

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
LICENCIATURA DE MEDICO CIRUJANO
DEPARTAMENTO DE EVALUACION PROFESIONAL



“USOS CLÍNICOS DE LOS MACRÓLIDOS
(REVISIÓN DE LA LITERATURA)”

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MEDICO CIRUJANO

PRESENTA:

M.P.S.S. JORGE ALBERTO SANCHEZ VEGA

DIRECTORES

PH. D. JAVIER JAIMES GARCÍA.

M .EN ED. MIGUEL FERNÁNDEZ LÓPEZ.

REVISORES DE TESIS

M. EN A. M.RICARDO PAULINO GALLARDO DIAZ

M.C. DAVID CAMPUZANO LOZA

TOLUCA, ESTADO DE MEXICO, 2013

**“USOS CLÍNICOS DE LOS
MACRÓLIDOS
(REVISIÓN DE LA LITERATURA)”**

ÍNDICE

I.- MARCO TEORICO	1
II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
III.- JUSTIFICACIÓN.....	22
IV.- HIPÓTESIS	24
V.- OBJETIVOS.....	25
VI.- MÉTODO.....	26
VII.- UNIVERSO DE TRABAJO.....	27
VIII.- IMPLICACIONES ÉTICAS.....	28
IX.- RESULTADOS.....	29
X.- DESARROLLO DEL TRABAJO.....	30
CAPÍTULO I. FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIBIÓTICOS	
1.1 Introducción a los antibióticos.....	30
1.2 Términos microbiología.....	32
1.3 Criterios para la selección apropiada de un antibiótico.....	35
1.3.1 Generalidades a considerar	35
1.3.1.1 Tipo de infección e identificación del agente causal: Signos y síntomas.....	36

1.3.1.2 Susceptibilidad o resistencia del agente causal	37
1.3.1.3 Factores del hospedero	39
1.3.1.4 Factores relacionados con el fármaco	40
1.4 Errores comunes que se cometen en el empleo de antibióticos	41
1.5 Ventajas y desventajas de la asociación indebida de antibióticos	41
1.6 Selección de fármaco antibiótico idóneo	42
1.7 Políticas antibióticas	42
1.8 Antes de empezar el tratamiento	43

CAPÍTULO II. INTRODUCCIÓN A MACRÓLIDOS

2.1 Definición de Macrólidos y generalidades	45
2.2. Farmacocinética de los macrólidos	45
2.2.1 Absorción	46
2.2.2 Distribución	46
2.2.3 Biotransformación (Metabolismo)	46
2.2.4 Eliminación	46
2.2.5 Concentración de macrólidos	47
2.2.6 Efectos adversos	47
2.2.7 Interacciones farmacológicas de los macrólidos	48
2.2.8 Interacciones de macrólidos con Citocromo P450	54
2.3 Farmacodinamia de los macrólidos	55
2.3.1 Mecanismo de acción	56
2.3.2 Efecto bioquímico	56
2.3.3 Espectro antimicrobiano	57
2.3.4 Otras indicaciones terapéuticas	57
2.3.5 Concentración Mínima requerida para ejercer su efecto: dosis y vías de administración	59
2.3.6 Mecanismos de resistencia	59

CAPÍTULO III. GUÍA TERAPÉUTICA

3.1 Contraindicaciones y precauciones más importantes con el uso de macrólidos	61
3.2 Eritromicina	68
3.3 Características y generalidades	68
3.4 Farmacocinética	69
3.4.1 Distribución	69
3.4.2 Metabolismo	69
3.4.3 Vida media	70
3.4.4 Eliminación	70
3.5 Farmacodinamia	70
3.5.1 Mecanismo de acción	70
3.5.2 Resistencia	70
3.6 Posología	70
3.7 Indicaciones	71
3.8 Contraindicaciones. Precauciones	71
3.9 Interacciones medicamentosas	72
3. 10Efectos colaterales	72
4. Azitromicina	72
4.1 Características y generalidades	72
4.2 Farmacocinética	73

4.2.1 Distribución.....	73
4.2.2 Metabolismo.....	73
4.2.3 Vida media.....	73
4.2.4 Eliminación.....	73
4.3 Farmacodinamia.....	73
4.3.1 Mecanismo de acción.....	73
4.3.2 Resistencia.....	74
4.4 Posología.....	74
4.5 Indicaciones.....	74
4.6 Contraindicaciones. Precauciones.....	75
4.7 Interacciones medicamentosas.....	75
4.8 Efectos colaterales.....	75
5. Claritromicina.....	75
5.1 Características y generalidades.....	75
5.2 Farmacocinética.....	76
5.2.1 Distribución.....	76
5.2.2 Metabolismo.....	76
5.2.3 Vida media.....	76
5.2.4 Eliminación.....	76
5.3 Farmacodinamia.....	76
5.3.1 Mecanismo de acción.....	76
5.3.2 Resistencia.....	76
5.4 Posología.....	77
5.5 Indicaciones.....	78
5.6 Contraindicaciones.....	79
5.7 Interacciones medicamentosas.....	79
5.8 Efectos colaterales.....	81
6. Otros macrólidos.....	81

CAPÍTULO IV. APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS MACRÓLIDOS EN ALGUNOS PADECIMIENTOS ESPECÍFICOS

4.1 Aborto recurrente.....	83
4.1.1 Agente causal y transmisión.....	83
4.1.2 Signos y síntomas.....	85
4.1.3 Diagnóstico.....	85
4.1.4 Tratamiento.....	86
4.2 Neumonía adquirida en la comunidad.....	86
4.2.1 Agente causal y transmisión.....	87
4.2.2 Evolución natural de la enfermedad.....	87
4.2.3 Signos y síntomas.....	88
4.2.4 Diagnóstico.....	89
4.2.5 Tratamiento.....	89
4.3 Asma y macrólidos.....	89
4.3.1 Agente causal y transmisión.....	91
4.3.2 Evolución.....	91
4.3.3 Mecánica pulmonar normal y alteración de la mecánica pulmonar en el asma.....	91
4.3.4 Signos y síntomas.....	92
4.3.5 Diagnóstico.....	92

4.3.6 Tratamiento.....	94
4.4 Fibrosis quística.....	97
4.4.1 Causas.....	98
4.4.2 Evolución natural de la enfermedad.....	98
4.4.3 Signos y síntomas.....	99
4.4.4 Manifestaciones tempranas.....	100
4.4.5 Diagnóstico.....	100
4.4.6 Tratamiento.....	101
4.5 Tosferina.....	104
4.5.1 Agente causal y transmisión.....	104
4.5.2 Evolución natural de la enfermedad. Signos y síntomas.....	105
4.5.3 Manifestaciones tempranas.....	106
4.5.4 Diagnóstico.....	106
4.5.5 Tratamiento.....	106
4.6 Faringoamigdalitis aguda.....	107
4.6.1 Agente causal y transmisión.....	107
4.6.2 Evolución natural de la enfermedad.....	107
4.6.3 Signos y síntomas.....	108
4.6.4 Diagnóstico.....	108
4.6.5 Tratamiento.....	109
4.7 Neumopatía Obstructiva Crónica.....	112
4.12.1 Causas.....	112
4.12.2 Signos y síntomas. Diagnóstico.....	113
4.12.3 Tratamiento.....	114
4.8 Tratamiento contra infección por <i>Helicobater pylory</i> y susceptibilidad bacteriana en su tratamiento.....	115
4.13.1 Agente causal y transmisión.....	115
4.13.2 Diagnóstico.....	116
4.13.3 Tratamiento.....	117
XI.-CONCLUSIONES.....	119
XII.-RECOMENDACIONES.....	120
XIII.- BIBLIOGRAFIA.....	121

I. ANTECEDENTES

La era de los agentes antimicrobianos se inicia a principios de 1935 con el hallazgo de las sulfonamidas por Domagk. En 1940, Ernest Chain y Howard Florey manifestaron que la penicilina observada por Alexander Fleming en 1929 podía convertirse en una sustancia quimioterápica efectiva.

La llamada “Edad de Oro” de los antibióticos comienza en 1941 con la producción de la penicilina y su empleo en la práctica clínica. Durante los siguientes años las investigaciones se centraron fundamentalmente alrededor de las sustancias antibacterianas de origen microbiano denominadas antibióticos.

En 1942, se inicia la historia de los macrólidos, cuando Gardner y Chain descubren y describen el primer antibiótico de este grupo: la pricomocina.

En 1951, la espiramicina fue aislada y en 1954 Pinnert-Sindico la describió formalmente como un agente efectivo contra grampositivos. Se describió al organismo productor como *Streptomyces ambofaciens*, una bacteria aislada de una muestra de suelo en el Norte de Francia. En 1958 se probó su eficacia contra el *Toxoplasma gondii*, mediante experimentos en ratones infectados experimentalmente. En 1968 se sugirió el uso de la espiramicina para el tratamiento de la toxoplasmosis congénita en mujeres embarazadas.

En 1952 Manuel Alexander McGuire et al, a partir de un cultivo de *Streptomyces erythreus*, obtenido originalmente de una muestra de tierra recolectada en el archipiélago de las Filipinas, consigue obtener la eritromicina, que será el antimicrobiano para pacientes fundamentalmente alérgicos a las penicilinas. Con el descubrimiento de la eritromicina, se incorpora al arsenal de los antimicrobianos una nueva familia: la de los macrólidos.¹

Originalmente, la eritromicina fue indicada como una alternativa a la penicilina debido a su actividad frente a organismos grampositivos, tales como *estafilococos*, *neumococos* y *estreptococos*; posteriormente su uso clínico se amplió a especies de *Mycoplasma*, *Legionella*, *Campylobacter* y *Chlamydia*, sin embargo sus efectos gastrointestinales, vida media corta y poca actividad frente a los microorganismos gramnegativos han limitado su uso. A lo largo de las dos décadas siguientes se fueron aislando antimicrobianos estructuralmente análogos a la eritromicina: la espiramicina (1954), la oleandomicina (1956), la josamicina (1967) y la midekamicina (1971).

A partir de 1970 se empezó a modificar la estructura química de los antibióticos naturales, especialmente de la eritromicina, y aparecen derivados semisintéticos: la rokitamicina (1979), la roxitromicina y la claritromicina (1981), la azitromicina (1982) y la diritromicina (1989).

Hasta la actualidad se han descrito más de 100 moléculas diferentes. Algunas de estas sustancias se han usado en la medicina humana y en la veterinaria. El interés progresivo en este grupo surgió por el desarrollo de nuevas sustancias, que debían solucionar los problemas de los viejos preparados de eritromicina. Las propiedades de los nuevos macrólidos no están relacionadas con su espectro antibacteriano, sino que se refieren a sus propiedades farmacocinéticas. El grupo antimicrobiano de los macrólidos está extendiéndose de forma sobresaliente.

Durante los últimos años se ha visto incitado el desarrollo de nuevos derivados por la necesidad de disponer de un tratamiento eficaz que cubra una serie de microorganismos, entre los que cabe destacar los agentes responsables de las neumonías atípicas, cuya participación en las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad es destacable y algunas micobacterias atípicas que infectan a los enfermos inmunodeprimidos. Como resultado de este desarrollo, los antibióticos macrólidos han vuelto a jugar un papel importante en el tratamiento de las infecciones y los derivados semisintéticos de la eritromicina han contribuido a este resurgir. Desde el primer ensayo clínico que se hizo el 12 de Enero de 1941, los avances en la terapia antimicrobiana no han cesado debido a la introducción de

nuevas moléculas con menos efectos secundarios, mejor tolerancia y comodidad de posología, nuevas formas de prescripción, indicaciones y continuo cambio del patrón de susceptibilidad bacteriana a los antibióticos. ²

MACROLIDOS

Definición

Antibacterianos considerados bactericidas o bacteriostáticos, dependiendo de la concentración y del tipo de microorganismo así como del mecanismo de acción. Considerados un grupo derivado de los productos metabólicos de una cepa del *Streptomyces erythreus* que tienen un común denominador que es el anillo macrocíclico de lactona unidos a uno o más desoxiazúcares todas son bases débiles y ligeramente solubles en agua. ³⁻¹²

Se consideran bacteriostáticos al inhibir la división bacteriana donde la colaboración de las defensas orgánicas son imprescindibles, requisito para su éxito terapéutico.

Bactericida al producir muerte de la bacteria al interferir con su proceso vital alterando su ciclo normal para su supervivencia donde las defensas orgánicas no son requisito necesario para su eficacia.

Son soluciones estables a 4°C pero rápidamente pierden su eficacia a los 20°C y a pH ácido. Entre otras propiedades químicas presentan: poca solubilidad en agua, tienen aspecto cristalino blanco, son bases débiles que se inactivan en medio ácido, de ahí que se presenten en forma de sales o ésteres que son más resistentes a los ácidos⁴

MECANISMO DE ACCIÓN

Son compuestos bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteínas en forma reversible a subunidades ribosómicas 50s de microorganismos sensibles bloqueando la fase de traslocación y con ello la cadena de péptido recién formada que temporalmente esta en el sitio A de la reacción de la transferasa, no desplaza al sitio P o sitio donador impiden el movimiento de traslocación del ribosoma a lo largo del ARNm.

Estos fármacos se unen a la subunidad 50s del ribosoma microbiano como se menciona anteriormente ; el sitio de unión es un ARNr 23s.puden interferir con la formación de los complejos de inicio para la síntesis de las cadenas del péptido o con las reacciones de traslocación del aminoácido. Algunas bacterias carecen del receptor apropiado del ribosoma, siendo esto estar bajo el control de un plásmido o de cromosomas.

Tienen acción contra gérmenes gran negativos y gran positivos, *morxela catarrhalis* ,*bordetella pertussis*, *haemophilus influenzae*,*corynre bacterium diptheriae*, *chlamydia spp*, *mycoplasma pneumonie* , *borrelia burgdorferi*, y algunas cepas de *streptococcus pyogenes* , *streptocuccus pneumoniae* y *staphilococcus aureus*.

