



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

USO DE ANTIBIOTICOS EN INFECCIONES

=====

POR BACILOS GRAM - NEGATIVOS

=====

Dr. Francisco Montiel A.

USO DE ANTIBIOTICOS EN INFECCIONES

POR BACILOS GRAM - NEGATIVOS

Dr. Francisco Montiel A.

En los últimos años, la infección causada por bacilos Gram-negativos aeróbicos, especialmente de las familias de Enterobacteriáceas y Pseudomonas, ha planteado un problema terapéutico de consideración y de importancia creciente. Son infecciones que por una parte se desarrollan en pacientes médicos, quirúrgicos o pediátricos, pero en los que existe una alteración de los mecanismos normales de resistencia a la infección. Por otra parte, son bacterias que existen en el propio ambiente hospitalario y extremadamente resistentes a los antibióticos.

Se podría, en forma muy suscita, señalar una lista de antibióticos y aquellos microorganismos más susceptibles a ellos ; sin embargo, esta sensibilidad a los antibióticos cambia de un centro hospitalario a otro y es por esto que cada laboratorio debe encargarse de determinar la sensibilidad bacteriana en cada centro asistencial.

A continuación, se muestra a manera de ejemplo una lista, la que debiera ser actualizada periódicamente en cada centro, a medida que cambia la sensibilidad de las bacterias.

ANTIBIOTICOS USADOS EN INFECCIONES POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS

AMPICILINA	Hemophilus influenzae ; Escherichia coli ; Proteus mirabilis ; Salmonella(*) ; Shigella (*) .
CARBENICILINA	Escherichia coli ; Proteus mirabilis ; Proteus indol-positivos (**) ; Pseudomonas aeruginosa ; algunos Enterobacter.
CEFALOSPORINAS (***)	Escherichia coli ; Klebsiella ; Proteus mirabilis.
CLORAMFENICOL	Escherichia coli ; Klebsiella ; Proteus mirabilis ; Hemophilus influenzae ; Salmonella (*) .
GENTAMICINA	Escherichia coli ; Klebsiella-Enterobacter-Serratia ; Proteus mirabilis ; Proteus indol-positivos (*) ; Pseudomonas aeruginosa.
KANAMICINA	Escherichia coli (*) ; Klebsiella (*) - Enterobacter-Serratia ; Proteus mirabilis ; Proteus indol-positivos (*) .
TETRACICLINAS	Escherichia coli .
TRIMETROPRIMSULFA METOXAZOLE	Escherichia coli ; Klebsiella-Enterobacter ; Proteus mirabilis ; Proteus indol-positivos.
CEFALOSPORINA	Escherichia coli ; Klebsiella ; Proteus mirabilis.
CLORAMFENICOL	Escherichia coli ; Klebsiella ; Proteus mirabilis ; Hemophilus influenzae ; Salmonella.

GENTAMICINA	Escherichia coli ; Klebsiella ; Enterobacter ; Serratia ; Proteus mirabilis ; Proteus indol-positivos ; Pseudomonas aeruginosa.
KANAMICINA	Escherichia coli ; Klebsiella ; Enterobacter ; Serratia ; Proteus mirabilis ; Proteus indol-positivos.
TETRACICLINAS	Escherichia coli .
TRIMETROPRIMSULFA METOXAZOLE	Escherichia coli ; Enterobacter ; Proteus mirabilis ; Proteus indol-positivos.

- 
- \*) Se describen ya algunas cepas resistentes
- \*\*) P. morgani, P. rettgeri, P. vulgaris
- \*\*\*) Cefalotin, Cefaloridina, Cefalexina, Cefaloglicina, etc.

## PENICILINAS

Existen dos derivados semisintéticos de la benzil penicilina, que se han modificado en el sentido de ampliar el espectro de acción, pero al mismo tiempo conservando su característica de ser antibióticos de toxicidad altamente selectiva ; para máxima efectividad deberán ser administrados en dosis adecuadas y de preferencia por vía parenteral.

