de 50 a 80% de la que se mida simultáneamente en sangre. Penetran fácilmente hacia la placenta y llegan a la circulación fetal; la concentración que logran en los tejidos del neonato es suficiente para ejercer sus efectos antibacterianos y tóxicos.

Las sulfonamidas se eliminan del organismo, en parte en la forma original sin cambios, y en parte en forma de productos metabólicos. La fracción de mayor magnitud se excreta por orina, y su periodo de semi-eliminación depende de la función renal.

33 Rodríguez Carranza Rodolfo; Vademécum Académico de Medicamentos; pág. 1112-1113

Reacciones adversa de las sulfonamidas.

Uno a dos por ciento de quienes reciben sulfonamidas padecen anorexia, náusea y vómito; dichas manifestaciones clínicas tal vez tengan si origen en trastornos del sistema nervioso central.

Reacciones de hipersensibilidad: La incidencia de otras reacciones de hipersensibilidad es muy variable. Entre las manifestaciones mucocutáneas atribuidas a sensibilización sulfonamídica están erupciones morbiliforme, escarlatínica, urticariana, erisipeloide, penfigoide, purpúrica y petequiral; eritema nudoso y multiforme del tipo de Stevens Johnson; síndrome de Behçet; dermatitis exfoliativa y fotosensibilidad.

- **Trimetoprim-Sulfametoxazol.**

Propiedades Farmacológicas³⁴.

Asociación de fármacos que interfieren con la síntesis bacteriana del ácido tetrahidrofólico, elemento fundamental en la producción de timidina, purinas y, posteriormente, de ácidos nucleicos. El sulfametoxazol (SMZ), igual que otras sulfonamidas, inhibe la síntesis del ácido deshidrofólico a partir del PABA; el trimetoprim (TMP) inhibe la enzima reductasa de deshidrofolato y evita la síntesis del ácido tetrahidrofólico a partir del ácido dihidrofólico.

La acción combinada de ambas sustancias da lugar a un efecto bacteriostático y bactericida incrementado, que es óptimo y muy amplio cuando guarda una proporción de 1:20 (TMP-SMZ). Su espectro antibacteriano incluye a todas las cepas de *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae* y *Nocardia meningitidis*. También actúa sobre casi todas las cepas de *Staphylococcus aureus*, *S epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *S faecalis*, *S viridans*, *E coli*, *Proteus mirabilis*, *P morgani*, especies de *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *P pseudomallei*, *Brucella abortus*, *Pasteurella haemolytica*, *Yersinia tuberculosis*,

34 Rodríguez Carranza Rodolfo; Vademécum Académico de Medicamentos; pág. 809

Y enterocolítica, Nocardia asteroides, Klebsiella y Toxoplasma gondii. También es activo contra *Pneumocystis carinii*.

Su administración da lugar al desarrollo de resistencia bacteriana; sin embargo, la frecuencia es menor que en el caso de los componentes individuales. La mezcla se absorbe rápido y por completo a través de la mucosa gastrointestinal y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 2 a 3 horas después de ingestión oral.

Cerca del 50% de cada producto se excreta en la orina en lapso de 24 horas; la mayor parte de TMP en forma activa y casi todo el SMZ en forma inactiva. A nivel urinario, la proporción es de 1:1 a 1:2,5 (TMP-SMZ)

Indicaciones³⁵.

Primera elección en: Tratamiento y profilaxis primaria y secundaria de la neumonía por *Pneumocystis carinii*, en personas con VIH/SIDA. Profilaxis primaria para *Toxoplasma gondii* en personas con SIDA. Tratamiento de diarrea producida por *Isoospora belli* y *Cyclospora cayentanensis*.

Segunda elección en: Infección por *Listeria monocytogenes*

Contraindicaciones y precauciones.

Contraindicado en caso de hipersensibilidad a algunos de sus componentes, uremia, glomerulonefritis, citopenia hemáticas, hepatitis, durante el embarazo, en prematuros y recién nacidos. No debe administrarse simultáneamente con diuréticos tiazídicos, furosemida o anticonvulsivos ya que se informa una elevada ocurrencia de trombocitopenia y megaloblastosis. Recomiéndese la ingestión de álcalis cuando se prescriban dosis elevadas.

35 Formulario Nacional de Medicamentos; Sección I, Sub-sección, Sulfonamidas, Pàg.1

Reacciones adversa.

Frecuentes: Erupción cutánea de diversos tipos que en algunos casos llega a síndrome de Stevens Johnson, anorexia, náuseas, vómito, cefalalgia, fotosensibilidad. *Poco frecuentes:* Leucopenia, trombocitopenia, megaloblastosis, anemia aplásica, agranulocitosis, hepatitis. *Raras:* Cristaluria, hematuria.

Dosificación y tratamiento.

Adultos: Dosis usuales como antibacteriano: 160 mg TMP/800 mg SMZ cada 12 horas. En el tratamiento de *Pneumocystis carinii* 3,75-5 mg de TMP (18,75-25 mg de SMZ) por kg/dosis cada 6 horas por 14-21 días. En la profilaxis de *Pneumocystis carinii*, 160/180 mg diarios. Alternativamente para la profilaxis, 160/800 mg 3 veces a la semana u 80/400mg diarios. En la prevención de toxoplasmosis: 160/800 mg, 3 veces por semana, u 80/400 mg diarios.

Niños: Dosis usuales como antibacteriano: desde 2 meses, en menores de 40 kg, 4.6 mg TMP (20-30 mg de SXT) por kg cada 12 horas; en mayores de 40 kg, administrar dosis de adulto. Tratamiento de *Pneumocystis carinii*, ver dosis de adulto. Profilaxis de *Pneumocystis carinii* y toxoplasmosis; en niños de 4 semanas y mayores, 75 mg de TMP dos veces al día, tres veces a la semana en días consecutivos.

3.1 Tipo de estudio.

Estudio Descriptivo-Retrospectivo, en el que se realiza una descripción detallada del problema a la causa como es la aparición de manifestaciones dermatológicas por el uso de antibióticos.

3.2 Descripción del ámbito de Estudio.

Este estudio fue realizado en el Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco J. Gómez Urcuyo”; en el período comprendido de Enero a Diciembre del 2008. Barrió Monseñor Lézcano, de la estatua 1c al sur 1 al oeste, distrito II, Departamento de Managua. Dicho centro brinda servicios de consulta externa, hospitalización, procedimiento, psicología, odontología.

3.3 Universo y Muestra.

- **Universo**

Constituido por 90 pacientes que presentaron manifestaciones dermatológicas provocadas por el uso de medicamentos que acudieron a consulta externa en el Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco José Gómez Urcuyo”, Managua, en el periodo de Enero a Diciembre del 2008.

Los datos se obtuvieron por medio de los consolidados de diagnósticos correspondientes al año en estudio, con el objetivo de identificar las reacciones cutáneas sospechosas de ser inducidas por medicamentos de cualquier grupo farmacológico, esto nos facilitó los números de expedientes de cada caso, se prosigue con la obtención y pronto análisis de los expedientes encontrando resultados positivos para realizar el estudio.