El sitio de fijación: la eritromicina se une a la proteína L22, y la espiramicina a la L27. Ambas estructuras son parte de la compleja estructura de la subunidad 50 S del ribosoma, constituida por 2 moléculas de ARN y 33 proteínas diferentes.

Bacteriostáticos o bactericidas dependiendo de:

La especie bacteriana sobre la que actúan

Tamaño del inóculo

Fase de crecimiento en que se encuentre las

Bacterias

Concentración que alcance el antibiótico en el lugar de la infección.^{5 7 16 19}

MECANISMO DE RESISTENCIA A LOS MACRÓLIDOS

Cuando un antibiótico no ejerce su acción bactericida o bacteriostático en forma rápida y efectiva, existe la posibilidad de que sean seleccionadas subpoblaciones menos susceptibles, bacterias que hayan adquirido mecanismos de resistencia (normalmente provenientes de flora comensal) o que hayan mutado.

Los macrólidos en general, no son bactericidas y por muchos años la resistencia fue considerada poco importante y solo relevante en el caso de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativos. Estos microorganismos actuaron como reservorios de determinantes de resistencia y colaboraron con la expansión de resistencia entre distintas especies bacterianas.

La resistencia a macrólidos se describió por primera vez como una situación desafiante y problema clínico con *Staphylococcus aureus* a mediados de los años cincuenta. Poco después del desarrollo de la eritromicina. Desde entonces la resistencia de los estafilococos (*S. aureus* y *coagulasa* negativa) oscila del 1 al 25% o más, especialmente en cepas resistentes a meticilina.

La resistencia de los microorganismos a los macrólidos se produce por distintos mecanismos. Dentro de los diferentes mecanismos de resistencia a macrólidos, podemos mencionar:

- Modificación del sitio blanco:
 - Metilación del ARNr
 - Mutación del ARNr 50S
 - Mutación de las r-proteínas
- Síntesis de pequeños péptidos
- Inactivación enzimática
- Eflujo activo

La metilación del ARN ribosómico es actualmente el mecanismo de mayor prevalencia entre microorganismos patógenos. Está mediado por la adquisición de un gen ERM que codifica para la formación de una enzima capaz de metilar la adenina N, ubicada en el componente 50S ribosomal.^{6 12 17}

La monometilación confiere baja resistencia a macrólidos, sin embargo es alta a lincosamidas y estreptograminas, mientras que la dimetilación confiere alta resistencia a los 3 tipos de antibióticos.

Una consecuencia de la sustitución del sitio diana, forma una zona hidrofílica en el túnel que perturba el posicionamiento del macrólidos, que es hidrofóbico. Este mecanismo define la resistencia ML (macrólidos-lincosamidas) caracterizada por altas concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) frente a eritromicina, azitromicina y por susceptibilidad reducida frente a claritromicina.

Las mutaciones a nivel proteico (L4 y L22) han sido asociadas a la aparición de resistencia clínica en cepas de *Streptococcus* en medicina humana. Mutaciones en la proteína L4 perturban la unión del macrólido al sitio diana y confieren resistencia MSB (Macrólidos-estreptograminas) que se caracteriza por CIMs bajas.

En el caso de la síntesis de pequeños péptidos, el mecanismo de resistencia propuesto indicaría que el ribosoma produce un péptido corto, aun en presencia de macrólidos y dicho péptido, se une a la molécula antibiótica alejándola del sitio de unión al ribosoma y permitiendo que mismo continúe con la síntesis proteica.

La inactivación enzimática afecta solo a antibióticos relacionados estructuralmente, por lo tanto confiere resistencia a macrólidos, pero no a lincosamidas.

La alteración del punto de actuación de macrólidos en los ribosomas por mutación cromosómica, producción de enzimas inactivantes, secreción activa del fármaco hacia el exterior de la bacteria o dificultad de atravesar la membrana del germen.

Las bacterias gramnegativas intrínsecamente son resistentes a eritromicina (base débil) por dificultad de atravesar la membrana del germen.

En una mutación cromosómica bacteriana, es decir, donde se cambia o modifica el sitio de fijación en la subunidad 50S, se disminuye su afinidad (*Streptococcus pyogenes* y *E. coli*). Esta mutación cromosómica ocurre también en las alteraciones del RNAr 50S por transferencia de plásmidos que contienen el gen de una ARN-metilasa capaz de metilar la adenina, es decir, reduce la fijación del ATB.

Además la ARN-metilasa es inducible por concentraciones bajas de eritromicina, es ineficaz en *Stafilococo aureus*, *Streptococo pyogenes* y *Enterococo faecalis*.

La inactivación enzimática de macrólidos (la más frecuente) ocurre por esterases y fosforilasas (E. coli, esterasa inactiva anillo lactónico de 14 átomos) tiene una resistencia que no siempre es cruzada.

Esta resistencia puede ser natural o inducible y localizarse en un plásmido o en el cromosoma bacteriano. El sistema enzimático responsable de la resistencia cruzada es constitutivo, mientras que el que confiere resistencia disociada es inducible.

Las bacterias con resistencia inducible lo son a los macrólidos de 14 átomos (eritromicina, oleandomicina, claritromicina, diritromicina, fluoritromicina...), y al de 15 átomos (azitromicina).

Las cepas se mantienen sensibles a los macrólidos de 16 miembros, como espiramicina, josamicina, diacetilmidecamicina, rokitamicina y tilosina.

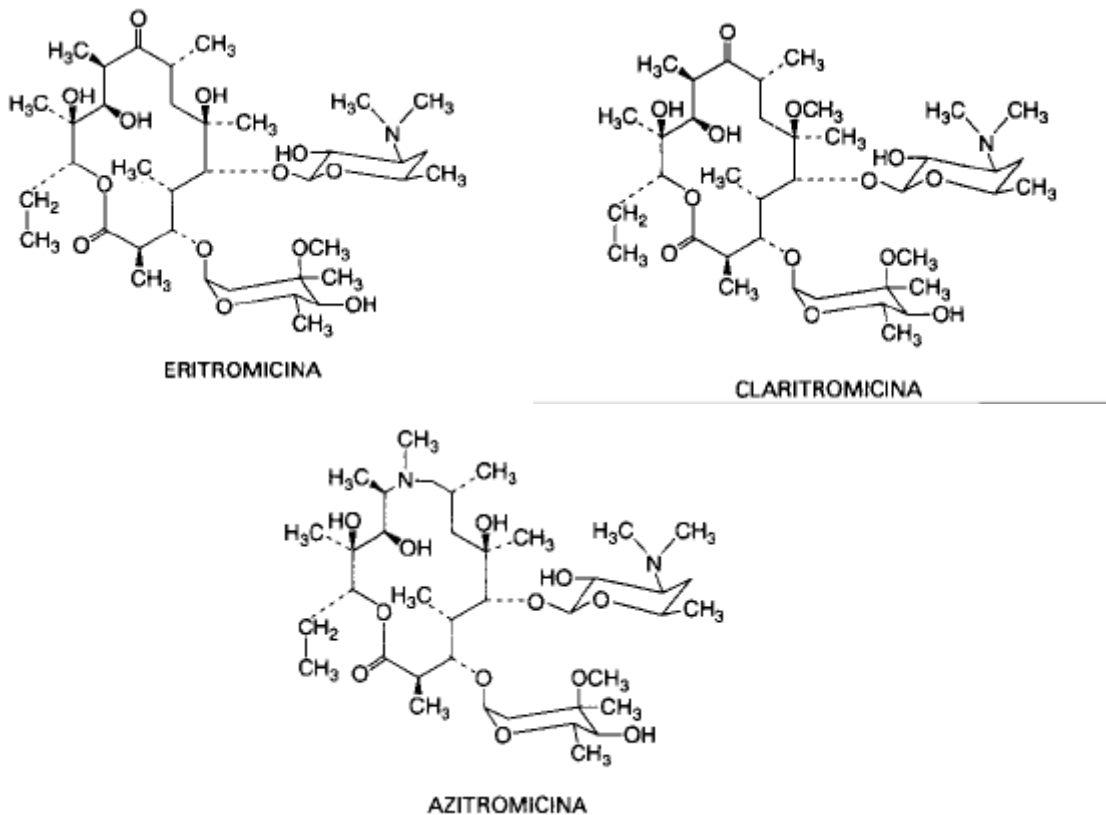
La aparición de resistencias en otras especies puede reducir de forma importante la utilidad clínica de este grupo de antibióticos. Las primeras resistencias a eritromicina por parte de *streptococos B-hemolíticos* del grupo A fueron descritas en Japón. Se presentan casos de resistencia a macrólidos en otros países como Francia que tiene un alto consumo de éstos, Reino Unido y Canadá.

La utilización masiva de macrólidos fue la principal causa de diseminación de resistencia entre agentes causales de infecciones bacterianas, usualmente tratadas con estos agentes.⁷⁻¹⁷

CLASIFICACIÓN

Estos antibióticos se clasifican en dos grandes grupos: por su estructura química por su origen natural o sintético.

Los macrólidos son un grupo de compuestos estrechamente relacionados, caracterizados por un anillo de lactona macrocíclico; el fármaco prototipo, la eritromicina, el cual consiste de dos partes de azúcares unidos a un anillo de lactona de 14 átomos.



Goldman and Gildman, Farmacología Médica, 18a Edición, 2004, pag 863

Químicamente hay 3 grupos de macrólidos. Los de anillo lactónico con 14 átomos, donde se ven involucradas la eritromicina, claritromicina, diritromicina y roxitromicina principalmente. Los de anillo lactónico con 15 átomos donde se ve

involucrada la azitromicina y los de anillo lactónico con 16 átomos, donde se ven involucradas la josamicina y la midecamicina.

Estos anillos lactónicos son de gran tamaño, se unen los macrólidos mediante enlaces glucosídicos, es decir uno o varios azúcares neutros o básicos. Los macrólidos tienen un peso molecular en torno a 700 Daltons.

Por otro lado se han sintetizado derivados de la eritromicina caracterizados por la modificación de los grupos funcionales que participan en la degradación con el fin de estabilizar la estructura.

Los distintos macrólidos ensayados hasta ahora, con excepción de la azitromicina, son similares a la eritromicina respecto a su actividad antimicrobiana. Son más estables en medio ácido, por lo tanto sufren una menor degradación a su paso por el estómago y por lo tanto aumenta la cantidad de producto activo que alcanza el intestino, al mismo tiempo se disminuyen los metabolitos que causan intolerancia gastrointestinal. Como se menciono anteriormente, las mayores diferencias existentes entre los diferentes macrólidos, son de carácter farmacocinético.^{8 12 17}

FARMACOCINÉTICA

1.- ADMINISTRACIÓN

El ácido gástrico destruye la eritromicina base, por ello se administra como tabletas entéricas cubiertas o formas estratificadas. Todas se absorben bien después de su administración oral, la claritromicina y la azitromicina son estables en el ácido gástrico y se absorben con facilidad, los alimentos interfieren con la administración de la eritromicina y la azitromicina pero pueden incrementar la de la claritromicina. La administración intravenosa de eritromicina se relaciona con una incidencia de tromboflebitis.

2.-DISTRIBUCIÓN

La eritromicina se distribuye bien en todos los líquidos corporales excepto en el líquido cefalorraquídeo (LCR), es una de los pocos antibióticos que se difunde en el líquido prostático y tiene la característica única de acumularse en macrófagos. Se concentra en el hígado. La inflamación permite una mayor penetración en los tejidos. Así mismo la claritromicina y la azitromicina se distribuyen con amplitud en los tejidos y en las concentraciones en neutrófilos. Macrófagos y fibroblastos.

3.-METABOLISMO

La eritromicina sufre metabolismo extenso y se sabe que inhibe la oxidación de varios fármacos mediante su interacción con el citocromo P 450 la claritromicina se oxida en el derivado 14hidroxi, que retiene la actividad antibiótica; se informa interferencia con fármacos como la teofilina y carbamacepina. La azitromicina no sufre metabolismo.

4.- EXCRECIÓN

La eritromicina y la azitromicina se concentran y excretan principalmente en una forma activa a través de la bilis.

Ocurre reabsorción parcial en la circulación entero hepática. En contraste, la claritromicina y sus metabolitos se eliminan por el riñón y también por el hígado, se recomienda ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida.

Todos difunden rápidamente hacia la mayoría de los tejidos, pero no atraviesan la barrera hematoencefálica y existe una escasa penetración hacia el líquido sinovial.

La semivida plasmática de la eritromicina es de 90 minutos la de la claritromicina es de 3 veces mayor y la de la azitromicina de 8-16 veces mayor.

Los macrólidos entran y se concentran en los fagocitos (la concentración de azitromicina puede ser 40 veces mayor que el de la sangre) y pueden potenciar la muerte de las bacterias por los fagocitos. Siendo la vía de eliminación principal la biliar.⁹

Todos los macrólidos difunden al citoplasma celular, especialmente de las células del sistema fagocítico, donde alcanzan concentraciones varias veces superiores a la sérica¹⁰. La mayor parte del antibiótico se acumula en los fagolisosomas probablemente porque en medio ácido, el macrólido (de carácter básico) sufre una protonación. La forma ionizada difunde mal a través de la membrana lipídica y queda atrapada en el fagolisosoma. La concentración intracelular de la azitromicina es particularmente elevada y persistente, en parte debido a que posee dos grupos básicos en lugar de uno como ocurre con el resto de macrólidos.