## AMPICILINA

Se le considera la droga de elección en las infecciones producidas por Escherichia coli. Proteus mirabilis es de segunda elección en las infecciones producidas por Salmonella. Se describe una alta incidencia de cepas resistentes a este antibiótico. El factor de mayor importancia en esta aparición de resistencia es la capacidad de los bacilos gram negativos de usar el factor de resistencia (R) episómico, que puede ser transferido y que confiere múltiple resistencia a los antibióticos. Ha contribuido a esto el indiscriminado uso y abuso de antibióticos.

También se le utiliza con buenos resultados en las infecciones por H. pertussis ; pero solamente al administrársele durante la fase catarral de la infección. Las cepas de H. influenzae también son sensibles a concentraciones bajas de ampicilina ; sin embargo, todavía no hay una opinión unánime en torno al uso de esta o cloramfenicol en el tratamiento de la meningitis por H. influenzae. En la sepsis neonatal, se recomiendan asociaciones de ampicilina con kanamicina o con gentamicina, dando ellas buenos resultados.

Ampicilina puede ser utilizada en las infecciones de la vía biliar a gérmenes sensibles a ella, puesto que se excreta en forma activa por la bilis y presenta circulación enterohepática.

Entre los inconvenientes más sobresalientes de la ampilina está su capacidad de producir intenso rash de piel, generalmente de tipo máculopapular ; puede éste desarrollarse durante o después del tratamiento. Se ha visto que en los pacientes evolucionando de una mononucleosis infecciosa, es más alta aún la incidencia de estos fenómenos alérgicos. Esto podría deberse a una interacción directa entre el virus de Epstein-Barr y la ampilina. Esta alta incidencia de fenómenos cutáneos también se la ve asociada a pacientes con hiperuricemia y/o en conjunto a la administración de alopurinol.

En pacientes pediátricos se ve aparecer con cierta frecuencia diarrea, lo que hace limitar el uso de la ampilina oral. Sin embargo, la hetacilina, un derivado de la ampilina, reduce este problema. La hetacilina no posee propiedades antibacterianas, sino hasta que es hidrolizada en el organismo y transformada a ampilina activa.

### CARBENICILINA

Tiene una actividad comparable a la de la ampilina contra P. mirabilis y E. coli , pero es única en cuanto a la actividad contra la Pseudomonas aeruginosa ; las cepas indol-positivas de Proteus, Klebsiella, Serratia, y la mayoría de los Enterobacter son resistentes.

Con dosis de 1 gr. IM. se obtienen niveles séricos de hasta 18 µg/ml, los cuales son suficientes para inhibir E. coli y la mayoría de los Proteus.

Sin embargo no son suficientes para inhibir Pseudomonas aeruginosa , por lo que debe aumentarse considerablemente la dosis. Con 5 gr. en infusión IV. en el plazo de 2 horas, se obtienen niveles séricos de hasta 200 µg/ml, lo cual sí es suficiente para inhibir la Pseudomonas aeruginosa. Probenecid retarda la excreción renal y puede ayudar

a mantener altos niveles séricos en estos casos.

Las cepas de Pseudomonas aeruginosa tienden a hacerse resistentes al cabo de un corto tiempo de tratamiento con carbenicilina, por lo cual se recomienda su uso en forma restringida en infecciones graves por Pseudomonas aeruginosa, Proteus indol-positivo o bien cepas sensibles de Enterobacter. Se ha visto que la asociación de gentamicina retarda la aparición de esta resistencia. Debe ponerse mucho cuidado de no mezclar en una misma infusión o en una misma jeringa estas dos drogas, puesto que se inactivan.

Carbenicilina en la forma de alfa-carboxibenzilpenicilina es absorbida muy pobremente en el tubo digestivo, por lo que se ha modificado su fórmula a un 5-indanil ester de carbenicilina (indanil carbenicilina), la que puede administrarse por vía oral. Da niveles séricos bajos, por lo que no debe usársele en infecciones sistémicas. Tiene su principal aplicación en las infecciones urinarias producidas por Pseudomonas aeruginosa, Proteus y Enterobacter.