- **Muestra**

Constituida por el 47.8% de la población en estudio, para un total de 43 pacientes que manifestaron reacciones cutáneas producto de la ingesta de antibióticos.

3.3.1 Criterios de Inclusión.

- Que los pacientes incluidos en el estudio presenten reacciones cutáneas causadas por el uso de antibióticos.
- Pacientes atendidos en consulta externa.
- Que el antibiótico haya sido prescrito o automedicado.
- Pacientes atendidos entre el periodo Enero-Diciembre 2008.

3.3.2 Criterios de Exclusión.

- Pacientes que no presenten estos tipos de reacciones.
- Pacientes que presentan este tipo de reacciones provocadas por otro grupo farmacológico.
- Pacientes Hospitalizados.
- Pacientes atendidos antes y/o después del periodo ha estudiar.

3.4 Variables.

3.4.1 Enumeración de Variables.

Variables dependientes:

- Tratamiento.
- Reacciones cutáneas.
- Automedicación.
- Prescripción.

Variables Independientes:

- Edad.
- Sexo.

3.4.2 Operacionalización de las Variables.

Variable	Concepto	Indicadores	Categorías
Tratamiento	Método para combatir, mejorar o prevenir una enfermedad, trastorno o lesión.	Penicilinas Sulfonamidas Tetraciclinas Quinolonas Nitrofuranos Cefalosporinas	
Reacciones cutáneas	Manifestaciones en piel, mucosas o anexos producidas por fármacos administrados por cualquier vía.	E ³⁶ . Discrómico. E.Pigmentado F ³⁷ E. Multiforme Farmacodermia Prurigo Simple Prurito Urticaria	
Automedicación	Acto de administración del medicamento por el paciente sin la prescripción médica	Automedicado	Si No

36 Eritema.

37 Fijo.

Prescripción	Acto de indicar el o los medicamentos que debe recibir el paciente, su dosificación correcta y duración del tratamiento.	Prescrito	Si No
Edad	Tiempo transcurrido en años, meses, días desde el nacimiento.	Años	28-11 meses 1-4 años 5-14 años 15-34 años 35-49 años 50 años a más
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres vivos, animales y plantas	Femenino Masculino	--

3.5 Materiales y Métodos.

3.5.1 Materiales para recolectar información.

Fichas de recolección de información (**Anexo 10**), Expedientes clínicos, Consolidados de diagnósticos de consulta externa, Libros, Web grafía, Monografías, Diccionarios, Resúmenes.

3.5.2 Materiales para procesar la información.

La información obtenida fue procesada utilizando los siguientes programas: Microsoft Excel 2003 y 2007, Microsoft Word 2003 y 2007.

3.5.3 Métodos.

Este estudio es de tipo cualitativo ya que se centra en una interpretación para generar perspectivas teóricas de lo particular a lo general.

4.1 RESULTADOS.

Según los resultados obtenidos en este estudio: Se reportaron manifestaciones dermatológicas causadas por fármacos en un total de 90 expedientes de pacientes ambulatorios, de éstos se confirmó que 43 de ellos (47.8%) presentaron dichas manifestaciones por el uso de antibióticos, obteniéndose los siguientes porcentajes (**Anexo 11**):

- * Eritema Discrómico, 1(2,33%)
- * Eritema Pigmentado Fijo, 18 (41,86%)
- * Eritema Multiforme, 3 (6,98%)
- * Farmacodermia, 6 (13,95%)
- * Prurito, 3 (6,98%)
- * Prurigo Simple, 2 (4,65%)
- * Urticaria, 10 (23,26%).

De los 43 pacientes tratados con antibióticos, las manifestaciones dermatológicas se presentaron en los siguientes porcentajes (**Anexo12**):

- De 4 pacientes que ingirieron Penicilina Benzatínica: dos de ellos manifestaron urticaria (50%); uno farmacodermia, y un tercero Eritema Multiforme representando un 25% en cada caso.
- El número de pacientes ambulatorios tratados con Penicilina Procaínica fueron tres, de éstos: dos manifestaron Urticaria (66.67%), uno Eritema Discrómico (33.33%)
- La Amoxicilina fue ingerida por ocho pacientes, de éstos: dos manifestaron Urticaria (25%), dos más Eritema Pigmentado Fijo (25%), uno Eritema Multiforme (12,50%) y otro Farmacodermia (12,50%)
- Azitromicina ingerida por un paciente (100%), manifestando Farmacodermia; de igual manera la Ciprofloxacina administrada a un paciente (100%) presentando la misma reacción cutánea.
- De los dos pacientes tratados con Doxiciclina, uno manifestó urticaria (50%) y el otro Eritema Pigmentado fijo.
- Cefalexina ingerida por un paciente (100%), manifestando, Eritema Pigmentado Fijo.

- De 15 personas que tomaron Trimetoprim-Sulfametoxazol: uno presentó Farmacodermia (6,67%), otro Prurito (6,67%), doce Eritema Pigmentado Fijo (80%) y un paciente manifestó Eritema Multiforme (6.67%).
- Al paciente que se le suministró Gentamicina, manifestó Urticaria (100%).
- Dicloxacilina fue ingerida por tres pacientes, de éstos: uno manifestó Urticaria (33.33%), un segundo presentó Prurito (33.33%) mientras que el tercero manifestó Prurigo Simple (33.33%).
- Furazolidona suministrada a un paciente (100%) manifestó Urticaria; mientras que la Ceftriaxone que fue administrada a un paciente presentó en un (100%) Eritema Pigmentado Fijo.
- Triple Antibiótico aplicado a dos pacientes quienes manifestaron reacciones cutáneas distintas: Urticaria (50%) y Prurigo Simple (50%).

De los pacientes con reacciones adversa cutáneas se encontró que (**Anexo 13**):

- 36 de ellos (88.78%) el medicamento causante había sido administrado bajo indicación médica y siete pacientes (11.22%) se habían automedicado.
- De los 15 casos donde el trimetoprim sulfa fue el medicamento responsable, en su totalidad fue prescrito a 15 personas (100%).
- De los 8 casos donde la amoxicilina es uno de los antibióticos implicados en tres casos (37.50%) fueron prescritos y los cinco restantes (62.50%) fueron automedicados.
- De los 4 casos (100%) en los que se suministró Penicilina G Benzatínica fue por prescripción; lo mismo en los tres casos donde se administró Penicilina Procaínica.
- En los 2 casos donde el Triple Antibiótico provocó manifestación dermatológica uno fue prescrito (50%) y el otro automedicado (50%).
- Mientras que la Dicloxacilina en dos casos fue prescrita (66.67%) y en uno automedicada (33.33%), no así la Doxiciclina que fue prescrita en los dos casos que se presentaron (100%).
- En los otros casos, tales como Cefalexina, Gentamicina, Furazolidona, Ceftriaxone, Azitromicina y Ciprofloxacina fueron prescritas (100%).