Además, a diferencia de otros macrólidos, en los que la concentración intracelular varía, prácticamente de inmediato en relación directa con las variaciones de concentración extracelular, la azitromicina mantiene concentraciones intracelulares elevadas durante más de 7 días después de la última dosis, a pesar de que la concentración sérica simultánea es indetectable⁶. Los macrólidos difunden escasamente a través de las meninges (concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) <10% de la concentración sérica). En general pasan a la saliva, a las secreciones bronquiales y a la leche materna en concentraciones superiores al 50% de la sérica, pero no difunde a los tejidos fetales^{10 12 17}

Se eliminan escasamente con la hemodiálisis o con la diálisis peritoneal.

La eritromicina se emplea en dosis de 0,25-1 g cada 6-8 horas. Puede administrarse por vía oral o intravenosa (Iv) (en forma de sal hidrosoluble de eritromicina lactobionato o gluceptato). No se administra por vía intramuscular (Im) porque es dolorosa.

Cuando se administra por vía Iv deben evitarse las mezclas con otros fármacos en el mismo frasco de perfusión porque los cambios de pH pueden inactivarla. Cerca

del 50% de la dosis de eritromicina absorbida se metaboliza en el hígado y se elimina por vía biliar. La concentración biliar es superior a la sérica. Menos del 5% se excreta con la orina.

La claritromicina a dosis de 250-500 mg/12h por vía oral o Iv, se absorbe significativamente mejor que la eritromicina. Sin embargo, la biodisponibilidad es de solo el 55% probablemente debido a un efecto de primer paso. Si se administra con comida la biodisponibilidad puede aumentar hasta en un 25%.

La roxitromicina se utiliza en dosis de 150 mg/12 h o 300 mg/24 h por vía oral. Se elimina por la bilis. En caso de insuficiencia hepática grave o aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, debe reducirse la dosis.

La azitromicina se administra en dosis de 250-500 mg/día por vía oral. Para el tratamiento de la mayoría de infecciones suele bastar con la administración durante tres a cinco días, pero en caso necesario el tratamiento puede prolongarse. La comida y los preparados que contienen Mg o al retrasar significativamente la absorción. Se elimina en su mayor parte con la bilis sin apenas metabolizarse y menos del 5% se excreta con la orina.

La espiramicina se administra en dosis de 1g/12h por vía oral. El derivado acetilado (acetil-espiramicina) es más estable en medio ácido y posiblemente tenga una mayor biodisponibilidad. En la saliva alcanza concentraciones varias veces superiores a la sérica. Más del 80% de la dosis se metaboliza en el hígado.¹¹

EFFECTOS ADVERSOS

MALESTAR EPIGASTRICO

Es un efecto colateral frecuente y puede conducir a falla de cumplimiento con el régimen de eritromicina por parte del paciente, al aparecer nuevos macrólidos se toleran mejor; los problemas gastrointestinales son su efecto colateral más común.

ICTERICIA COLESTÁSICA

Este efecto colateral aparece, sobre todo con la forma estolato de eritromicina, tal vez como resultado de una reacción de hipersensibilidad a la forma estolato (sal laurilo del ester propionilo de la eritromicina). También se informa para otras del fármaco.

OTOTOXICIDAD:

La sordera transitoria se relaciona con la eritromicina, en especial con dosis altas.

SNC:

Mareos, vértigo, cefalea, somnolencia.

CV

Palpitaciones, disritmias, alargamiento del segmento QT, ESV, taquicardia helicoidal, bloqueo AV.

HEPATICOS

Hepatitis (riesgo más crecido con macrólidos de 16 átomos y nulo con espiramicina) ictericia.

GI

Mas frecuentes con macrólidos de 14 átomos, sobre todo con la eritromicina: nauseas gastralgias, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, melena colitis pseudomembranosa.

GU Candidiasis, vaginitis , nefritis.

PIEL reacciones cutáneas alérgicas raras (5%)

OTROS: angioedema, riesgo de ergotismo con derivados del ergot de centeno(excepto para espiramicina)

Eritromicina IV: irritación venosa, sordera transitoria (dosis dependiente alargamiento del segmento QT, ESV, taquicardia helicoidal, bloqueo AV).¹²

Los macrólidos se consideran antibióticos muy seguros, se presentan los efectos más comunes en Gastrointestinal sin embargo su efecto más notable es por un

efecto agonista sobre los receptores de la motilina. Estas alteraciones digestivas inespecíficas son más frecuentes con eritromicina, observándose hasta en el 50% de los pacientes y en ocasiones simulan un cuadro de abdomen agudo.

La administración de estolato de eritromicina en niños está asociada con estenosis hipertrófica de píloro.

El efecto adverso más importante por su gravedad es la hepatitis colestásica que se ha descrito en todos los macrólidos. En general, los macrólidos carecen de potencial embriotóxico o teratógeno. No obstante, durante el embarazo deben evitarse los macrólidos modernos por carecer de información sobre sus efectos en este contexto.^{12 14 23}

INDICACIONES

Los macrólidos están indicados en el tratamiento de neumonías atípicas producidas por *L. Pneumiphila* y *M. Pneumoniae*, difteria, tosferina y gastroenteritis por *C. Jejuni*. Además en los sustitutos más adecuados de la penicilina G en todas sus indicaciones, especialmente en pacientes alérgicos a los beta lactámicos.

Otras indicaciones destacables son el tratamiento de infecciones por *M. catarrhalis*, *Eikenella corrodens* y *L. monocytogenes*, uretritis no gonococcica (azitromicina) toxoplasmosis (espiramicina, josamina) erradicación de *H. Pylori* en pacientes con úlcera o gastritis (claritromicina, azitromicina) profilaxis y tratamiento de la infección por *Mycobacterium avium complex* (azitromicina y claritromicina).

La espiramicina y la azitromicina puede ser útiles en la profilaxis de la meningitis meningococcica, como alternativa a la rifampicina, mientras que la azitromicina puede utilizarse como segunda elección en el tratamiento de la primera fase de la enfermedad de Lyme.

Se hace el uso de los macrólidos en caso de otitis media , neumonía adquirida en la comunidad, faringitis amigdalitis , profiláctico para complejo M avium en el VIH, antiinflamatorio en la fibrosis quística, infecciones en tejidos blandos e infecciones cutáneas en adultos y jóvenes, reagudización bacteriana en EPOC, enfermedad pélvica inflamatoria aguda por clamidia, cervicitis o uretritis gonococcica , complejo m avium en el VIH, sinusitis maxilar aguda o infecciones cutáneas no cumplidas , bronquitis, neumonía , otitis media. ¹³

Señalaremos la actividad de los macrólidos frente a cada tipo de microorganismos, se hace referencia en el caso que constituya la droga de elección.

Frente a cocos grampositivos aerobios: tienen una buena actividad contra *Streptococos* del grupo A, B y C, *neumonía* y *viridans*. El 50% de los *estreptococos* del grupo (*enterococos*) son resistentes. Su actividad para estafilococos es variable¹⁰. Cocos grampositivos anaerobios: cepas de *peptococos* y *peptoestreptococos* son sensibles a macrólidos:

Constituyen la droga de elección en las sepsis por: *Bordatella pertusis*, *Legionella*, *Haemophylus creyi*. Son muy efectivos contra *Campylobacter fetus* y *jejuni*

Desde el surgimiento de la familia de los macrólidos (eritromicina, oleandomicina, josamicina, diritromicina, claritromicina, azitromicina) con el descubrimiento de la eritromicina, se han venido sumando a este grupo nuevos compuestos hasta encontrar en la actualidad con más de 10 productos en el mercado. No obstante, los más representativos por su efectividad, costos y dosis lo constituyen la claritromicina, azitromicina y la roxitromicina. Ellos difieren entre sí por la cantidad de átomos y su sustitución en el anillo de lactona patrón.

Se documenta buena actividad contra *Legionella* , *Campylobacter* y *mycoplasma*; CAP, faringitis por estreptococo del grupo A en pacientes alérgicos a penicilina, angiomatosis bacilar, (*bartonella henselae*) ;infecciones gástricas debidas a *Helicobacter Pylori* así como infecciones por *Mycobacterium avium* uintraceulare. ¹³⁻¹⁹

La eritromicina es el fármaco de elección en infección por corineobacterias (difteria, sepsis corineobacterial, eritrasma) en infecciones por clamidia neonatales, respiratorias, oculares o genitales o en tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad, debido a su espectro de actividad que incluye neumococos, micoplasma y legionella.

La eritromicina también es útil como sustituto de penicilinas en pacientes alérgicos así como por infecciones producidas por estafilococos, un vez aislado se demuestra que es susceptible estreptococos o neumococos.

La emergencia de resistencia en cepas de estreptococos del grupo A y neumococos (neumococos resistentes a penicilina) ha hecho menos atractivos a los macrólidos como agentes de primera elección para el tratamiento de faringitis, infecciones de la piel o tejidos blandos así como de neumonías.

La eritromicina ha sido ocupada como profiláctica contra endocarditis durante procedimientos dentales en pacientes con enfermedad vascular valvular cardiaca, aunque la clindamicina ha sido sustituto de esta. Se ocupa para la preparación preoperatoria del colon.

Los grupos de bacterias que se refieren como indicación para su erradicación son: *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium diphtheriae*; *Chlamydia spp*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi* y algunas cepas de *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.

Otras indicaciones de tratamiento con un macrólido son la difteria, la tos ferina, la enfermedad de Lyme, la angiomatosis bacilar en pacientes con sida y la panbronquiolitis difusa. La profilaxis de la endocarditis infecciosa y la prevención de la tos ferina en personas expuestas no inmunizadas y de la difteria en portadores faríngeos asintomáticos, puede hacerse también con un macrólido.

La Eritromicina se ha empleado en el tratamiento del acné vulgar, el eritrasma (infección por *Corynebacterium minutissimum*), en pautas de prevención de la fiebre reumática y como medida de prevención de la infección en cirugía colorrectal^{14 16 17 19 23}

Claritromicina y azitromicina, asociadas a etambutol, se han utilizado en pautas de tratamiento y de profilaxis de la infección por *M. avium* en pacientes con sida. Claritromicina es una alternativa en el tratamiento de la lepra. Claritromicina a dosis de 500 mg/12 h, asociada con amoxicilina o metronidazol y con un inhibidor de la bomba de protones, administrados durante una semana obtiene tasas de erradicación de *Helicobacter pylori* cercanas al 90%. *H. pylori* puede hacerse resistente al tratamiento en régimen de monoterapia:

Azitromicina en dosis única de 1 g ha resultado eficaz en el tratamiento de la uretritis y cervicitis por *C. trachomatis* y en el tratamiento del chancroide y del tracoma. Esta dosis es eficaz frente a la sífilis en periodo de incubación y en caso de uretritis gonocócica elimina *N. gonorrhoeae* en más del 90% de pacientes. Con una dosis de 2 g el resultado es similar al obtenido con ceftriaxona (cerca del 100% de curaciones) pero hasta el 35% de pacientes presenta molestias gastrointestinales. Azitromicina es el macrólido de elección en el tratamiento de la enteritis por *Campylobacter* y en estudios comparativos ha mostrado una eficacia similar a la de ciprofloxacino en el tratamiento de la enteritis por *Shigella*.

Asimismo se ha empleado con éxito en algunos casos de fiebre tifoidea. En dos estudios randomizados publicados recientemente se ha comunicado que los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio y tienen una serología (IgG) positiva frente a *C. pneumoniae*, presentan una tasa de complicaciones asociadas a la evolución de su cardiopatía isquémica significativamente inferior si reciben tratamiento con azitromicina o con roxitromicina.¹⁵

CONTRAINDICACIONES

Los pacientes con disfunción hepática no deben tratarse con eritromicina porque el fármaco se acumula en el hígado; hipersensibilidad a eritromicina y a otros macrólidos.

Clarithromicina se debe tener precaución con pacientes con anormalidades cardiacas alteraciones de electrolitos estolato de eritromicina: en alteraciones de la función hepática, alargamiento del intervalo QT (eritromicina inyectable).

Contraindicada en hipersensibilidad a macrólidos, usar con precaución en alteración de la función hepática, TFG menor 10ml \min e intervalos QT prolongados, no administrar en bolo o inyección IM.

La tolerancia digestiva del resto de macrólidos es superior a la de la eritromicina. La administración de eritromicina a neonatos puede producir estenosis hipertrófica del píloro, que revierte al retirar la medicación. Se han descrito casos de pancreatitis con el empleo de eritromicina y se ha sugerido una posible relación con la producción de un espasmo del esfínter de Oddi.

Roxitromicina ha sido implicada también en algún caso de pancreatitis. La eritromicina administrada por vía Im es dolorosa y por vía iv puede producir flebitis. Debe perfundirse a través de una vena de gran calibre, lentamente (en 1 hora) y diluida (250 ml de solución salina).

Una complicación rara del uso de eritromicina es la hepatotoxicidad. Se observa en adultos, especialmente en la mujer embarazada y se manifiesta hacia la segunda semana de tratamiento en forma de hepatitis colostásica con fiebre, ictericia, dolor abdominal, náuseas, vómitos y a veces eosinofila. El cuadro cede al retirar el tratamiento, sin dejar lesiones residuales aparentes.

Se ha observado ototoxicidad en forma de sordera y tinnitus con el empleo de dosis altas de eritromicina, especialmente en la población anciana o con insuficiencia renal o hepática o con la administración concomitante de otros fármacos potencialmente ototóxicos. Se han descrito asimismo casos de ototoxicidad con el empleo de dosis altas de claritromicina y de azitromicina en el tratamiento de la infección por *M. avium* en pacientes con sida.¹⁶⁻²⁰

Se han descrito casos excepcionales de episodios de taquicardia ventricular polimórfica. El efecto puede potenciarse con la administración simultánea de antiarrítmicos de clase I (quinidina, procainamida, disopiramida), la terfenadina y el astemizol y con la hipomagnesemia y la hipopotasemia. Las reacciones de hipersensibilidad (exantema, fiebre, eosinofilia) y el desarrollo de candidiasis o de colitis por *C. difficile* son complicaciones raras aunque posibles como con cualquier otro grupo de antibióticos¹⁷

Eritromicina, azitromicina y espiramicina pueden emplearse durante el embarazo (se incluyen en la categoría B de la FDA). La claritromicina pertenece a la categoría C (fármacos que sólo está indicado emplear si los beneficios superan el riesgo).^{18 13}

16 21

II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante una enfermedad, el empleo de medicamentos en general, convierte al paciente y al médico en cómplices del tratamiento y del resultado. Son un equipo que trabajan paralelo por un mismo fin. Sin embargo, el líder, el guía y por supuesto el máximo responsable de la adecuada identificación de los medicamentos antibióticos y la salud del paciente, le corresponde al médico.