### CEFALOSPORINAS

Son antibióticos con una estructura química muy similar a la de la penicilina. La variación fundamental es el núcleo estructural básico, que en estas drogas es el ácido 7 amino-cefalosporánico, que reemplaza al 6 amino-penicilánico, que es el núcleo estructural básico de las penicilinas. A pesar de esta similitud estructural y del hecho de tener el mismo mecanismo de acción, inhibiendo la síntesis de pared celular, no son inactivadas por la penicilinasas. Son hidrolizadas por una beta-lactamasa diferente, la cefalosporinasa, que es producida por ciertas cepas de bacterias Gram-negativas, principalmente Pseudomonas, Enterobacter, Proteus indol-positivas y Serratia. Klebsiella, E. coli y P. mirabilis son generalmente sensibles a las cefalosporinas.

CEFALOTIN - CEFALORIDINA

El espectro antimicrobiano es similar en ambas drogas e incluye a los gérmenes Gram-positivos, como estafilococos, sean estos productores o no de penicilinas, neumococos y estreptococos, siendo por supuesto el enterococo generalmente resistente. Con relación a los Gram-negativos, es activa contra el Hemophilus influenzae, E. coli, P. mirabilis, Klebsiella. En cambio, son habitualmente resistentes las cepas de Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Proteus indol-positivos. La cefaloridina, debido a su mayor estabilidad en el organismo y a una lenta depuración renal, mantiene niveles séricos que casi duplican los de cefalotin, por lo que no se recomienda su uso en sujetos con alteración de la función renal.

CEFALOGLICINA - CEFALOXINA

Son dos de las cefalosporinas usadas por vía oral, a diferencia de las anteriores, que no son absorbidas y deben administrarse por vía parenteral. Son utilizadas de preferencia en infecciones urinarias. La superioridad de una sobre la otra no se ha establecido claramente, salvo el hecho que la cefaloxina da buenos niveles, tanto séricos como tisulares.

Pacientes con bacteriuria renal crónica responden mal al tratamiento con cefaloglicina.

Las cefalosporinas en general pueden dar falsos positivos en la reacción directa de Coombs, pero la anemia hemolítica es muy rara como consecuencia del tratamiento. También suelen dar falsos positivos en el examen de glicemia, con tabletas de Benedict o solución de Fehling. Deberá en estos casos determinarse la presencia de glucosa en la orina por otros tests.

El espectro antimicrobiano no difiere de las anteriores.

### AMINOGLICOSIDOS

Comprende una serie de antibióticos, dentro de los cuales están : estreptomina, neomicina, kanamicina, gentamicina, sulfato de ampicilina y tobramicina. Todos ellos se usan exclusivamente en la terapia de infecciones graves por bacilos gram-negativos. En el momento, estreptomina se usa sólo excepcionalmente, salvo en asociaciones, como podría ser el caso del tratamiento del enterococo en endocarditis. Neomicina, por la alta toxicidad que presenta, por los problemas en su uso por vía parenteral, ha sido relegada sólo a uso local, sea en tratamiento de infecciones oculares, como tópico en heridas, etc., o bien en infecciones intestinales, asociada a otros antibióticos o a inhibidores de la motilidad gastrointestinal, como es el caso del Lomotil.

### KANAMICINA

Es efectiva contra la mayoría de las cepas de E. coli, Klebsiella, Enterobacter-Serratia y Proteus. También suele ser efectiva contra algunos de los gérmenes oportunistas que aparecen como agentes etiológicos de infecciones intrahospitalarias, como ser Mima-Herellea, Flavobacterium, etc. No es efectiva ni contra la Pseudomonas aeruginosa, ni los Bacteroides. Sin embargo, en los últimos años hay ya trabajos que informan sobre un aumento de las cepas resistentes a kanamicina, entre E. coli y Klebsiella.