Al relacionar las manifestaciones dermatológicas con la edad de los pacientes, se encontró que (**Anexo 14**):

- De los 18 pacientes que presentaron Eritema Pigmentado Fijo: 9 se encontraban en el grupo etáreo de 15 a 34 años (50%), cinco en el grupo de 35 a 49 años (27.78%), dos pacientes entre las edades de 5-14 años (11.11%) y otro 11.11% en el grupo etáreo de 50 años a más.
- De los 10 pacientes que manifestaron Urticaria: cinco casos se presentaron en el rango de 1-4 años (50%), dos en el grupo de 15-34 años (20%), dos entre las edades de 35-49 años (20%) y de 5-14 años un caso (10%).
- De 6 casos donde se presentó Farmacodermia: Se encontró tres personas entre los 15-34 años (50%) y otros tres casos de 50 años a más (50%).
- De los tres pacientes que presentaron Prurito, uno de ellos pertenece al grupo de 1-4 años (33.33%), otro al de 35-49 años (33,33%) y un último al grupo de 50 años a más (33.33%).
- De los 3 pacientes que manifestaron Eritema Multiforme, se encontró un caso en el grupo de 15-34 años (33,33%), otro en el rango de 35-49 años (33,33%) y un tercero en el de 50 años a más (33,33%).
- De los 2 pacientes que presentaron prurigo simple: uno de ellos pertenece al grupo comprendido entre los 28 días a 11 meses (50%), y el segundo al de 1-4 años (50%).
- El único paciente que manifestó Eritema Discrómico pertenece al grupo etáreo de 50 años a más.

De los 43 pacientes en estudio 21 personas pertenecen al sexo masculino (47.22%) y 22 al sexo femenino (59.52), los que presentaron las siguientes manifestaciones dermatológicas (**Anexo 15**):

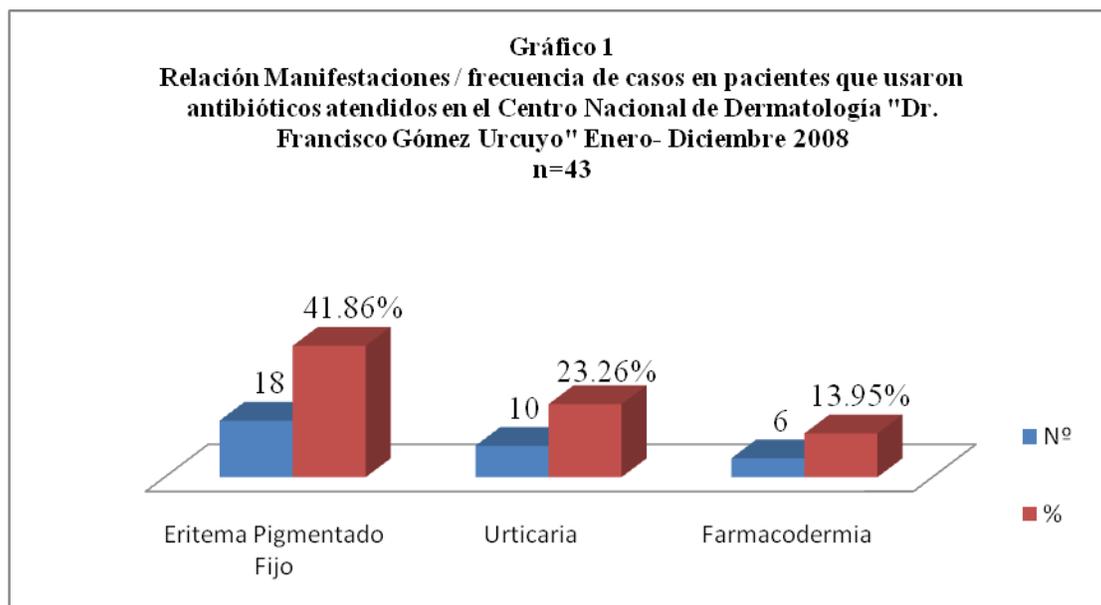
- Urticaria: Masculinos 5 pacientes (50%), Femenino 5 pacientes (50%), una proporción 1:1.
- Farmacodermia: Masculino 4 pacientes (66,67%), Femenino 2 pacientes (33,33%), una proporción 2:1.
- Eritema Discrómico: Ausente en el sexo masculino y en el Femenino 1 paciente (100%).

- Prurito: Sexo Masculino 1 paciente (33,33%) y Femenino 2 pacientes (66,67%) una proporción 2:1.
- Prurigo Simple: Masculino 1 paciente (50%) y Femenino 1 paciente (50%), una proporción 1:1.
- Eritema Pigmentado fijo: Masculino 9 pacientes (50%) y Femenino 9 pacientes (50%), una proporción 1:1.
- Eritema Multiforme: Masculino 1 paciente (33,33%) y Femenino 2 pacientes (66,67%) una proporción 2:1.

De los pacientes que usaron antibióticos, se detallan los datos obtenidos donde se refleja el consumo por sexo (**Anexo 16**):

- Penicilina Benzatínica: Masculino 1 paciente (25%), Femenino 3 pacientes (75%).
- Penicilina Procaínica: Masculino 1 paciente (33,33%), Femenino 2 pacientes (66,67%).
- Amoxicilina: Masculino 6 pacientes (75%), Femenino 2 pacientes (25%).
- Azitromicina: Masculino 1 paciente (100%), ausente el consumo en Femenino.
- Ciprofloxacina:, Masculino 1 paciente (100%), Ausente en Femenino.
- Doxiciclina: Masculino 1 paciente (50%), femenino 1 (50%).
- Cefalexina: Masculino 1 paciente (100%), ausente en femenino.
- Trimetroprim-sulfa: Masculino 6 pacientes (40%), Femenino 9 pacientes (60%).
- Gentamicina: Ausente en masculino, Femenino 1 paciente (100%).
- Dicloxacilina: Masculino 2 pacientes (66,67%), Femenino 1 paciente (33,33%).
- Furazolidona, Masculino 1 paciente (100%) ausente en femenino.
- Ceftriaxona: Ausente en masculino, Femenino 1 paciente (100%).
- Triple antibiótico: Ausente en masculino, Femenino 2 pacientes (100%).

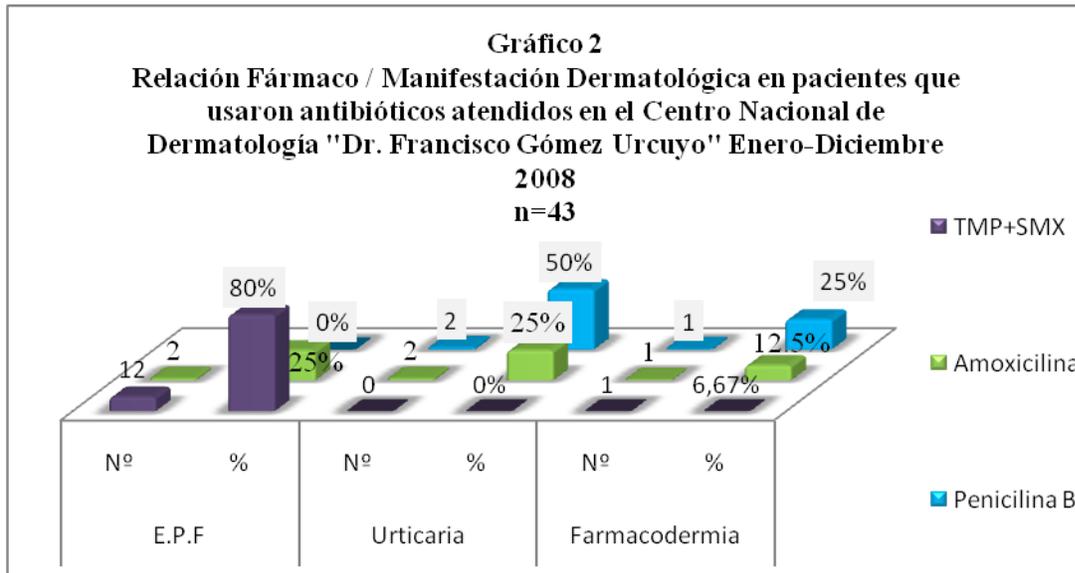
4.2 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.