Desde el inicio de la terapéutica antimicrobiana el médico, al elegir un antibiótico se ha planteado una disyuntiva: utilizar un betalactámico u otro antibiótico diferente. Estas dos opciones se han establecido por diversas razones, primero se planteó esta alternativa en los casos de alergia a la penicilina, también cuando se requería una acción bactericida, ya que los otros antibióticos inicialmente descubiertos: tetraciclina y cloranfenicol eran bacteriostáticos. Posteriormente el grupo de los betalactámicos se ha venido ampliando extraordinariamente, al mismo tiempo que también se continúan estudiando diferentes grupos de antimicrobianos, en este sentido, nos interesamos en el tema de los macrólidos.

En la actualidad, sigue siendo válido este planteamiento ante un paciente con un proceso infeccioso. Esto nos ocupa del conocimiento de la penetración y actividad intracelular de los macrólidos como antimicrobianos, dato especialmente importante en el tratamiento de las infecciones por microorganismos capaces de sobrevivir y multiplicarse intracelularmente en las células fagocíticas.

Los macrólidos se acumulan significativamente alcanzando altas concentraciones intracelulares en células fagocíticas y no fagocíticas. Sin embargo existen algunos datos controvertidos sobre la actividad intracelular de algunos de ellos pues mientras algunos autores no encuentran una actividad significativa posiblemente debido al pH ácido del interior celular, otros defienden la actividad Bacteriostática por ejemplo, hacia *Staphylococcus aureus* y bactericida para *Haemophilus influenzae*.

El posible significado clínico de la penetración intracelular de los antimicrobianos ha de interpretarse con prudencia, pues aunque existen los que penetran bien y que son capaces de destruir las bacterias intracelulares, hay otros que no penetran y han demostrado clínicamente su eficacia resolviendo estas infecciones. Sin embargo hay situaciones clínicas en que pueden desempeñar un papel específico (bacteriostático o bactericida) en la resolución de determinados tipos de infecciones.

El uso racional de macrólidos, en dosis específicas para las determinadas enfermedades bacterianas, permiten combatir con mayor eficacia el agente causal y permiten también evitar la reincidencia y resistencia de la bacteria, impidiendo así, resultados benéficos o retardados para la salud del paciente.

Por tal motivo, es indispensable tener conocimiento del poder que nos brinda saber cómo sucede y lo que sucede durante la interacción del medicamento con el hospedero y el agente causal a dosis específicas para combatir la bacteria, de manera individual y personalizada, sin querer pretender burdamente que los resultados podrían no variar de una persona a otra.

El empleo de macrólidos adecuado y mayormente, oportuno en el tratamiento de enfermedades bacterianas, debe significar para el médico que prescribe un desafío que tendrá como objetivo principal no sólo el erradicar el patógeno responsable de la infección, sino tratar de evitar la aparición de resistencias.

En relación a lo anterior se plantea lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las indicaciones terapéuticas de los macrólidos, en relación a la bibliografía consultada?

III.- JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo, tiene como finalidad principal, la transmisión de información que permita al médico tratante integrar conocimientos empíricos y en efecto, científicos, en la prescripción de macrólidos, consiguiendo por lo tanto, una adecuada e importante aplicación terapéutica de éstos, en infecciones bacterianas.

Debido al amplio uso de los antimicrobianos macrólidos como bacteriostáticos y bactericidas según las dosis y sobre todo a su amplio espectro en organismos susceptibles es indispensable el conocimiento previo acerca de las indicaciones terapéuticas.

En general, los macrólidos presentan una elevada actividad frente a bacterias grampositivas: *Streptococcus*, aunque en la actualidad son frecuentes las resistencias entre *S. pneumoniae*, especialmente entre las cepas resistentes a penicilina, y *S. pyogenes*. La actividad frente a *Listeria monocytogenes* es elevada.

La mayoría de las bacterias gramnegativas presentan resistencia intrínseca a los macrólidos, con excepción de *Campylobacter jejuni*, *Moraxella catarrhalis* y *Neisseria spp.* La actividad frente a *Haemophilus influenzae* varía en el caso de la azitromicina y casi inexistente en eritromicina. La actividad frente a anaerobios es débil.

Todos presentan una actividad excelente frente a *Rickettsia*, *Coxiella*, *Bordetella*, *Helicobacter pylori* y *Treponema* y a bacterias intracelulares como *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Ureaplasma urealyticum*. Espiramicina, josamicina y azitromicina poseen una actividad superior a otros macrólidos frente a *Toxoplasma gondii*. Claritromicina y azitromicina son muy activas frente a *Mycobacterium avium* y otras micobacterias atípicas.

Se debe estar al tanto de las condiciones de los pacientes. Es el caso del uso de la eritromicina como alternativa en pacientes alérgicos a la penicilina, en condiciones

como actinomicosis, leptospirosis, listeriosis, otitis media, enfermedad inflamatoria pélvica, faringitis, etc. De igual manera, el uso de macrólidos como disyuntiva a la tetraciclina, restringida en mujeres embarazadas y niños.

Si un antibiótico no es eficaz frente a una bacteria, se dice que esta bacteria es resistente. La resistencia a los macrólidos puede ser de 2 formas: adquirida o intrínseca. El desarrollo de resistencias a los antibióticos es un problema clínico que supone restricciones en el tratamiento.

Los macrólidos no presentan problemas importantes de toxicidad. Sin embargo presentan reacciones adversas frecuentes dependientes de la dosis. Comienzan tras 10-20 días de tratamiento, con náuseas, vómitos y calambres abdominales. Posteriormente aparece dolor abdominal similar al de la colecistitis aguda acompañado de ictericia, fiebre, leucocitosis, eosinofilia e hipertransaminasemia. El efecto adverso más importante por su gravedad es la hepatitis colestásica descrita con todos los macrólidos. Con la suspensión del tratamiento se revierten todas las manifestaciones en días o semanas. Por este motivo es de gran interés conocer estas reacciones indeseables que claro podrían tener efectos adversos mayores a los beneficios.

El propósito del presente trabajo es determinar en relación a la bibliografía reciente de publicidad, las condiciones terapéuticas de los macrólidos.

IV. HIPÓTESIS

El presente trabajo de investigación es de tipo documental, por lo que no se plante hipótesis.

V.- Objetivos

General

Analizar los artículos de investigación sobre los usos clínicos de los fármacos

Específicos

1. Diferenciar según la bibliografía revisada las indicaciones y contraindicaciones de los fármacos macrólidos.
2. Determinar según el análisis de los artículos revisados los efectos secundarios de los fármacos macrólidos.
3. Proponer en relación con los artículos un algoritmo para el uso adecuado de los fármacos macrólidos
4. Determinar según las fuentes de información el mecanismo de acción de los fármacos macrólidos.
5. Proponer en relación con los artículos revisados aplicaciones terapéuticas.

VI. MÉTODO

Diseño Del Estudio:

El presente es un trabajo de investigación de tipo documental, cuya base es la integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes estudios de investigación publicados en revistas especializadas, el cual se llevara a cabo en 2 etapas:

En la primera se llevara a cabo la revisión de artículos sobre fármacos macrólidos de las siguientes revistas:

1. New England Journal of Medicine.
2. Lancet.
3. Farmacology.
4. Redalyc.

Una vez obtenidos los artículos se procederá a su lectura, concentrando la información relevante para esta investigación en tarjetas de trabajo previamente diseñadas en Microsoft Word Office, en las cuales se redactará la ficha bibliográfica del artículo de investigación, de acuerdo con la técnica de Vancouver, las fichas también contendrán un resumen de la información más relevante al tema de investigación.

En la segunda parte se procederá al cruce de investigación obtenida en las fichas de trabajo, que permita la redacción del documento final, así como el diseño del algoritmo propuesto.

VII.- UNIVERSO DE TRABAJO

Lo constituyen los artículos publicados sobre los usos clínicos de los macrólidos de las revistas: New England Journal of Medicine, Elsevier, Habanera ciencias médicas, Redalyc.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los artículos publicados en los últimos cinco años en las revistas antes mencionadas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Todos artículos publicados en los últimos cinco años en las revistas antes mencionados que no corresponden al tema de fármacos macrólidos.

LIMITES

De espacio : lo constituye la biblioteca de la facultad de medicina en donde se consultaran las siguientes direcciones de internet , a fin de acceder a las bases de datos.

- [*http://www.mdconsult.com](http://www.mdconsult.com)
- [*http://www.chrocane.com](http://www.chrocane.com)
- [*http://www.online.ca/medline](http://www.online.ca/medline)
- [*http://www.radalyc.com](http://www.radalyc.com)

VIII. Implicaciones Éticas.

Las implicaciones éticas son mínimas, ya que se trata de un trabajo de investigación documental, donde se respetarán los derechos de autor.

IX RESULTADOS

Se refieren las revistas consultadas así como su año de publicación. Revistas de donde se obtuvieron datos e información

REVISTAS PUBLICADAS	AÑO DE LA PUBLICACION					
	2008	2009	2010	2011	2012	TOTAL
ELSEVIER MYOMA	2	7	6	5	8	28
JOURNAL OF MEDICINE	2	1	-	2	4	9
REVISTA ARGENTINA MED	-	4	-	-	3	7
REDALYC	1	4	3	5	2	15
REVISTA COLOMBIANA DE MEDICINA	1	2	-	1	1	5
REVISTA HABANERA DE CIENCIAS MEDICAS	1	4	2	2	1	10
REVISTA MEDICA PERUANA	1	-	3	-	1	5
TOTAL	9	22	14	15	20	84

Se realizó la revisión bibliográfica de un total de **84** revistas de prestigio internacional, revistas cuyos artículos incluyeron la información de no más de cinco años de su publicación; por lo que se procedió a realizar el cruce de información obtenida de estas.

X.- DESARROLLO DEL TRABAJO

Capítulo I FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIBIÓTICOS

1.1 Introducción a los antibióticos

Los antibióticos, son drogas producidas por un microorganismo o producto de la elaboración química, que con ciertas características farmacológicas pueden inhibir el desarrollo o inducir la muerte de cierto agente infeccioso. Por tal motivo, los antibióticos (termino que en la actualidad ha perdido significado restrictivo y que explicaremos más adelante por qué) microbianos constituyen la base fundamental del tratamiento de las enfermedades infecciosas agudas, crónicas, severas o progresivas. Estas enfermedades “forman parte de uno de los problemas más frecuentes y causante de la mayor morbimortalidad en cualquier especialidad médica” ²⁵.

En cualquier circunstancia donde nuestro organismo se vea amenazado por un agente externo, que pudiese provocar un daño a nuestra integridad celular y por lo tanto a nuestra salud física, nuestros distintos sistemas (comenzando por el tegumentario y finalizando con el inmunológico) están en permanente lucha contra estos microorganismos.

Dicho así, se puede decir que existe una batalla constante entre nuestro organismo y los microorganismos invasores que nos rodean, siendo nuestra primera barrera defensiva la integridad de la piel y las mucosas; seguida entonces de la otra respuesta defensiva que es la reacción inmunológica.