Kanamicina tiene algunos efectos tóxicos, como ser ototoxicidad y nefrotoxicidad. Es una droga que no se absorbe por vía oral como el resto de los aminoglicósidos, por lo cual debe ser administrada por vía parenteral.

Es un antibiótico que difunde bien en los tejidos, que no tiene gran afinidad por las proteínas séricas, pero su difusión es escasa hacia la bilis, líquido amniótico y prostático, y a meninges no inflamadas. Las dosis de kanamicina son del orden de 15 mg/Kg/día y no deben en ningún caso exceder 1,5 gr. por día; se debe administrar a intervalos de 12 horas. Debido a su alta acumulación renal, en sujetos con daño renal, las dosis deben ser cuidadosamente ajustadas. Se debe esto a que la droga es excretada primariamente por filtración glomerular. Se puede estimar la vida media de la kanamicina (en horas), multiplicando el valor de la concentración de creatinina sérica (mg/100 ml) por 3. El intervalo recomendado entre dosis para la kanamicina se ha estimado en cada 3 períodos de vida-media o aproximadamente 9 veces el valor de la concentración de creatinina sérica en mg/100 ml.

#### GENTAMICINA

Es también, al igual que el resto de los aminoglicósidos, un antibiótico con capacidad bactericida, con un amplio espectro de actividad antibacteriana. Es efectiva contra la mayoría de las cepas de E. coli, Klebsiella, Enterobacter-Serratia, Proteus mirabilis, Proteus indol-positivos, y Pseudomonas aeruginosa. Es inefectiva contra la mayoría de las cepas de bacilos Gram-negativos anaeróbicos, principalmente Bacteroides. Gentamicina es considerablemente más activa en un medio alcalino que en un medio ácido. Es una droga altamente resistente y muy estable. Es potencialmente ototóxica y nefrotóxica, propiedad que comparte con todos los aminoglicósidos.

Al igual que sus congéneres, debe ser administrada por vía parenteral, debido a que no se absorbe por vía digestiva. No alcanza altas concentraciones ni en bilis ni en meninges no inflamadas. En adultos, pareciera haber una estrecha relación entre niveles séricos de gentamicina y hematócrito, por estar esta droga íntimamente ligada al glóbulo

rojo, dando mayores niveles séricos en aquellos sujetos con menor número de glóbulos rojos.

La dosis habitual en adultos es de 3 - 5 mg/Kg / día administrados por vía IM. en 3 dosis iguales a intervalos de 8 horas.

La gentamicina no es metabolizada, sino que fundamentalmente es excretada por filtración glomerular, por lo que pueden producirse niveles séricos tóxicos en sujetos con alteración de su función renal. Por este motivo deberá ajustarse la dosis de acuerdo al clearance renal. La vida - media de la gentamicina (en horas) puede ser aproximadamente establecida multiplicando el valor de la concentración de creatinina sérica (mg/100 ml.) por 4. Esto podrá dar una pauta aproximada para establecer la periodicidad de la administración de dicha droga en sujetos con alteración de la función renal.

Gentamicina pareciera ser, por su amplio espectro de acción antibacteriana, la droga de elección en el tratamiento inicial de aquellas bacteremias causadas por bacilos Gram-negativos aeróbicos. No pareciera ser efectiva en el tratamiento de bacteremias de sujetos que padecen de lesiones sépticas endovasculares. En el recién nacido, donde se aislan bacilos Gram-negativos resistentes a kanamicina, la asociación de gentamicina a ampicilina pareciera ser efectiva en la sepsis neonatal y meningitis.

Las cepas de Pseudomonas aeruginosa, que son resistentes a la gentamicina, son en su mayoría sensibles a los nuevos aminoglicósidos, tales como tobramicina, o algunos aún en uso experimental, como el BB-K8 y el butirosin.