Fuente de datos: Expedientes Clínicos

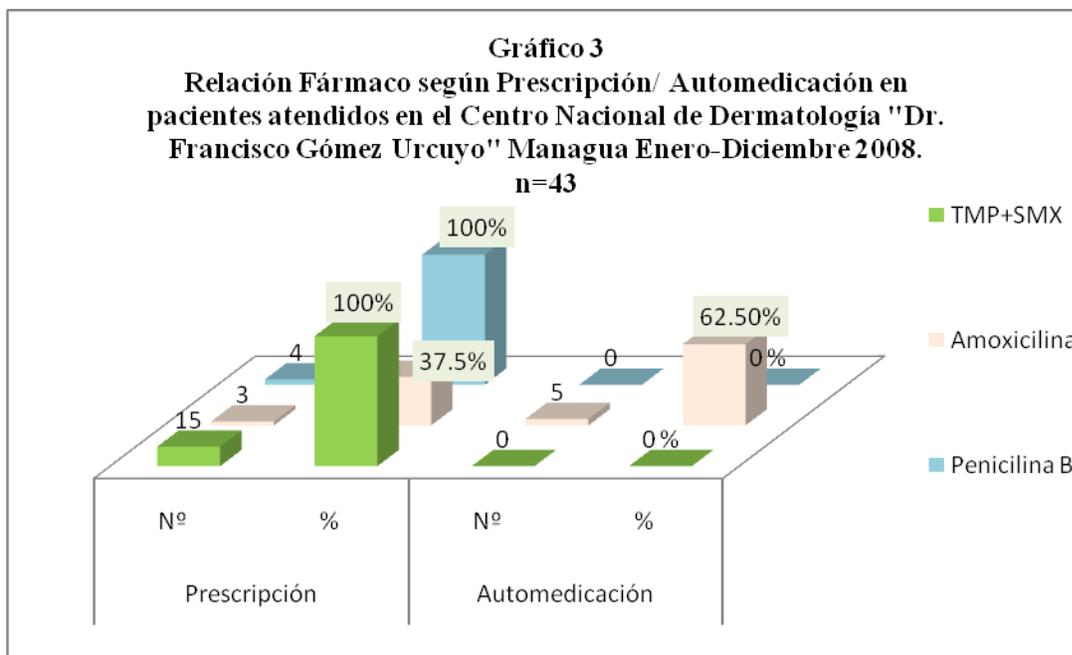
Al analizar los resultados obtenidos puede afirmarse que la manifestación dermatológica con mayor predominio es el Eritema Pigmentado Fijo, seguida por Urticaria y Farmacodermia. Datos que pueden ser comparados con estudios previos realizados en el mismo centro hospitalario por Martínez Elbia y Muñis Doris que reflejan datos similares a los nuestros mostrando el Eritema Pigmentado Fijo como la reacción dermatológica más frecuente.

El Eritema pigmentado fijo ocupa cerca del 25% de las dermatosis por medicamentos y es frecuentemente causada por las sulfonamidas y tetraciclinas.



Fuente de datos: Expediente Clínico.

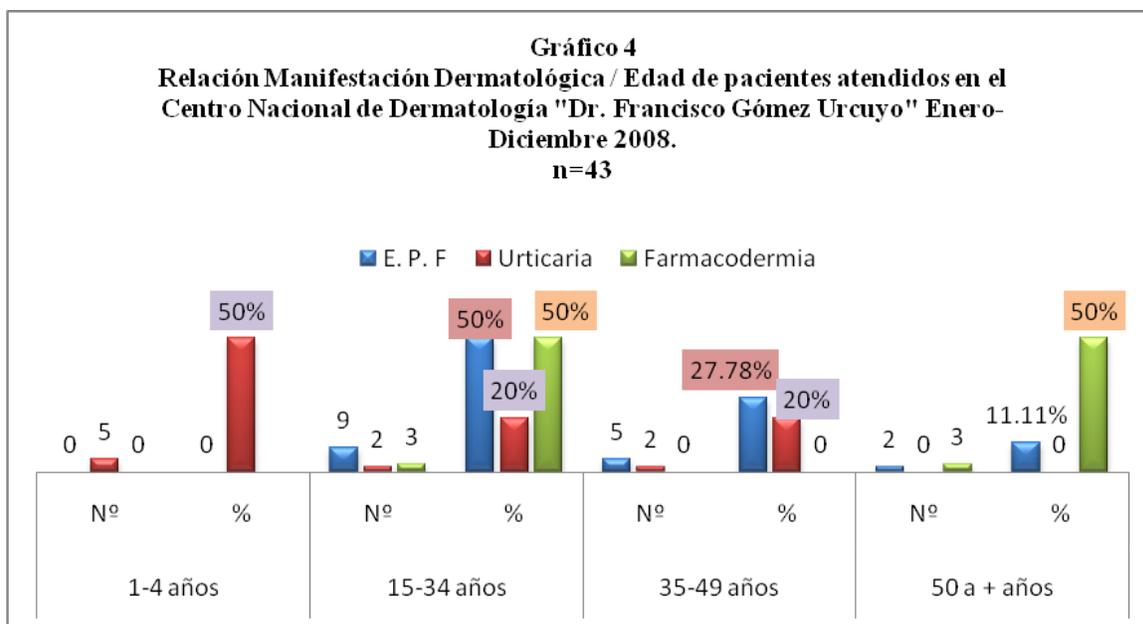
Los medicamentos más implicados en la aparición de manifestaciones dermatológicas fueron: trimetoprim-Sulfametoxazol, Amoxicilina y Penicilina Benzatínica, siendo el Trimetoprim-Sulfametoxazol el más consumido por la población en estudio, debido probablemente a que este medicamento tiene un amplia prescripción en la consulta por infecciones respiratorias como Neumonía, infecciones diarreicas y Urticaria, lo que coincide con la literatura revisada donde se mencionan estas indicaciones.



Fuente de Datos: Expedientes Clínicos.