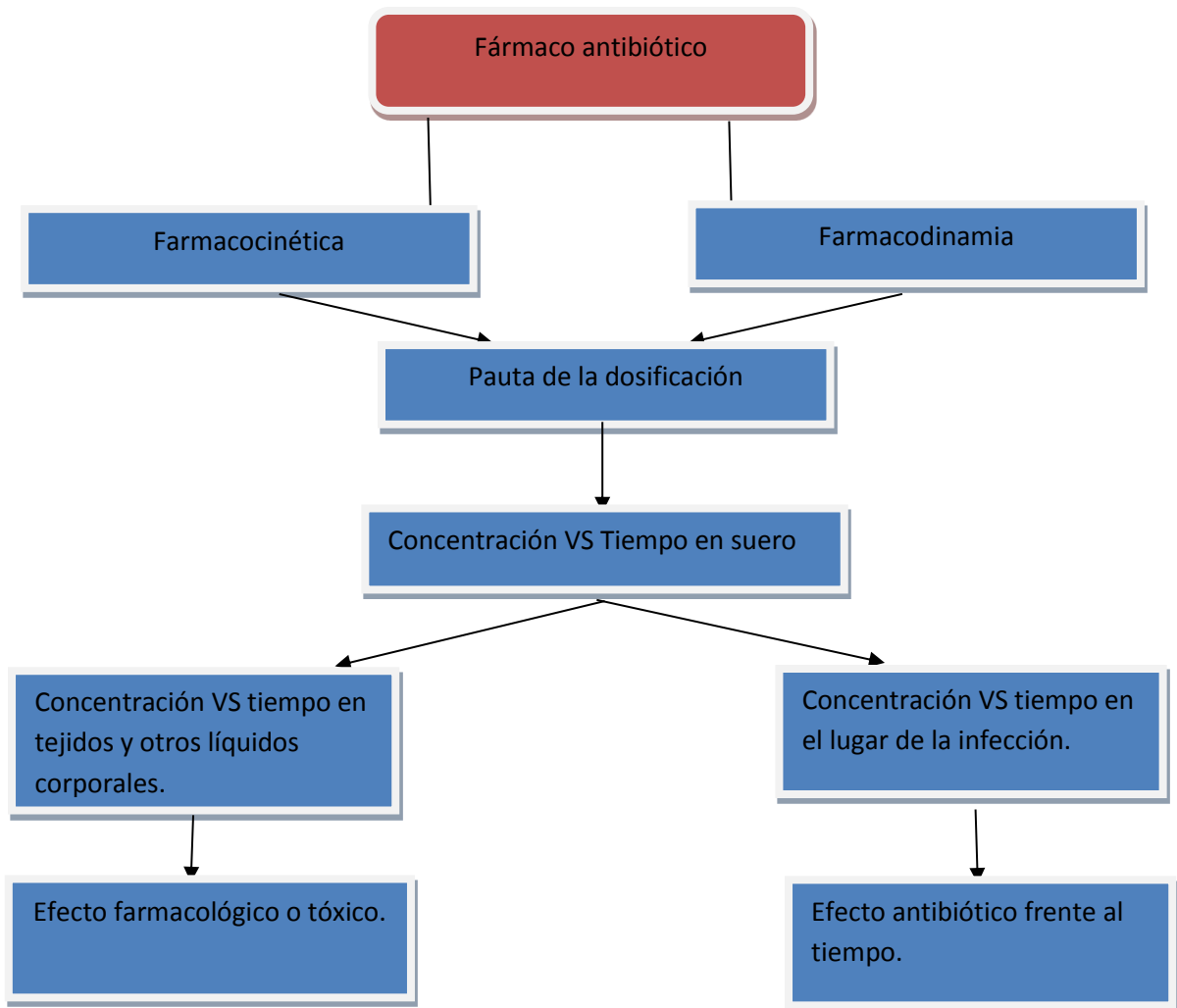
Ésta reacción del sistema inmunológico crea unidades de defensa guardando dicha información en la memoria inmunológica, para actuar con mayor efectividad a la próxima exposición con el agente. Sin embargo, es válido mencionar que este mecanismo no siempre es efectivo, por lo que se hace necesario ayudarlo con otras armas que auxilian a destruir al microorganismo invasor causante de diversas patologías.

En general estos se llaman antibióticos, término que aunque muy utilizado en la actualidad y como mencionamos anteriormente, carece de significado restrictivo. Autores como Mabel Valsecia han escrito que es un “término no preciso, ya que antibiótico significa antivida, por lo tanto la destrucción del huésped y el invasor”²⁵ Es por éste motivo que se les acuñe un término, para muchos, más apropiado denominarlos antimicrobianos, ya que actúan contra cualquier tipo de microbios como pueden ser: Bacterias, hongos y virus. Sin embargo, el termino antibiótico o antimicrobiano es válido en cualquiera de las circunstancias.

Cuando el germen se ha establecido dentro del organismo, se hace necesario introducir sustancias químicas, es decir, la aplicación adecuada, oportuna e individual de fármacos (de origen natural, sintéticos, semisintéticos) que lleguen a los diferentes compartimientos orgánicos, especialmente al sitio donde se aloja el agente y de esta manera destruyan al germen a través de mecanismos de acción especiales, procurando no alterar en forma importante nuestras células, evitando la toxicidad y efectos colaterales, debiendo destruirlo y evitar que se defienda creando mecanismos de defensa: resistencia.

El conocer la interacción farmacocinética-farmacodinámica de las drogas de elección y la relación existente entre germen-huésped-antibiótico es fundamental para comprender la fisiopatología de las enfermedades infecciosas y por lo tanto su oportuno y adecuado tratamiento.^{26 27}

La interacción farmacocinética-farmacodinámica es específica y relativamente particular con cada fármaco antibiótico donde:



Cutiño Rodríguez E, Hernández Cruz A. Citocromo P450: biomarcador de exposición terapéutico – toxicológico. Redalyc el Caribe. 2010. 39.²⁶

Cabe mencionar que la farmacocinética y la farmacodinamia son el punto en el tratamiento de elección de un fármaco. Es importante recordar que muchas terapias se tornan complicadas en circunstancias específicas; mencionaremos como ejemplo a las personas inmunodeprimidas, a pacientes con enfermedades recurrentes o con enfermedades crónicas; lo que hace que su manejo terapéutico sea complicado y delicado.

El antibiótico colabora con el sistema inmune para destruir al germen, sin embargo en ciertas circunstancias el antibiótico, si no se prescribe adecuadamente o tomando en cuenta circunstancias de gran importancia, puede producir toxicidad importante o severa, alterando en porcentaje componentes celulares. Cuando el antibiótico es el adecuado, el germen (que resulta sensible a éste) es destruido. Debemos evitar un mal empleo o el abuso terapéutico de antibióticos ya que el germen produce mecanismos de defensa, creando así resistencia hacia el fármaco.²⁷

La importancia de la selección apropiada de los antimicrobianos reside en el enfoque ético y práctico, en la historia clínica del paciente y las características de su patología (signos y síntomas). Estos datos, nos darán el camino hacia la selección adecuada de la terapia farmacológica antibiótica. La mayoría de las veces “es posible comenzar el tratamiento sin la identificación previa del germen, sin embargo el 40% necesita estudios complementarios para diagnosticar el agente causal de su enfermedad”²⁸. Las complicaciones residen en gran parte en pacientes que tienen enfermedades infecciosas de curso fatal, que no fueron o no son atendidos oportuna y adecuadamente.

1.2 Términos microbiología.

Se mencionan algunos términos de microbiología, que se consideran de vital importancia en el escrito que se presenta, debido al alcance que generan en el trayecto de esta revisión literaria.

A continuación brindaremos la definición de los conceptos que requieren mayor énfasis en la lectura de esta tesina.

BACTERICIDAS: estos producen la muerte de los microorganismos que son responsables del proceso infeccioso. Un efecto bactericida está producido por sustancias bactericidas.

Estos se dividen en:

- Acción tiempo dependiente, que destruyen las bacterias gram negativas solo cuando la concentración en el lugar de la infección es mayor a la cmi.
- acción concentración dependiente, eliminan la bacteria cuando sus concentraciones se encuentran muy por encima de la concentración mínima necesaria.

Los macrólidos pueden tener efecto bactericida, con una acción concentración dependiente, es decir, dosis mayores.

BACTERIOSTATICOS: estos inhiben el crecimiento bacteriano, aunque el microorganismo permanece viable, de forma que, al suspender el ATB, si el microorganismo no esta lo suficientemente débil para NO reproducirse de nuevo, puede recuperarse y volver a multiplicarse.

- Un bacteriostático, aunque no produce la muerte a una bacteria, la idea es que impida su reproducción; la bacteria envejece y muere sin dejar descendencia.
- Un efecto bacteriostático está producido por sustancias bacteriostáticas.

Los macrólidos entran dentro de los antibióticos bacteriostáticos.

Conocer el tipo de microorganismo es de vital importancia así como conocer su espectro de acción, la susceptibilidad que presenta o el mecanismo de defensa que creado (resistencia) ante cierto tipo de fármacos, para poder contrarrestarlos con el antibiótico específico y correcto, y así sea una acción bactericida.²⁹

Dicho antimicrobiano, se define como sustancias químicas que evitan o inhiben el crecimiento de uno o más microorganismos invasores del cuerpo humano, produciendo en otras palabras un efecto bactericida o bacteriostático respectivamente.

Muchas veces producen toxicidad sobre el organismo humano; en el caso de los macrólidos, conocemos que es muy baja su toxicidad; sin embargo también pudiera presentar efectos secundarios.

Los antibióticos pueden ser naturales (eritromicina), sintéticas o semisintéticas (claritromicina, azitromicina, roxitromicina, josamcina).

Los macrolidos presentan un efecto muy importante, denominado:

EFFECTO POSTANTIBIÓTICO. Este efecto se presenta cuando la inhibición del crecimiento bacteriano se mantiene durante un tiempo determinado después de la exposición al antibiotico.

Por supuesto que esto constituye la base para la administración de antibióticos de vida media corta con intervalos de 6, 8, 12 hrs, vida media de cada 8-12 hrs y vida media larga de hasta 24hrs.

La persistencia de la acción antibacteriana mantenida tras la exposición al antibiótico y una vez que éste ha terminado con su dosificación, parece que es mayor para los fármacos que inhiben la síntesis de proteínas (tal como lo hacen los macrólidos) que para los que inhiben la síntesis de la pared bacteriana.

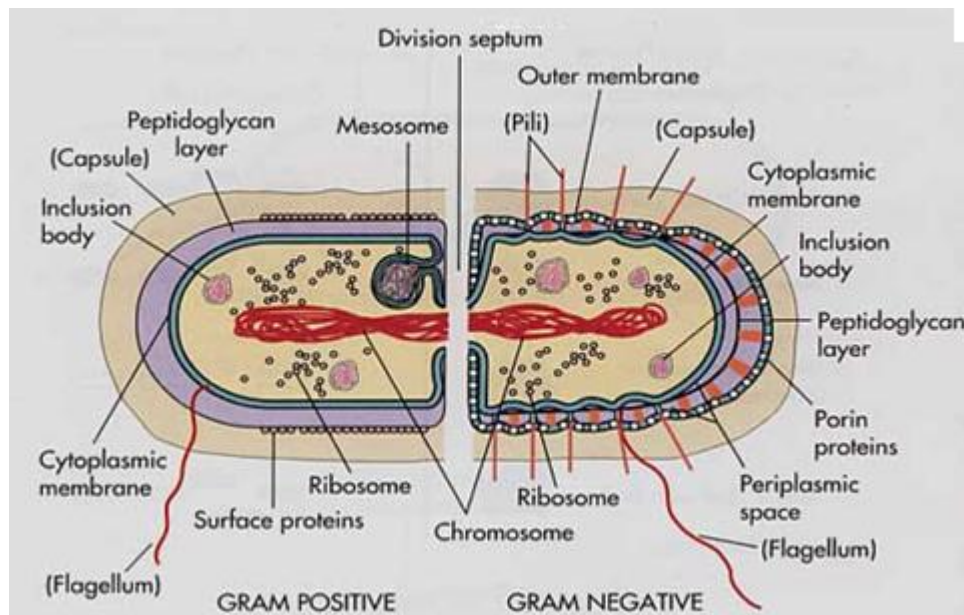
Es importante conocer y mencionar que la duración del efecto postantibiotico in vivo puede ser modificada por varios factores:

- Tamaño del inoculo
- pH
- Tiempo de exposición al antibiótico
- Concentración del antibiótico alcanzada en el sitio de infección.
- Medio en que se encuentra el Antibiótico, etc.

No está totalmente definido el mecanismo por el cual se produce el efecto postantibiotico, sin embargo se menciona, en este caso para la eritromicina, que “podria reflejar el tiempo requerido para que el fármaco se libere de su unión al ribosoma y difunda al espacio extracelular”^{25,26}. Para otros, por mencionar los beta-lactamicos que se unen a proteínas, de las cuales muchas son enzimas que intervienen en la síntesis de la pared, “el efecto postantibiotico podría reflejar el tiempo requerido para sintetizar nuevas enzimas”³⁰.

Los antibióticos atacaran a microorganismos específicos. Se pueden identificar como bacterias gram positivas, que son microorganismos que se tiñen con la tinción de Gram debido a sus características estructurales; los agentes Gram positivos son más pequeños que los Gram negativos, así mismo su pared celular contiene más del 60% de mucopéptidos y su cápsula es muy delgada, con un espesor aproximado de 15 a 20 milimicrones.

Por otro lado, las bacterias gram negativas, son microorganismos que no se tiñen con la tinción de Gram, estos agentes tambien tienen características específicas: tienen una pared celular muy gruesa que contiene gran cantidad de lipoproteínas y pocos mucopéptidos (10%) está cubierta por una membrana externa de lipopolisacáridos con múltiples poros.³¹



Fulopova D, Kovrack A, Kovacova R, Cupka P, Massany P. Effect of different macrolides antibiotics on various cell cultures in vitro: cell morphology and immunology system. Journal of Medicine, biotechnology and food sciences, 2012,11

“Tanto los microorganismos Gram positivos como los Gram negativos, pueden ser anaerobios, lo que significa que pueden desarrollarse en ausencia de oxígeno”^{30 32}

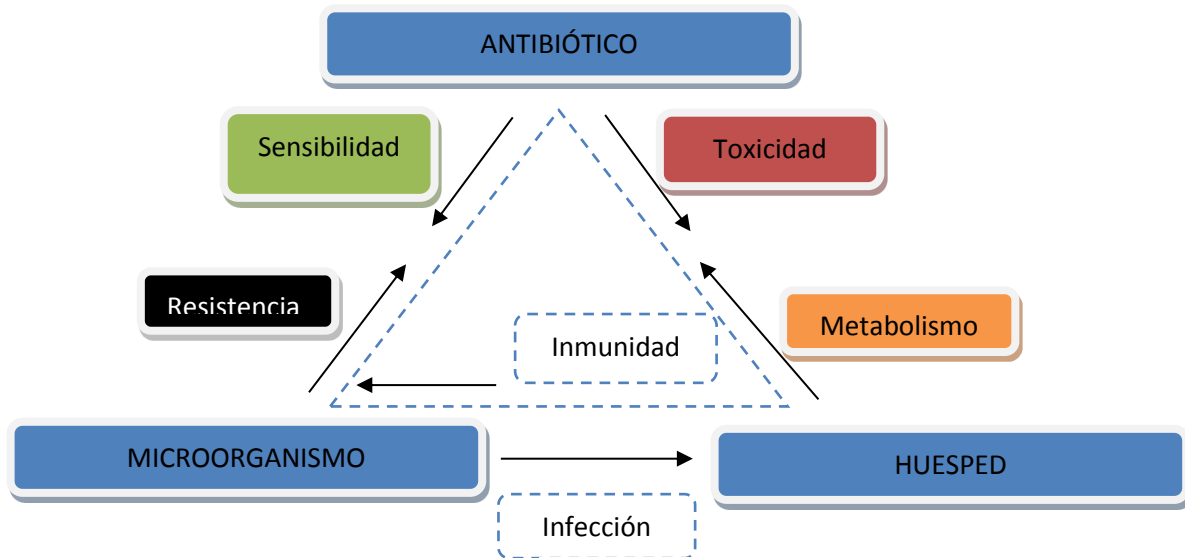
Dichos agentes, pueden hacer un mecanismo de defensa, llamado RESISTENCIA. Este mecanismo de defensa que crean los gérmenes es con la finalidad de evitar que los antibióticos o antimicrobianos los destruyan. La resistencia se produce no genéticamente (metabólicamente inactivos, sin estructura blanco) y genéticamente (mutación, plásmidos; tipo de resistencia que presentan los macrólidos y que se menciona más adelante).