## OTROS ANTIBIOTICOS UTILIZADOS EN INFECCIONES POR BACILOS

### GRAM - NEGATIVOS

#### CLORAMFENICOL

Es efectivo frente a un amplio espectro de bacterias Gram-negativas. Es la droga de elección en el tratamiento de las infecciones causadas por Salmonella typhi y algunas de las otras Salmonellas capaces de producir fiebre tifoidea o Salmonellosis. Limitan su uso la incapacidad de los recién nacidos y prematuros de metabolizar y/o excretar el cloramfenicol normalmente. Puede ser administrado por vía oral o IV ; es importante recordar que la preparación con succinato de sodio no se absorbe adecuadamente por vía IM., debiendo administrársele por vía IV .

#### TETRACICLINAS

Ya no se les considera como drogas de primera línea en la lucha contra los bacilos Gram-negativos aeróbicos. Las nuevas tetraciclinas aparecidas son la doxiciclina y la aminociclina, para uso oral y parenteral respectivamente. Ambas ofrecen mínimas ventajas sobre las ya existentes. Son estables a temperatura ambiente y no se descomponen, no dando lugar al síndrome de pseudo-Fanconi, que se producía por el uso de tetraciclinas con fechas expiradas. La principal ventaja de la doxiciclina es que no se acumula en pacientes con daño renal. Otra ventaja es el que ni los alimentos ni la leche interfieren con su absorción y ambas presentan una vida-media más larga en el suero.

SULFONAMIDAS

Dentro de ellas, la gran aparición la constituye la asociación de sulfametoxazole con trimetoprim, con grandes ventajas en el tratamiento de las infecciones urinarias crónicas. También se la ha utilizado en una serie de infecciones sistémicas, e incluso se recomienda su uso en aquellos pacientes con fiebre tifoidea resistente a cloramfenicol y/o ampicilina. Los gérmenes habitualmente sensibles a esta combinación son E. coli, Klebsiella, Enterobacter y Proteus. Por ser el trimetoprim un inhibidor de la dihidrofólico reductasa, y como tal actuar como antagonista del folato, no debe ser administrado a madres embarazadas.

TABLA N° 1 ( continuación )

ANTIBIOTICO	DOSIS DIARIA	VIA	C/ HORAS	VIDA ME DIA HRS	ELIMINACION	
	U o µg/K				ORINA	BILIS
CEPHALOR.	30- 70 MG.	I.M.	C/6-8	1.30	70 %	
CEPHALEXINE	25-100 MG.	P.O.	C/6	1.00	80 %	
ESTREP.	15- 30 MG.	I.M.	C/12	3.00	60 %	
+ KANAM.	15- 30 MG.	I.M.	C/12	5.00	80 %	
+ GENTA.	3- 5 MG.	I.M.	C/8	3.00	90 %	
TETRA	30- 40 MG.	P.O.	C/6	8.00	30 %	NOTA - BLE
CLORAM. HEMISUCCINATO DE CL.	25- 50 MG. 20- 40 MG.	P.O. I.V.	C/8 C/8	2.00	10 % activo 80 %	THIAM FENIC.
+ COLISTIN	50.000 U 100.000 U	I.M. I.V.	C/8	3.00	60 %	
ERITROM	20- 50 MG.	P.O.	C/8	1.30	10 %	ALTA
RIFAMPICINA	20- 30 MG.	P.O.	C/8	1.00	10-35 %	MUY ALTA
+ VANCOMICINA	30 MG.	I.V.	C/12	6.00	80 %	
TRIMET. Y SULFAMTH.	2- 3 MG. 10 MG.	P.O.	C/12	11.00 3.00	40 % 80 %	
AC. NALIDIXICO	60 MG.	P.O.	C/6	1.50	40 %	

## T A B L A N° 2

CONCENTRACIONES SERICAS Y URINARIAS DE LOS ANTIBIOTICOS DE  
MAS FRECUENTE USO

A G E N T E	NIVELES SERICOS µg/ml	NIVELES URINARIOS µg/ml
Aminosidina	50	2.000
Ampicilina	7 - 10	70- 500
Carbønicilina	15 - 300	3.000-20.000
Cefalotin	15 - 150	700- 5.000
Cloramfenicol	3 - 12	60- 240
Clindamicina	5 - 26	-
Eritromicina	2 - 10	-
Estreptomina	10 - 25	200- 1.500
Gentamicina	1 - 9	50- 800
Kanamicina	10 - 25	20- 100
Meticilina / Cloxacilina	5 - 15	25- 75
Ac. Nalidixico	-	-