Otro resultado del estudio es el hecho de que la mayoría de las manifestaciones cutáneas aparecieron por la administración de antibióticos por prescripción médica, coincidiendo con los estudios anteriormente mencionados donde se refleja que la mayoría de las reacciones adversas se presentaron por la ingesta de medicamentos bajo prescripción médica.

En el gráfico donde se muestra que en los 15 casos donde los paciente tomaron TMP-SMZ, fue por prescripción médica, así mismo, en los 4 casos donde se administro Penicilina Benzatinica y con respecto a la Amoxicilina de los 8 casos que se presentaron; 3(tres) fueron prescritos y 5 (cinco) automedicados, Esto es importante ya que reafirma que las manifestaciones dermatológicas provocadas por antibiótico representan un problema común en la práctica clínica siendo necesaria una minuciosa interrogación y evaluación del riesgo-beneficio antes de prescribir estos fármacos.

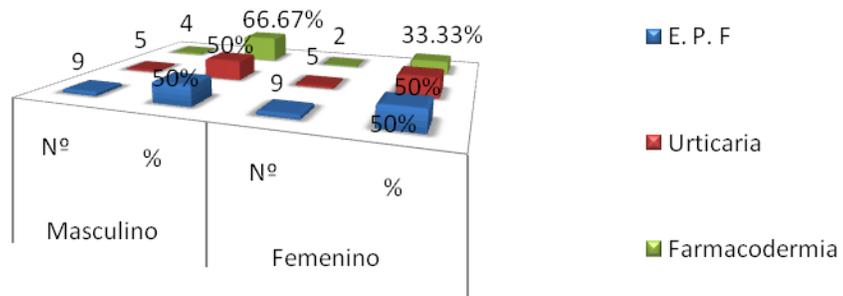


Fuente de Datos: Expedientes Clínicos.

Otro dato obtenido fue que el Eritema Pigmentado Fijo se manifestó en las edades de: 15-34 años, 35-49 y 50 a más, predominando mayoritariamente en el grupo etáreo de 15-34 años; coincidiendo con la literatura revisada donde Arenas, Roberto describe que el Eritema Pigmentado Fijo se manifiesta en el 75% de los casos en las edades de 11-40 años. En segundo lugar se encuentra la Urticaria con prevalencia entre las edades de 1-4 años no coincidiendo con la literatura de Manssur Julián, donde se detalla que la Urticaria predomina en las edades de 40-50 años, Farmacodermia se presentó en pacientes de 15 años a más.

De esto resulta que los grupos etáreos más afectados son: 15-34 años, debido a factores del desarrollo que determinan las respuestas adversas a los antibióticos, en segundo lugar esta el grupo de 35-49 años ligados a enfermedades concomitantes y la ingesta de otros medicamentos, antecedentes familiares de alergias y 50 a más debido a la deficiente eliminación renal de los fármacos producto de una depuración reducida de las creatininas, además los ancianos metabolizan los fármacos con mayor lentitud lo que los predispone a sufrir concentraciones altas y potencialmente tóxicas de los fármacos, incluyendo también factores como: la polifarmacia, cambios farmacocinéticos, alteración de la homeostasis y la presencia de múltiples patologías.

Gráfico 5
Relación Manifestación Dermatológica / Sexo de los pacientes atendidos en
consulta externa en el Centro Nacional de Dermatología "Dr. Francisco
Gómez Urcuyo" Enero-Diciembre 2008
n=43



Fuente de Datos: Expedientes Clínicos.

En la gráfica observamos que el Eritema Pigmentado Fijo (E.P.F) se manifestó tanto en mujeres y varones con una relación de proporcionalidad 1:1, la Urticaria se presentó de igual manera en ambos sexos en la misma proporción 1:1 y la Farmacodermia se presentó en 4 varones y 2 mujeres, para una proporcionalidad de 2:1 esto no concuerda con la literatura revisada donde Arenas Roberto afirma que la Farmacodermia predomina en el sexo femenino a razón de 2:1, mientras que nuestro estudio refleja que predomina en el sexo masculino.

No existe una diferencia significativa, que refleje cual sexo es el más afectado en cuanto al eritema pigmentado fijo y urticaria, mientras que en cuanto a farmacodermia podemos afirmar que esta dermatosis medicamentosa afectó más al grupo femenino.

5.1 CONCLUSIONES.

De acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro estudio, se llegó a la siguiente conclusión:

1. Las manifestaciones dermatológicas provocadas por el uso de antibióticos más frecuentes fueron Eritema Pigmentado Fijo, Urticaria y Farmacodermia.
2. El mayor número de manifestaciones dermatológicas fueron provocadas por el consumo de Trimetoprim-Sulfametoxazol, antibiótico perteneciente al grupo de las Sulfonamidas, seguido por la Amoxicilina y la Penicilina Benzatínica.
3. La mayoría de los pacientes que manifestaron problemas dermatológicos causados por la ingesta de antibióticos fueron prescritos.
4. Las manifestaciones dermatológicas provocadas por el uso de antibióticos predominaron en el grupo etáreo de 15 a 34 años.
5. El Eritema Pigmentado Fijo fue la dermatosis más implicada, se manifestó en ambos sexos con proporción 1:1.

5.2 RECOMENDACIONES.

1. Investigar ante cada eventualidad dermatológica la probabilidad de que sea una reacción adversa cutánea de origen medicamentosa, sobre todo en niños y ancianos.
2. Crear conciencia en los médicos que al prescribir un antibiótico valoren el riesgo potencial de que se produzca una reacción cutánea que impliquen mayores gastos y muerte del paciente.
3. Regular la comercialización de los antibióticos en las farmacias privadas, de la comunidad, para disminuir la accesibilidad de la población al consumo excesivo de estos.
4. Educar a la población sobre los riesgos que conllevan la automedicación, exhortándoles sobre la gravedad con que se puede presentar una reacción adversa de cualquier índole, especialmente cutánea.
5. Establecer un sistema de farmacovigilancia que nos permita registrar, investigar, analizar las reacciones adversas provocadas por los medicamentos.
6. Concientizar a los regentes de farmacias ya sean públicas (centros de salud, hospitales, puestos de salud) y privadas sobre la importancia de notificar las reacciones adversas sospechosas de ser inducidas por medicamentos para su análisis, investigación respectiva, colaborando con el MINSA (entidad responsable, por la no existencia de un centro de farmacovigilancia en el país).

BIBLIOGRAFIA.

Libros

1. De Arenas, Roberto; Atlas de Dermatología Diagnostico y tratamiento, Tercer edición, 1996 Mc Graw – Hill
2. De fillo Bernardo A; Farmacología médica, tercera edición, 2005
3. Diccionario Médico; Zamora editores Ltda. Colombia, segunda edición 2008.
4. Falabella, Rafael, Chaparro Jairo; Fundamentos de medicina. Dermatología, sexta edición, 2005.
5. Formulario Nacional de medicamentos.
6. Goodman & Gilman, Bases Farmacológicas de la terapéutica, undécima edición, editorial Mc Graw – Hill interamericana 2005.
7. J. R Laporte G. Tognoni, Principios de epidemiología del medicamento, segunda edición, Masson – SALVAT medicina.
8. Manzur, Julián. Dermatología, La Habana editorial ciencias medicas, 2002.
9. Rodolfo Rodríguez Carranza, Vademécum Académico de medicamentos, cuarta edición 2005. editorial Mc Graw – Hill interamericana.
10. Sequeira C, Valinda y Cruz P, Astralia Tomo I y II (1994) investigar es fácil, Manual de investigación. Universidad Nacional Autónoma De Nicaragua (UNAN – Managua), editorial el Amanecer S.A. Managua.