La RESISTENCIA CRUZADA de un microorganismo, que es cuando se produce la resistencia del mismo microorganismo a diferentes grupos de antimicrobianos, pero que tienen un mismo mecanismo de acción o de unión.

La importancia de conocer la interacción farmacocinética y farmacodinamia del fármaco antibiótico, las características del germen y lógicamente del huésped, permiten avalar el empleo de la terapia medicamentosa y por ende lograr el beneficio de la buena evolución del paciente, sin embargo, hay ciertas patologías en las que el tratamiento se debe tomar con cautela y más dedicación, debido a los altos riesgos de resistencia quizá por el empleo de antibióticos anteriores sin éxito; a los efectos adversos que pudiese presentar un paciente con características como antecedentes de insuficiencia renal o hepática; o las interacciones que pudiese presentar un macrólido, si el paciente está consumiendo otro tipo de fármacos.

Se puede resumir la importancia de todos los factores en la interacción antibiótico-germe-huésped, en el siguiente esquema.

INTERACCION ANTIMICROBIANO-GERMEN-HUESPED



Gaynor M, Mankin S. Macrolide Antibiotics: Binding Site, Mechanism of Action, Resistance. Journal of medicine, 2008, 3.

1.3 Criterios para la selección apropiada de un antibiótico

Durante la selección de un fármaco, es indispensable tener un adecuado panorama en la patología a tratar y el ambiente en que se desarrolla, es decir, dentro y fuera del huésped.

Para esto es importante mencionar 4 factores, cada uno de ellos, menciona en breve las características precisas que derivarán en las generalidades a considerar y se mencionan mas adelante:

- 1.- Tener un diagnóstico clínico.
- 2.- Formular un diagnóstico causal.
- 3.- Identificar al germen (cultivo).
- 4.- Realizar un test de sensibilidad (en caso necesario se iniciará un tratamiento inmediato y posteriormente se continuara o se modificara según el resultado del cultivo o antibiograma).

1.3.1 Generalidades a considerar:

Las generalidades a considerar son puntos esenciales que no deben pasarse de largo durante el camino a la selección de un antibiótico.

Dichas generalidades permiten establecer criterios objetivos y claros, no redundantes que dan lugar a la aportación de datos meramente clínicos y que sin embargo, no son del todo específicos; por lo que se debe estar preparado para solicitar estudios de apoyo. Estos estudios de apoyo, son lo ideal ante un proceso de selección de antibiótico, de tal suerte que el microorganismo tendría un fármaco que lo atacara específicamente y sin demora. La desventaja es el tiempo en que, se demora, el alojamiento de resultados finales.

Es por esto que el inicio de tratamiento se torna, a criterio del médico, inmediato, y si no lo es, siempre debe tomarse en cuenta las generalidades que a continuación se mencionan y se describen:

1. Tipo de infección e identificación del agente causal: Signos y síntomas
2. Susceptibilidad o resistencia del agente causal
3. Factores del hospedero
4. Factores relacionados con el fármaco

1. TIPO DE INFECCIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL AGENTE CAUSAL:

Los antimicrobianos son agentes empleados para el tratamiento de enfermedades infecciosas agudas, crónicas, resistentes, persistentes o progresivas. El éxito del tratamiento depende originalmente de la precisión y por supuesto del tiempo oportuno con que se realice el DIAGNÓSTICO.

Para poder confirmar la presencia de alguna infección es importante buscar signos, tanto sistémicos como locales. Sin embargo es importante la precaución con signos como fiebre o disfunciones de órganos, ya que estas pueden ser producidas por patologías NO INFECCIOSAS o procesos inflamatorios, por lo tanto estas no deben considerarse específicas.

Los signos y síntomas que deben tomarse en cuenta para confirmar la presencia de una infección son:

TABLA 1 SIGNOS Y SINTOMAS UTILES PARA CONFIRMAR LA PRESENCIA DE INFECCIÓN	
Signo/Síntoma	Ejemplos
Sistémicos	Fiebre, cuenta de leucocitos elevada, incremento en el número de neutrófilos.
Locales	Eritema, pus, presencia de leucocitos en fluidos normalmente estériles (como orina en hombres)
Órganos-específico (útiles a pesar de no ser confirmatorios)	Dolor abdominal bajo del lado derecho (apendicitis)
Factores de predisposición	Cirugía, estado inmune.

Mendoza Patiño Nicandro, Farmacología Médica 2008, 1008 pgs 569-570

Determinado entonces el padecimiento infeccioso, se prosigue a la identificación del agente etiológico. Es presuntivo considerar algunos aspectos:

- Tipo de síntomas y duración.
- Huésped o lugar anatómico donde se aloja la infección respectivamente.
- Examinación física del paciente
- Historia clínica

Si se determina adecuadamente la terapia presuntiva, el resultado será favorable.

Sin embargo, mencionamos anteriormente la precaución en manifestaciones como la fiebre, pues aún cuando la infección se manifieste clínicamente, se debe poner énfasis en este aspecto, ya que el microorganismo casual puede NO ser identificado en base a criterios clínicos. De este modo el análisis de estas características muchas veces no es suficiente para determinar el agente etiológico, por lo tanto la determinación específica del

microorganismo causal de una infección es de suma importancia en todos los casos y puede ser crucial en otros.

Cuando estamos frente una situación de este tipo, se recurre al análisis de laboratorio. "En el caso de infecciones bacterianas, debe realizarse una tinción Gram, que si bien no identifica específicamente el agente causal, es muy útil para guiar la terapia presuntiva"³¹. Otro tipo de pruebas, son los cultivos, que tienen 2 objetivos:

1. La expansión del microorganismo para pruebas posteriores
2. Estudiar la capacidad de metabolizar determinados compuestos, utilizando medios de cultivo semi-selectivos, selectivos que evalúan una actividad bioquímica particular.

Las ventajas de usar cultivos, es:

1. La identificación específica del microorganismo. Donde incluso se puede diferenciar entre cepas de una misma especie.
2. Sensibilidad.
3. Costo.

La única desventaja, es el tiempo que se requiere para obtener los resultados.

2. SUSCEPTIBILIDAD O RESISTENCIA DEL AGENTE CAUSAL

Es de suma importancia determinar la susceptibilidad del agente causal y que sea conocido o presuntivo, debido a que distintos microorganismos son sensibles a diferentes fármacos y otros por supuesto que no lo son y se manifiestan resistentes a éstos. De este modo, dependiendo del agente etiológico, convierte a un fármaco en ideal o no idóneo en el tratamiento contra el microorganismo.

Cuando un paciente con determinado diagnóstico infeccioso no puede recibir como tratamiento el fármaco de elección por diversas circunstancias, ya sea por resistencia o Alérgia a el, siempre existen otros fármacos de segunda elección o alternativa farmacológica que intentan del mismo modo, contrarrestar los daños atacando al agente etiológico.

La Organización Mundial de la Salud anunció que la resistencia humana a los antibióticos está provocando que los medicamentos disponibles actualmente en el mundo sean inútiles. "Una era postantibióticos significa, en efecto, el fin de la medicina moderna como la conocemos"²⁷ expresó la directora de la OMS Margaret Chan y los más afectados serían los países en desarrollo -los principales afectados por enfermedades infecciosas- donde las circunstancias y las prácticas están creando enormes desafíos.

"Muchos países están incapacitados por la falta de infraestructura, incluidos laboratorios, diagnósticos, confirmación de calidad, capacidad de regulación, monitoreo y control sobre cómo se obtienen y utilizan los antibióticos" dijo Chan³²

Sin embargo, si la elección alternativa es debida a una resistencia al fármaco anterior, es esencialmente práctico conocer lo delicado de dicho tema. Es de sumo valor recordar, que en la década pasada se observó un incremento alarmante en la resistencia bacteriana, habitualmente bacterias multirresistentes, no solo en infecciones nosocomiales, sino

también en las adquiridas en la comunidad. Lo que dio lugar al difícil tratamiento de ataque en patologías específicas y en cierto grado la complicación de las mismas.

Datos sobresalientes en publicaciones recientes, informan que “dentro de las infecciones intrahospitalarias, el 60 al 90 % de las infecciones por *Staphylococcus coagulans* negativos, son causadas por gérmenes meticilino resistentes. El 5 al 40 % de las infecciones por *S. aureus* son causadas por SAMR. El enterococo es uno de los patógenos prevalentes en infecciones nosocomiales con un resistencia a vancomicina calculada alrededor del 20%. Tanto la *Pseudomonas aeruginosa*, el *Acinetobacter* multirresistente y *Klebsiella* con beta lactamasas de amplio espectro”²⁸ que únicamente señalan el hecho frecuente en que las infecciones intrahospitalarias probablemente estén relacionadas con el uso indiscriminado de fármacos.

“Dentro de las infecciones adquiridas en la comunidad, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella* spp y *Shigella* spp, son gérmenes con aumento de resistencia. Neumococo resistente a penicilina, *H. influenzae* y *Branhamella* resistentes a ampicilina son otro ejemplo de la emergencia de cepas resistentes”.³³

Los factores de riesgo por los que se presenta resistencia antimicrobiana, son por el uso inapropiado de los antibióticos. Este uso inapropiado hace referencia al exceso durante periodos de tiempo mayores a los requeridos, uso descomunal de los nuevos antibióticos o uso indiscriminado en las dosis.

Así mismo, no solo son los factores externos, existen también las características microbiológicas bacterianas, como la capacidad de intercambio de material genético y mutación; reservorios, la resistencia intrínseca, y la habilidad de algunos patógenos de sobrevivir en superficies inanimadas han provocado la resistencia a drogas que intentan atacar a dichos microorganismos. Otros aspectos, como los aspectos ambientales, mencionamos por ejemplo las instituciones geriátricas y hogares de todo tipo, la malnutrición, los malos hábitos higiénico dietéticos, los aspectos conductuales (ADEV, promiscuidad sexual, etc), han dado lugar al debilitamiento del sistema de salud y de la infraestructura en salud. Lo que ha conducido a la existencia de enfermedades de difícil trato por el retardo de su aparición o la demora en la manifestación de sus signos y síntomas.

Otros factores que contribuyen a la resistencia del microorganismo, es a nivel internacional; los viajes internacionales y la elocución de agentes resistentes a cierto medio, dan lugar al difícil manejo de estos; así mismo los pacientes bajo tratamientos inmunosupresores; múltiples procedimientos invasivos y el alojamiento de microorganismo extraños, es decir, sin identificación por la rápida mutación que presentan, ha dado lugar a la deficiencia en la pronta recuperación del paciente o a la dificultad de su tratamiento.

Actualmente se está reevaluando el menor tiempo de uso de antibióticos para cada patología con igual eficacia. Esto permitirá ventajas importantes, como la especificidad de fármaco por microorganismo, tiempo de dosis adecuada y oportuna. La desventaja es el tiempo de identificación del germen, lo que da lugar a una espera de respuesta del paciente y puede permitir la automedicación o el empleo de otros antibióticos, que es un factor importante por el cual también se padece la resistencia antimicrobiana.

El empleo de fármacos en determinados gérmenes de manera empírica ha permitido el avance en la evolución de salud del paciente y su recuperación, sin embargo, en otros casos los índices marcan un alto número de pacientes que presentan resistencia o alergia

a algunos fármacos porque el representante sanitario no realizó un buen diagnóstico, no indicó un tratamiento eficaz o no mantuvo una dosificación adecuada. Todos estos son factores de interés, por el riesgo y el peligro que presentan a la población, incluyéndonos a los representantes de salud, ya que para nosotros existe más confianza en la administración de fármacos, consumiendo uno y otro y otro para nosotros mismos; esto es una situación que representa un alarmante grito de conciencia y por lo tanto, que solicitan pronta atención en el área de la salud.³⁴

¿Cuál es la importancia de la resistencia bacteriana frente a los antibióticos?

Dicho en el apartado de “términos microbiología” donde mencionamos el término “resistencia” y la importancia de él, conocemos que la resistencia a los antibióticos se ha convertido en un grave y delicado problema de salud pública que nos concierne a todos. Es difícil reconocer que entre más adelantos tecnológicos a la salud, hay menos antibióticos eficaces disponibles y más resistencias bacterianas a los mismos. Una causa importante es el mal uso de los antibióticos, especialmente en la comunidad.