TABLA N° 2 ( continuación )

A G E N T E	NIVELES SERICOS µg/ml	NIVELES URINARIOS µg/ml
Nitrofurantoina	-	20
Penicilina G.	(IM/I.V. - 3-300) (Oral 4- 30)	300-1.000
Polimixina E.	2- 8	20- 100
Rifampin	10	50
Sulfonamidas	100-150	-
Tetraciclina	(I.V. 5- 30) (Oral 1- 5)	50- 300
Vancomicina	20- 50	100- 250
Penicilina	1mg = 1.667 U	
	1µg = 1.667 U	

NOTA : Estos niveles corresponden a los niveles obtenidos con las dosis habituales de antibióticos.

## T A B L A N° 3

REDUCCION DE LA DOSIS DE ANTIBIOTICOS A USARSE EN PACIENTES  
CON GRAVE DAÑO RENAL

		Vida-media en el suero en horas	
		Normal	Anúrico-Oligúrico
GRUPO	Sin reducción de dosis :		
I	Eritromicina	1,5	5
	Cloramfenicol	1,5-3	3-4
	Doxyciclina	15-20	15-20
GRUPO	Moderada reducción de dosis :		
II	Penicilina G	0,5	7,10
	Ampicilina	0,8-1,8	6,5-18,2
	Cefalotin	0,5-0,85	3 (temprano) 12-18 (tarde)
	Cefalexin	0,6-1,2	18-30
	Lincomicina	4,5	12
GRUPO	Marcada reducción en dosis :		
III	Estreptomicina	2-3	52-110
	Kanamicina	2-3	43-84
	Gentamicina	2-3	55
GRUPO	No usarse :		
IV	Cefaloridina	1,5	20-23
	Vancomicina *	6	200
	Tetraciclina	8,5	57-108

\* Puede usarse en casos excepcionales cuando se vea amenazada la vida del paciente.

## T A B L A N° 4

TABLA DE AJUSTE DE DOSIFICACIONES DE DROGAS EN PACIENTES CON ALTERACION DE LA FUNCION RENAL, BASANDOSE EN EL CLEARANCE DE CREATININA ENDOGENA

	Paciente K% = a+bxCl ( % por hora )		Normal K % (% por hora)	Normal t 1/2 hr
	a	b		
Ampicilina	11	0.59	70	1
Carbenicilina	6	0.54	60	1.2
Cefaloridina	3	0.37	40	1.7
Cefalotin	6	1.34	140	0.5
Cloramfenicol	20	0.10	30	2.3
Clortetraciclina	8	0.04	12	5.8
Colistin	8	0.23	31	2.2
Doxiciclina	3	0	3	23
Eritromicina	13	0.37	50	1.4
Gentamicina	2	0.28	30	2.3
Kanamicina	1	0.24	24	2.75
Lincomicina	6	0.09	15	4.6
Meticilina	17	1.23	140	0.5
Penicilina G	3	1.37	140	0.5
Polimixina	2	0.14	16	4.3
Streptomomicina	1	0.26	27	2.6
Tetraciclina	0.8	0.072	8	8.7
Tianfenicol	2	0.24	26	2.7
Trimetoprim	2	0.04	6	12
Vancomicina	0.3	0.117	12	5.8
Sulfametoxazole	7	0	7	9.9

Dosis pacientes : Dosis normal  $\times \frac{\text{Pacientes K \%}}{\text{Normal K \%}}$

Dosis normal  $\times \frac{a + b \times Cl}{\text{Normal K \%}}$

Donde Cl = clearance de creatinina endógena en ml por min.