MONOGRAFIAS.

1. Dra. Elbia Martínez. Manifestaciones dermatológicas sospechosas de ser inducidas por medicamentos en pacientes que acuden a consulta externa del Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco Gómez Urcuyo” de Managua en el periodo de Agosto 2000- Enero 2001.

2. Dra. Doris Muñiz. Reacciones adversas cutáneas sospechosas de ser inducidas por medicamentos en pacientes que acudieron a consulta externa en el Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco J. Gómez U” el 15 de Agosto de 2004 al 15 de Febrero de 2005.

WEB GRAFIA.

1. ccp.ucr.ac/cursos/.../conc_vigilancia.htm.
2. Enfermito.blogspot.es/img/tablaATB.pdf.
3. es.wikipedia.org/wiki/eritema.
4. www.asofarma.com.gt/farmaco1htm.
5. www.digemid.minsa.gob.pe/.../Evaluaciòn%20LA%20causalidad...ppt.
6. www.ferato.com/wiki/index.php/antibiòtico.
7. www.sufv.cba.ar/capitaciones/modulo_01.htm.
8. www.minsa.gob.ni/bns/cimed/formulario.html.

GLOSARIO DE TÉRMINOS.

- 1. Agranulocitosis:** Trastorno sanguíneo caracterizado por una reducción grave del número de granulocitos (basófilos, eosinófilos y neutrófilos), que da lugar a fiebre, postración y úlceras sangrantes del recto, la boca y la vagina
- 2. Angioneurótico:** Edema agudo. Enfermedad de Quincke.
- 3. Angioedema:** Edema localizado en las capas más profundas de la piel.
- 4. Autolisisnas:** Autodestrucción de los tejidos orgánicos por las enzimas que ellos mismos contienen.
- 5. Broncoespasmo:** Espasmo bronquial.
- 6. Carbúnculo:** Mineral cristalizado de gran dureza, color rojo y brillo intenso.
- 7. Colestasis:** Detención del flujo de bilis en cualquier parte del sistema biliar, desde el hígado al duodeno. Es fundamental identificar si la causa se localiza dentro del hígado (intrahepática) o fuera de éste (extra hepática). Los síntomas son comunes e incluyen ictericia, heces acólicas y grasas, orina colúrica y prurito cutáneo intenso.
- 8. Citopenia:** Escasez de células en la sangre.
- 9. Cristaluria:** Presencia de cristales en la orina. Esta alteración puede dar lugar a la irritación del tracto urinario.
- 10. Desmosomas:** Pequeña zona densa y circular del puente intercelular, que forma el lugar de adherencia entre determinadas células epiteliales, especialmente las del epitelio estratificado de la epidermis.
- 11. Dermografismo:** consiste en una tendencia exagerada a la producción de habones en la piel cuando esta se rasca.
- 12. Dispepsia:** Vago sentimiento de molestia en el epigastrio, que se nota después de comer. Se tiene una sensación desagradable de plenitud, pirosis, flatulencia y náuseas.
- 13. Eczematización:** Transformación eczematosa que sobreviene a menudo en el curso de ciertas dermatosis (prurigo, ictiosis, etc.).
- 14. Enteritis:** Inflamación de la mucosa del intestino delgado, como consecuencia de diversas causas: bacteriana, viral, funcional e inflamatoria. La afectación de intestino delgado y grueso se denomina enterocolitis.

- 15. Epididimitis:** Inflamación aguda o crónica del epidídimo. Sus síntomas son fiebre y escalofríos, dolor en la ingle y epidídimo tumefacto y doloroso a la palpación.
- 16. Erliquiosis:** Es una infección transmitida por garrapatas, que ha sido identificada recientemente.
- 17. Esclerótica:** Membrana dura, inelástica y opaca que cubre las cinco sextas partes posteriores del globo ocular, mantiene el tamaño y la forma de éste y sirve de fijación a los músculos que lo mueven. En su parte posterior es atravesada por el nervio óptico y, con la córnea transparente, forma la más externa de las tres tunicas que cubren el globo ocular.
- 18. Foliculitis:** Inflamación de los folículos pilosos, como en la sicosis de la barba.
- 19. Furúnculo:** Infección de un folículo piloso.
- 20. Habones:** Hinchazón en la piel, también denominadas ronchas.
- 21. Heteropoliméricos:** Compuesto formado a partir de subunidades diferentes, como una proteína compuesta por varias subunidades de aminoácidos.
- 22. Hipocrómicos:** Que tiene menos color del normal. Término que se utiliza para describir los hematíes y que caracteriza las anemias asociadas a la disminución de la síntesis de hemoglobina.
- 23. Hiporexia:** Pérdida parcial del apetito.
- 24. Impétigo:** Infección estreptocócica, estafilocócica o mixta de la piel, que comienza como un eritema focal y progresa a vesículas pruriginosas, erosiones y costras de color miel. Las lesiones suelen formarse en la cara y diseminarse localmente. Este proceso es muy contagioso, a través del exudado de las lesiones.
- 25. Macrófagos:** Células fagocíticas del sistema retículoendotelial, como las células de Kupffer del hígado, los esplenocitos del bazo y los histiocitos del tejido conectivo laxo.
- 26. Mononucleosis:** 1. aumento anormal del número de leucocitos mononucleares en la sangre. 2. V. mononucleosis infecciosa.
- 27. Necrólisis:** Desintegración o exfoliación de los tejidos muertos.
- 28. Nefrogénica:**
- 29. Nosocomial:** Perteneciente o relativo al hospital.

- 30. Pancitopenia:** Trastorno caracterizado por una notable reducción del número total de elementos celulares de la sangre, hematíes, leucocitos y plaquetas.
- 31. Pápula:** Lesión cutánea elevada, sólida, pequeña, de menos de 1 cm de diámetro, como las lesiones de liquen plano y del acné no pustuloso.
- 32. Penfigoide:** Trastorno caracterizado por la presencia de ampollas semejantes al pénfigo, del que se distingue porque la pared de las ampollas es más gruesa y porque las ampollas surgen a partir de máculas eritematosas o de una lesión urticariforme. Las lesiones orales son poco frecuentes.
- 33. Pielonefritis:** Infección piógena difusa de la pelvis y del parénquima renal. La pielonefritis aguda se suele producir como consecuencia de una infección que asciende desde el tracto urinario inferior hasta el riñón. La pielonefritis crónica se desarrolla lentamente después de una infección bacteriana del riñón, pudiendo evolucionar hacia una insuficiencia renal. La mayor parte de los casos se asocia a alguna forma de obstrucción, como un cálculo o una estenosis del uréter
- 34. Pseudomembranosa:** es una complicación grave, *a menudo mortal*, en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico o han sido sometidos a una operación gastrointestinal.
- 35. Seropápulas:** Ninguna reacción
- 36. Vasculitis:** Proceso inflamatorio de los vasos sanguíneos característico de ciertas enfermedades sistémicas o producido por una reacción alérgica. Algunas clases de vasculitis son: vasculitis alérgica, vasculitis hialinizante segmentada y vasculitis necrotizante.