Es aconsejable la actuación crítica, consciente y selectiva en la prescripción y el surtido de medicamentos antibióticos por parte de los centros de salud. Seguir las recomendaciones de las guías y los protocolos clínicos, nos brinda una efectiva herramienta. Así mismo es indispensable la educación poblacional por parte de los profesionales sanitarios hacia la no automedicación. Con esto colaboramos en la disminución del grave problema de la resistencia antimicrobiana, aunque se añaden también las reacciones adversas, las interacciones farmacológicas y por supuesto el sistema de gasto del sistema de salud.³⁴

3. FACTORES DEL HOSPEDERO

Los factores del huésped son de suma importancia. Es ideal la implementación de un adecuado proceso que permita vigilar detalladamente la apropiada prescripción de un antibacteriano; señalando los representantes tenemos:

EDAD:

“Los cambios fisiológicos que ocurren con la edad, pueden alterar el comportamiento farmacocinético del antimicrobiano”³⁵. Es de suma importancia conocer la edad del paciente, particularmente cuando se administran fármacos dosis-dependiente, conociendo que la farmacocinética es distinta en pediátricos y en adultos.

PRESENCIA DE ENFERMEDADES CONCURRENTES:

Principalmente hablamos de:

- Las principales vías de eliminación: renal y hepática: insuficiencias.
- Pacientes inmunodeprimidos: Enfermedades oportunistas.

EMBARAZO:

Durante el primer trimestre de embarazo, los cuidados en la administración de medicamentos que atraviesan barrera placentaria y que son potencialmente en mayor o menor medida teratógenos, es de suma importancia y delicadeza. Este especial cuidado en la administración de antimicrobianos durante el embarazo y periodo post-parto, permite evitar consecuencias fatales a corto o largo plazo, tanto a la madre como al feto.

¿Cuál es la importancia de la administración de fármacos en neonatos? Este ejemplo, implica que la inmadurez hepática no permite la existencia de todas las enzimas responsables del metabolismo de fármacos, por lo tanto, los fármacos administrados de forma directa o que pasen la leche materna tienen distinta farmacocinética en niños y adultos. Lo que puede producir intoxicación o algunos efectos adversos.

Puede ser necesaria la modificación de dosis para pacientes embarazadas, ya que en el embarazo hay cambios a nivel renal, hepático y hemático:

- Aumenta filtración glomerular
- Aumenta el metabolismo hepático y
- Aumenta el volumen sanguíneo.

Por estas razones, es de suma importancia la aplicación PERSONALIZADA e INDIVIDUAL de la terapia antimicrobiana durante el embarazo, pues en el periodo perinatal inmediato la concentración plasmática del antimicrobiano REDUCE hasta 50%.

4. FACTORES RELACIONADOS CON EL FÁRMACO

Posteriormente analizados los datos anteriores, es decir, cuando se ha determinado el agente etiológico de la infección y considerados los factores del hospedero, entonces se da lugar a la selección del fármaco antimicrobiano más conveniente conociendo sus factores farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados (como hemos observado anteriormente, la relación con ambas es vital).

Del mismo modo, es de suma importancia que se conozca la información acerca del espectro de actividad, concentración mínima requerida para producir su efecto y mecanismo de acción del fármaco: bactericida o bacteriostático.

“Prácticamente todos los antibacterianos son BACTERIOSTÁTICOS a determinadas concentraciones”^{28 23 29}. Sin embargo, el efecto bactericida está presente a concentraciones suficientes. Por lo tanto, los fármacos antibacterianos deben ser potencialmente capaces de producir un efecto bactericida o bacteriostático, dependiendo lógicamente del agente causal, y demás factores que hemos mencionado con anterioridad.

Un factor significativo a considerarse en el empleo de la terapia antibacteriana, es la presencia de las interacciones metabólicas, especialmente en el citocromo P450, de la que se hablará más adelante.

Por lo tanto, los factores relacionados con el paciente, que deben considerarse antes de aplicar la terapia antibiótica son:

- Antecedentes de alergia
- Función renal y hepática,
- Susceptibilidad a las infecciones (como el estado de inmunodepresión),
- Capacidad de tolerar la medicación por vía oral,
- Gravedad de la enfermedad,
- Etnia,
- Edad del paciente,
- Ingesta de otros medicamentos y,
- Si es una mujer, si está embarazada, la lactancia o la toma de anticonceptivos orales.

Vistos los datos anteriores, la duración del tratamiento, la posología y la vía de administración dependen del foco, tipo y gravedad de la infección y de la respuesta evolución del paciente.³⁶

1.4 Errores comunes que se cometen en el empleo de antibióticos

Los errores más comunes en el empleo de antibióticos, suelen deberse a un mal diagnóstico del agente etiológico, al inicio inoportuno de tratamiento, y factores relacionados a las dosis que implica también la automedicación:

Según datos bibliográficos, “las causas de complicaciones o efectos adversos, el diagnóstico y tratamiento inoportunos, la ausencia de una adecuada dosis y la automedicación”,^{29 30 32} se ven involucradas en los 8 principales errores en los que se infringe la administración de antibióticos:

- 1.- Empleo en procesos infecciosos sin diagnóstico previo del germen responsable.
- 2.- Iniciación tardía del tratamiento en procesos de gravedad.
- 3.- Elección inadecuada de: la vía, dosis y tiempo de administración del medicamento.
- 4.- Asociación inadecuada de los antimicrobianos.
- 5.- Empleo de dosis inútilmente altas, que favorecen las reacciones adversas.
- 6.- Omisión de medidas terapéuticas coadyuvantes como desequilibrios hidroelectrolíticos, oxigenación, drenajes de abscesos, etc.
- 7.- Prescripción de antimicrobianos de los que se ignoran sus características farmacológicas y su espectro de acción.
- 8.- La automedicación que aumenta el costo, la aparición de reacciones adversas y de resistencia.

1.5 Ventajas y desventajas de la asociación de antimicrobianos

La asociación de antimicrobianos tiene ventajas importantes como lo mencionamos a continuación:

- 1.- Ampliar el espectro antimicrobiano.
- 2.- Aumentar la potencia antimicrobiana.
- 3.- Tratar las infecciones microbianas mixtas.
- 4.- Tratar infecciones severas de etiología desconocida
- 5.- Retardar la aparición de resistencia.
- 6.- Disminuir la toxicidad.

Del mismo modo, existen desventajas debido a la asociación indebida de antimicrobianos, estas desventajas se enumeran a continuación:

- 1.- Producir superinfección
- 2.- Producir antagonismo
- 3.- Desencadenar reacciones adversas
- 4.- Aumentar los costos innecesariamente

Por estas razones es importante conocer el beneficio de la adecuada asociación antimicrobiana, ya que las ventajas que nos presentan ayudan a mantener en buen estado al paciente evitándole por lo tanto, las desventajas.

Se debe mantener, por lo tanto, datos que verifiquen y que indiquen la emergencia en la necesidad de cambios en algunas políticas de antibióticos, sobre todo en la asociación indebida de antimicrobianos que va en relación a las interacciones farmacológicas, que si no son empleadas adecuadamente, producirán in crescendo desventajas en la población, y gastos innecesarios tanto a los pacientes y en el sector salud.^{37 31 43}

1.6 Selección de fármaco antibiótico idóneo

Como ya se mencionó anteriormente, antes de elegir un antibacteriano, el médico tratante debe tener en cuenta dos factores: el paciente y el microorganismo causal conocido o probable.

Haciendo recuento, los factores relacionados con el paciente que deben considerarse, son los antecedentes de alergia, la función renal y hepática, la susceptibilidad a las infecciones, la capacidad de tolerar la medicación por vía oral, la gravedad de la enfermedad, la etnia, la edad, la toma de otros medicamentos y si es una paciente embarazada, si se encuentra en un periodo de lactancia o si toma anticonceptivos orales, el microorganismo conocido o sospechoso y la sensibilidad antibacteriana ayudan, junto con los demás factores citados, a elegir uno o más antibacterianos, ya que la decisión final depende de las propiedades microbiológicas, farmacológicas y toxicológicas del microorganismo a vencer.³⁰

1.7 Políticas antibióticas

Tienen como finalidad el uso adecuado de antibióticos: fármaco adecuado en dosis adecuadas para el paciente adecuado en la patología adecuada por el tiempo adecuado.³⁷
^{31 34}

Las políticas locales también suelen limitar el uso de los antibacterianos, con el objetivo de conseguir un coste razonable junto con una cobertura adecuada y reducir la aparición de microorganismos resistentes. Cada política contiene una serie de fármacos de uso general y permite la administración de otros previo consejo del microbiólogo o del médico especialista en enfermedades infecciosas.

Se debe considerar especial atención para hacer conocimiento de dichas políticas de manera periodica, en las instituciones de servicios de salud, donde se hace meritorio tener comités de farmacia y terapéutica eficaces que permitan la supervisión del uso de antimicrobianos. Dichos comités entonces formularían y actualizarían periódicamente directrices para el tratamiento y profilaxis con antibióticos. “Estas políticas antimicrobianas

por supuesto deberían estar de común acuerdo con directrices distritales así como los requisitos locales de susceptibilidad antimicrobiana de la comunidad”^{38 37 41}.

“Los datos en las políticas antibióticas deben ser realistas y objetivos, en base a las necesidades de la práctica clínica en las que intervengan los prescriptores, teniendo seguimiento de observancia y capacidad de retroalimentación (adherencia), así como la consciencia en el empleo de dicho antibiótico”^{38, 33 39}.

Al hablar de restricción antibiótica, dichas políticas se deben basar en patrones locales de susceptibilidad antimicrobiana, limitando el uso de antibióticos potenciales inductores de resistencia, así mismo debe velar por el proceso de adquisición oportuna y adecuada de insumos necesarios. Es conveniente validar y aplicar métodos rápidos para la detección de alerta en pacientes de alto riesgo que ingresan a las unidades. En fin, el uso de antibióticos debe afirmar la consciencia de la prescripción antibiótica, que tiene implicación de un diagnóstico clínico y un estudio microbiológico claro, a pesar de que existan pocas situaciones en las que el uso de los antibióticos sea imperativo e inmediato.³⁹

1.8 Antes de empezar el tratamiento

Antes de empezar hay que considerar estos preceptos:

- Las infecciones víricas no deben tratarse con antibacterianos. No obstante, los antibacterianos ayudan a veces a controlar las sobreinfecciones bacterianas (p. ej., gingivitis ulcerativa necrosante aguda secundaria a herpes simple).
- Se deben tomar muestras para la realización de un cultivo y un antibiograma; la prescripción «a ciegas» de los antibacterianos ante una febrícula de origen desconocido por ejemplo, suele aumentar las dificultades diagnósticas.
- El conocimiento de los microorganismos prevalentes y de su sensibilidad actual ayuda mucho a elegir un antibacteriano antes de obtener la confirmación bacteriológica.
- La dosis de un antibacteriano siempre varía y va personalizada e individualizada, de acuerdo con una serie de factores que ya mencionamos anteriormente.

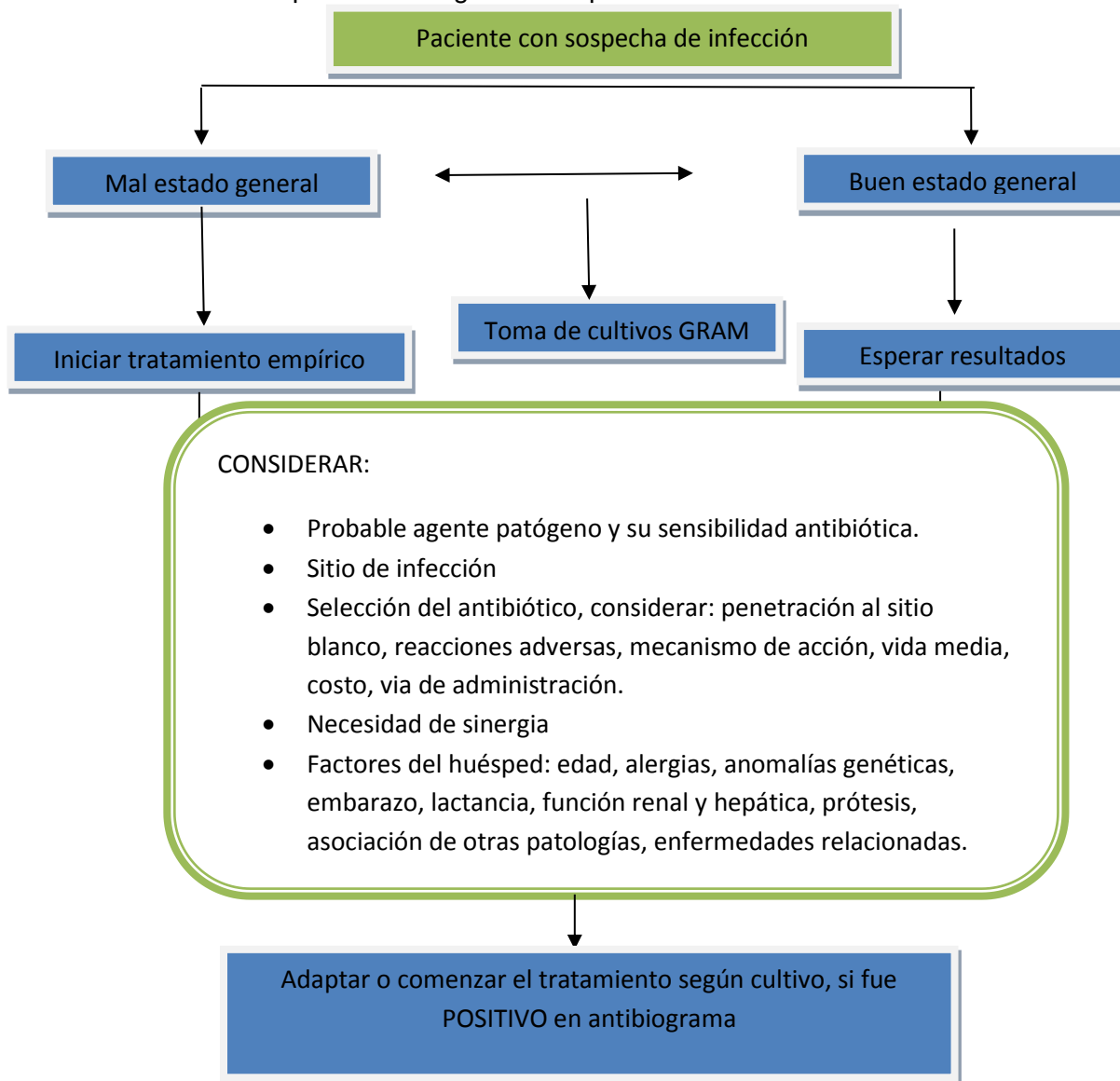
La prescripción de la denominada dosis «estándar» frente a infecciones graves puede ser contraproducente, y por lo tanto ir seguida del fracaso terapéutico o incluso de la muerte del paciente; por eso, hay que prescribir la dosis idónea para cada estado y cada patología, es decir, personificar e individualizar el tratamiento.