SIGLAS.

1. **CD4 (+)**: Linfocitos T colaboradores
2. **CD25**: Molécula también denominada IL-2R \pm o subunidad \pm del receptor para la interleuquina-2; se asocia con las subunidades ² y ³ para constituir el receptor de IL-2 de alta afinidad. Por sí solo es capaz de unir IL-2 con baja afinidad. Se expresa en células activadas, tanto si son linfocitos T y B, monocitos o células NK.
3. **HLA Cw6**: El sistema HLA (Antígenos Leucocitarios Humanos), que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6, es la parte esencial del sistema inmunológico. Consiste en antígenos que están presentes en la superficie de todas las células del cuerpo.
4. **EPOC**: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
5. **HSV**: virus de herpes simple.
6. **HLA-A30**: Una de las moléculas de histocompatibilidad de clase I en el hombre.
7. **HLA-B22**: Abreviatura de antígeno leucocitario humano B. V. antígeno leucocitario humano.
8. **ITS**: Infecciones de Trasmisión Sexual
9. **LCR**: Líquido Céfal Raquídeo.
10. **OHMg**: Hidróxido de magnesio.
11. **PBP**: Proteínas Fijadoras de Penicilinas.

Tabla 4

Relación Fármaco / Manifestación Dermatológica en pacientes atendidos en consulta externa en el Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco J Gómez Urcuyo” en el periodo Enero a Diciembre 2008

n= 43

Fármacos	Manifestaciones Dermatológicas															
	E. Discrómico		E. Multiforme		E. Pigmentado Fijo		Farmacodermia		Prurigo Simple		Prurito		Urticaria		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Amoxicilina	--	--	1	12.50	2	25.00	1	12.50	--	--	2	25.00	2	25.00	8	100
Azitromicina	--	--	--	--	--	--	1	100	--	--	--	--	--	--	1	100
Cefalexina	--	--	--	--	1	100	--	--	--	--	--	--	--	--	1	100
Ceftriaxone	--	--	--	--	1	100	--	--	--	--	--	--	--	--	1	100
Ciprofloxacina	--	--	--	--	--	--	1	100	--	--	--	--	--	--	1	100
Dicloxacilina	--	--	--	--	--	--	--	--	1	33.33	1	33.33	1	33.33	3	100
Doxiciclina	--	--	--	--	1	50.00	--	--	--	--	--	--	1	50	2	100
Furazolidona	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1	100	1	100
Gentamicina	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1	100	1	100
Penicilina B.	--	--	1	25.00	--	--	1	25.00	--	--	--	--	2	50.00	4	100
Penicilina P.	1	33.33	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2	66.67	3	100
Triple Antibiótico	--	--	--	--	--	--	--	--	1	50.00	--	--	1	50.00	2	100
TMP+SMX	--	--	1	6.67	12	80.00	1	6.67	--	--	1	6.67	--	--	15	100
Total	1	100	3	14.72	17	68.75	5	48.83	2	41.67	4	21.67	11	59.38	43	100

Fuente de Datos: Expedientes Clínicos.

Tabla 6

Relación Manifestaciones Dermatológicas / Edad de los pacientes atendidos en consulta externa del Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco Gómez Urcuyo” Managua en el periodo Enero a Diciembre 2008

n=43

Manifestaciones Dermatológicas	Edad													
	28 días- 11 meses		1-4 años		5-14 años		15-34 años		35-49 años		50 a + años		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Eritema Discrómico	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1	100	1	100
Eritema Multiforme	--	--	--	--	--	--	1	33.33	1	33.33	1	33.33	3	100
Eritema Pigmentado Fijo	--	--	--	--	2	11.11	9	50.00	5	27.78	2	11.11	18	100
Farmacodermia	--	--	--	--	--	--	3	50.00	--	--	3	50.00	6	100
Prurigo Simple	1	50.00	1	50.00	--	--	--	--	--	--	--	--	2	100
Prurito	--	--	1	33.33	--	--	--	--	1	33.33	1	33.33	3	100
Urticaria	--	--	5	50.00	1	10.00	2	20.00	2	20.00	--	--	10	100
Total	1	50.000	7	44.44	3	10.56	15	38.33	9	28.61	8	45.56	43.00	100

Fuente de datos: Expedientes Clínicos.

Tabla 7

**Relación Manifestaciones Dermatológicas / Sexo de los pacientes
atendidos en consulta externa en el Centro Nacional de Dermatología
“Dr. Francisco Gómez Urcuyo” Managua en el periodo Enero-
Diciembre 2008**

n=43

Manifestaciones Dermatológicas	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Eritema Discrómico	--	--	1	100	1	100
Eritema Multiforme	1	33.33	2	66.67	3	100
Eritema Pigmentado Fijo	9	50.00	9	50.00	18	100
Farmacodermia	4	66.67	2	33.33	6	100
Prurigo Simple	1	50.00	1	50.00	2	100
Prurito	1	33.33	2	66.67	3	100
Urticaria	5	50.00	5	50.00	10	100
Total	21	47.22	22	59.52	43	100

Fuente de datos: Expedientes Clínicos.

Eritema Discrómico.

Figura 1.1



Fuentes de imagen: skinandaging.com

Figura 1.2



Fuente de imagen: conganat.uninet.edu

Eritema Pigmentado Fijo.

Figura 2.1



Fuente de imagen: sladp.org

Figura 2.2



Fuente de imagen: nexusediciones.com

Eritema Multiforme.

Figura 3.1



Fuente de imagen: Portalesmedicos.com

Figura 3.2



Fuente de imagen: web.udl.es

Farmacodermia

Figura 4.1



Fuente de imagen: praticahospitalar.com.br

Figura 4.2



Fuente de imagen: medicinageriatrica.com.br

Prurito.

Figura 5.1



Fuente de imagen: nlm.nih.gov

Figura 5.2



Fuente de la imagen: ctv.es

Prurigo Simple.

Figura 6.1



Fuente de imagen: nlm.nih.gov

Figura 6.2



Fuente de imagen: somalidoc.com

Urticaria.

Figura 7.1



Urticaria

ADAM.

Figura 7.2



Fuente de imágenes: health-res.com

Tabla No 1

TABLA DE CLASIFICACION DE ANTIBIOTICOS

PENICILINAS			Cefmetazol Cefminox Cefotetán	Sisomicina Isepamicina Tobramicina Kanamicina Espectinomina
Penicilinas Naturales	Penicilina G Sódica Penicilina G Potásica Penicilina G Procaínica Penicilina G Clemizol Penicilina G Benzatínica Penicilina Potásica Fenoximetil Penicilina		Cefmenoxima Ceftazidima Cefodizina Ceftizoxima Cefoperazona Ceftriaxona Cefotaxima Moxalactam Cefsulodina Cefetamet Cefixima Cefpodoxima Ceftibuteno	GLUCOPEPTIDOS Vancomicina Teicoplanina
Aminopenicilinas	Amoxicilina Ampicilina Hetacilina Bacampicilina Ciclacilina Epicilina Metampicilina Pivampicilina Tampicilina	Cefalosporinas de Tercera Generación		OXAZOLIDINONAS Linezolid
Penicilinas Isoxazólicas	Cloxacilina Flucloxacilina Nafcilina Dicloxacilina Meticilina Oxacilina	Cefalosporinas de Cuarta Generación	Cefepima Cefpiroma	RIFAMICINAS Rifampicina Rifabutina
Carboxipenicilinas	Carbenicilina Ticarclina	CARBAPENEMICOS		HIDRACIDAS Isoniacida
Ureidopenicilinas	Apalcilina Azlocilina Furazlocilina Mezlocilina Piperacilina Sulbenicilina	Imipenem Meropenem Ertapenem		POLIPÉPTIDOS Bacitracina Capreomicina Gramicidina Polimixina B y E
INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS		MONOBACTAMICOS		QUINOLONAS
I. B. L.	Acido Clavulánico Sulbactam Tazobactam	Aztreonam		Primera Generación
CEFALOSPORINAS		ANFENICOLES		Acido nalidíxico Acido oxolínico Acido pipemídico Cinoxacino Rosoxacino
Cefalosporina de Primera Generación	Cefadroxilo Cefalexina Cefaloglicina Cefradina Cefapirina Cefazolina Cefaloridina Cefalotina	Cloranfenicol Tiamfenicol		Segunda Generación
Cefalosporinas de Segunda Generación	Cefuroxima Cefuroxima -Axetil Cefador Cefprozil Cefamandol Cefonicid Ceforonida Cefotiam Cefoxitina	TETRACICLINAS		Ciprofloxacino Enoxacino Lomefloxacino Norfloxacino Ofloxacino Pefloxacino Rufloxacino
		Clortetraciclina Clorhidrato de Tetraciclina Demeclociclina Doxiciclina Minociclina Oxitetraciclina		Tercera Generación
		LINCOSAMINAS		Gatifloxacino Esparfloxacino Grepfloxacino Pasufloxacino Terafloxacino
		MACROLIDOS		Cuarta Generación
14 átomos		Claritromicina Diritromicina Eritromicina Roxitromicina		Clinafloxacino Moxifloxacino Trovafloracino
15 átomos(Azálidos)		Azitromicina		SULFONAMIDAS
16 átomos		Diacetil-midecamicina Espiramicina Josamicina		Sulfadiazina Sulfadoxima Sulfisoxazol Sulfametoxazol
Cetólidos		Telitromicina		Sulfas de uso tópico
		ESTREPTOGRAMINAS		Sulfacetamida Sulfadiazina argéntica
		Quinupristina -Dalpofristina		NITROFURANOS
		AMINOGLUCOSIDOS		Furazolidona Nifurtimox Nitrofurantoina Nitrofurazona
		Amikacina Neomicina Estreptomina Netilmicina Gentamicina		NITROIMIDAZOLES
				Metronidazol Secnidazol Tinidazol Ornidazol

Fuente: Dr. Byron Nuñez F.

Tabla N° 2

Generaciones de las Cefalosporinas.

GENERACIÓN	EJEMPLOS	ACCIÓN ANTIBACTERIANA
Primera	Cefalotina Cefazolina Cefalexina	- Activas contra gram positivas (a excepción de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>epidermidis</i>), anaerobios de la cavidad oral, <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> y <i>Pseudomonas mirabilis</i> . - Moderadamente eficaces contra gram negativas. - Ineficaces contra enterococos y <i>Listeria</i> .
Segunda	Cefoxitina Cefotetán Cefmetazol Cefaclor Cefuroxima	- Altamente eficaces contra gram negativos, <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> . <i>Moraxella catarrhalis</i> y <i>Bacterioides fragilis</i> .
Tercera	Ceftazidimina Cefoperazona Ceftriaxona Cefotaxima	- Poco activos contra gram positivos. - Muy eficaces contra <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Serratia</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
Cuarta	Cefepima	Utilizados contra bacilos gram negativos aerobios

FICHA DE RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN

1) No de ficha: _____

2) Edad: _____

a) 29 días – 11 meses

b) 1 – 4 años

c) 5 – 14 años

d) 15 – 34 años

e) 35 – 49 años

f) 50 años a más

3) Sexo: _____

a) Femenino

b) Masculino

4) Automedicación: _____

a) Si

b) No

5) Prescripción: _____

a) Si

b) No

6) Reacción adversa cutánea: _____

a) Eritema Discromico

b) Eritema Multiforme

c) Eritema Pigmentado Fijo

d) Farmacodermia

e) Prurigo Simple

f) Prurito

g) Urticaria

7) Medicamento sospechoso: _____

- a) Amoxicilina
- b) Azitromicina
- c) Cefalexina
- d) Ceftriaxone
- e) Ciprofloxacina
- f) Dicloxacilina
- g) Doxiciclina
- h) Furazolidona
- i) Gentamicina
- j) Penicilina Benzatínica
- k) Penicilina Procaínica
- l) Triple Antibiótico
- m) Trimetoprim+ Sulfametoxasol

Tabla 3

Relación Manifestaciones Dermatológicas / Frecuencia de casos en pacientes que usaròn antibióticos atendidos en el Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco J. Gómez Urcuyo” en el periodo Enero a Diciembre 2008.

n= 43

Manifestaciones Dermatológicas	Frecuencia	
	Nº	%
Eritema Discrómico	1	2.33
Eritema Pigmentado Fijo	18	41.86
Eritema Multiforme	3	6.98
Farmacodermia	6	13.95
Prurito	3	6.98
Prurigo Simple	2	4.65
Urticaria	10	23.26
Total	43	100.00

Fuente de dato: Expedientes Clínicos.

Tabla 5

Relación Fármaco / Prescripción/Automedicación en pacientes atendidos en el Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco J. Gómez Urcuyo” en el periodo Enero a Diciembre 2008.

n= 43

Fármaco	Prescrito		Automedicado		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Amoxicilina	3	37.50	5	62.50	8	100
Azitromicina	1	100	--	--	1	100
Cefalexina	1	100	--	--	1	100
Ceftriaxone	1	100	--	--	1	100
Ciprofloxacina	1	100	--	--	1	100
Dicloxacilina	2	66.67	1	33.33	3	100
Doxiciclina	2	100	--	--	2	100
Furazolidona	1	100	--	--	1	100
Gentamicina	1	100	--	--	1	100
Penicilina Benzatínica	4	100	--	--	4	100
Penicilina Procaínica	3	100	--	--	3	100
Triple Antibiótico	1	50.00	1	50.00	2	100
TMP+SMX	15	100	--	--	15	100
Total	36	88.78	7	11.22	43	100

Fuente de datos: Expedientes Clínicos.