Una dosis insuficiente aumenta también la probabilidad de resistencias antibacterianas. Por otro lado, conviene evitar las dosis excesivas de los antibacterianos con un margen terapéutico estrecho entre la dosis tóxica y la terapéutica y, a veces, hay que vigilar la concentración plasmática del fármaco. La dosis adecuada, hace que el tratamiento sea tan eficaz y productivo como rápido y no da lugar a factores que no buscamos.

- La vía de administración del antibacteriano depende a menudo de la gravedad de la infección. Las infecciones potencialmente mortales requieren tratamiento por vía intravenosa. En la medida de lo posible, hay que evitar inyecciones intramusculares dolorosas en niños, siempre y cuando no sea requerida y no sea tan necesaria.⁴⁰

Se sugiere no prolongar indebidamente los ciclos porque, aparte de las consideraciones económicas, fomentan la resistencia y, en ocasiones, los efectos adversos. No obstante, algunas infecciones como la tuberculosis o la osteomielitis crónica requieren un tratamiento prolongado. A la inversa, la administración de una dosis única de un antibacteriano puede curar infecciones urinarias no complicadas o ser insuficiente en otros casos.^{41 34 40}

Teniendo en cuenta los factores antes mencionados, se puede entonces, resumir la información de este capítulo en el siguiente esquema:



Jiménez Douglas P, Remando Patiño JC. Determinantes de la prescripción de antibióticos en atención primaria. Elsevier España, 2012, 34.

“De manera general, mencionaremos que el uso racional de medicamentos requiere que los pacientes reciban medicamentos apropiados a sus necesidades clínicas, en dosis que cumplan sus requisitos individuales, por un periodo de tiempo adecuado, y al menor costo para ellos y para la comunidad”^{41 36}

CAPÍTULO II. INTRODUCCIÓN A MACRÓLIDOS

2.1 Definición de Macrólidos y generalidades

Los MACRÓLIDOS, son un grupo de antibióticos naturales, sintéticos o semisintéticos. Estos son derivados de productos metabólicos de la cepa de *Streptomyces erithreus*, de la que se obtuvo la Eritromicina en 1952, siendo esta, antibiótico tipo del grupo.

GENERALIDADES:

- Ocupan un lugar destacado en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias intracelulares.
- Tienen un común denominador: un anillo lactónico o de lactosa macrocíclico, unido por un enlace glucosídico a diversos desoxiazúcares aminados.
- Según su número de átomos de carbono presentes en el anillo lactónico: 14, 15, 16 átomos.

ERITROMICINA, CLARITROMICINA, ROXITROMICINA, OLEANDOMICINA: 14 átomos
AZITROMICINA: 15 átomos
ESPIRAMICINA, JOSAMICINA, MIDECAMICINA: 16 átomos.

Sus características principales (propiedades químicas):

- Aspecto cristalino blanco
- Tienen baja toxicidad, sin embargo pueden presentar efectos secundarios
- Son bases débiles y ligeramente solubles en agua.
- Dan lugar a mejor acción en medios alcalinos, especialmente en bacterias gram negativas.
- Pueden comportarse como bacteriostáticos o bactericidas tiempo dependientes según su concentración en el medio, el microorganismo, la densidad de la población bacteriana.
- “Presentan un EFECTO POST ANTIBIÓTICO prolongado: actividad que persiste después de que las concentraciones han caído por debajo de la Concentración Mínima Inhibitoria.”³¹ Este efecto es muy importante por su capacidad de concentrarse en el citoplasma de neutrófilos y macrófagos.
- Mas activos al pH alcalino
- Actúan sobre la subunidad 50 S ribosomal, inhibiendo la translocación en la síntesis proteica, mediante la inhibición de la elongación.
- Poseen acción sobre isoenzimas hepáticas del citocromo P450 de manera específica CYP 1A2 y CYP3A4.

2.2. FARMACOCINÉTICA DE LOS MACRÓLIDOS

La FARMACOCINETICA en farmacología, es un término empleado para referirse al estudio del comportamiento de los fármacos en un organismo vivo. Desde su administración, hasta su eliminación.

2.2.1 Absorción

- La absorción de los distintos macrólidos depende de la vía de administración de la droga. Aunque la mayoría de los macrólidos es administrado via Oral.
- Una vez se absorbe pasa a la sangre en donde alcanza nivel pico que depende entre otros factores de la dosis, la velocidad de infusión, la absorción en el sitio de administración y el volumen de distribución de la droga.
- Vía oral: Porción inferior y superior del intestino delgado, duodeno y yeyuno. (Intestinal / Digestiva).

2.2.2 Distribución

- Se difunden a través de membrana por su carácter lipofílico y PROBABLEMENTE por la existencia de transporte activo dependiente del CALCIO.
- La distribución en órganos, depende del macrólido, azitromicina por ejemplo, se distribuye alcanzando altas concentraciones en tejido pulmonar, genital y tejido linfático. La eritromicina tiene una buena difusión en oído medio, escasa concentración en líquido sinovial y LCR.

2.2.3 Biotransformación (metabolismo)

- Con excepción de azitromicina, todos los macrólidos se metabolizan en HÍGADO (sistema enzimático del citocromo P450) y sufren efecto de primer paso que puede disminuir significativamente su biodisponibilidad.

2.2.4 Eliminación

- Por orina, excepto claritromicina que sólo elimina del 10-15%, el resto se elimina por vía biliar.
- por vía biliar en forma de metabolitos y producto activo.
- escasamente por hemodiálisis y diálisis peritoneal

A continuación se presenta una tabla donde se da a conocer la farmacocinética de los macrólidos según sus características:

Antibiótico	Concentración max (mg)	T´ max (hrs)	Semivida (hrs)	Dosis (mg)	Unión a proteínas (%)	Eliminación renal
Anillo lactónico 14 átomos						
ERITROMICINA						
Estolato	4,2	2-4	1,9-2,1	500 VO	65-90	7,5
Lactobionato	9,9	-	-	500 VI	-	-
Oleandomicina	0,8	-	1	500VO	-	-
Roxitromicina	6,6-7,9	2,4	13	150VO	73-96	50
Claritromicina	0,7-1,9	1-2	3-4	500VO	42-70	12-14
17-OH Claritromicin	0,6-0,8	2	4-7	-	-	36
Diritromicina	0,48	4-4,45	30-44	500VO	19	1,2-2,9
Anillo lactónico 15 átomos						
AZITROMICINA	0,62	2,5	40	500VO	40	6-15
Anillo lactónico 16 átomos						

ESPIRAMICINA	7,8 2,5	- -	2 5,16	2-3g/d VO 500VI	30 -	<10 -
JOSAMICINA	0,6-2,5	1	1,5-2	500VO	15	<20
DIACETILMIDECAMICINA	1,8	1	2	1000VO	-	<10

2.2. 5 Concentración de macrólidos

- Concentración intracelular (en citoplasma celular superior a la sérica) elevada y persistente ya que durante más de 7 días después de última dosis; hay concentración sérica simultánea indetectable. (efecto post antibiótico)
- mayor parte del antibiótico se acumula en fagolisosomas por carácter ácido de estas organelas.

2.2.6 Efectos adversos

Efectos secundarios más frecuentes y en especial por eritromicina:

- Molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómito) por actividad procinética de la misma eritromicina y en especial de sus metabolitos formados en medio ácido estomacal.

Los más temidos son:

- HEPATOTOXICIDAD (poco frecuente)
 - Aparecen después de 10 a 20 días de tratamiento.
 - Comienzan con náuseas, vómitos y dolor abdominal, posterior ictericia con alteración de pruebas de exploración funcional hepática.
 - Hepatitis colestásica donde histológicamente hay estasis biliar, infiltración periportal y necrosis hepática.
- OTOTOXICIDAD (poco frecuente)
 - En relación con el uso endovenoso
 - Relacionado con dosis elevadas
 - Uso de macrólidos en insuficiencia renal o hepática
 - Sordera reversible
 - Vértigos
 - Acúfenos
- GASTROINTESTINALES
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Diarreas (estimula motilidad Gastrointestinal actuando en receptores de motilina)
 - Malestar epigástrico
 - Colitis membranosa.

Importante: Estas manifestaciones desaparecen suprimido el fármaco

- OTROS
 - Flebitis
 - Superinfección
 - Reacciones alérgicas: erupciones cutáneas

- Elevación de transaminasas, colestasis intrahepática: producida sobre todo por ESTOLATO de eritromicina por vía Intravenosa.
- Prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares
- Interacciones medicamentosas⁴²

2.2.7 Interacciones farmacológicas de los macrólidos

- La administración simultánea de dos o más fármacos puede dar lugar a efectos independientes de éstos o a interacciones medicamentosas.
- La interacción, a su vez, comprende la potenciación o, por el contrario, el antagonismo de los efectos de un fármaco por otro u ocasionalmente otro tipo de efectos.

Las interacciones medicamentosas adversas deberían notificarse al Centro regional de farmacovigilancia correspondiente como cualquier otra reacción adversa a los medicamentos.

Las interacciones farmacológicas pueden ser de tipo farmacodinámico o farmacocinético.

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS:

“Se trata de interacciones entre fármacos con efectos farmacológicos o secundarios parecidos o antagónicos”⁴³. Estas interacciones pueden obedecer a la competencia por los sitios receptores o entablarse entre fármacos que actúan sobre el mismo sistema fisiológico.

Normalmente se predicen a partir del conocimiento farmacológico de los principios activos que interaccionan; en general, las que ocurren con un fármaco determinado suelen acaecer con los fármacos relacionados. “La mayoría de los pacientes que reciben los fármacos causantes de estas interacciones las presenta en mayor o menor medida”⁴⁴.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS:

Se producen cuando un fármaco modifica la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción de otro, aumentando o reduciendo la cantidad de fármaco disponible para producir sus efectos.

No se puede suponer que las interacciones farmacocinéticas que ocurren con un fármaco se repitan con los fármacos relacionados, a menos que las propiedades farmacocinéticas se asemejen. Las interacciones farmacocinéticas no resultan fáciles de predecir y muchas de ellas sólo afectan a un pequeño porcentaje de los pacientes tratados con una asociación de fármacos.

Las interacciones farmacocinéticas pueden ser de diferente tipo:

CAMBIOS EN LA ABSORCIÓN. Podemos mencionar que en los cambios ocurridos en la absorción o en la cantidad total absorbida se pueden modificar por las interacciones medicamentosas. El retraso de la absorción casi nunca reviste importancia clínica, salvo que se precisen picos de concentración plasmática elevados (p. ej., cuando se administra un analgésico). Sin embargo, el descenso de la cantidad total absorbida puede dar lugar a falta de eficacia o falta de éxito en el tratamiento

CAMBIOS EN LA UNIÓN A LAS PROTEÍNAS. es una característica común, pues la mayoría de los fármacos se une de forma débil y en proporción variable a las proteínas plasmáticas. Estos cambios en la unión de proteínas dan lugar también a un tipo de resistencia bacteriana por mutación.

Los sitios de unión a las proteínas son inespecíficos y un fármaco puede desplazar a otro, aumentando así su porcentaje libre para difundir desde el plasma hacia su lugar de acción. Este desplazamiento sólo motiva un aumento detectable del efecto, es decir, aumenta la biodisponibilidad del fármaco y más si se trata de un fármaco con una unión intensa (más del 90 %) que apenas se distribuye por el organismo. Dicho aumento en la concentración del fármaco libre da lugar a una mayor velocidad de eliminación.

CAMBIOS METABÓLICOS. Los fármacos macrólidos a excepción de la azitromicina, se metabolizan en el hígado. “La inducción del sistema microsómico hepático por un fármaco puede incrementar gradualmente la velocidad de metabolización de otro, reduciendo sus concentraciones plasmáticas y su efecto”³². Al retirar el inductor, las concentraciones plasmáticas aumentan y puede producirse toxicidad. Dicho en otras palabras: cuando un fármaco inhibe el metabolismo de otro, se obtienen concentraciones plasmáticas más altas, que determinan enseguida un mayor efecto y riesgo de toxicidad.

El sistema de isoenzimas del CYP 3A 4 (del que hablaremos más adelante) tiene interacción con un amplio número de fármacos.

Existe una amplia información in vitro acerca del efecto que producen dichos fármacos sobre las isoenzimas; no obstante, ya que los fármacos se eliminan por distintas vías metabólicas, no se puede predecir con exactitud a partir de los datos obtenidos sobre las enzimas del CYP 3A 4, sólo se ha logrado comprender algunos efectos clínicos de las interacciones. Se debe tomar en cuenta que si se produce una interacción o aparece toxicidad, algún efecto adverso o si disminuye la actividad de un fármaco, el citocromo P450 está teniendo actividad.

CAMBIOS EN LA EXCRECIÓN RENAL. Los fármacos son excretados por los riñones tanto a través de filtración glomerular como de secreción tubular activa. En el túbulo proximal se establece una competencia entre aquellos que comparten mecanismos de transporte activo.

Muchas interacciones farmacológicas resultan inocuas y muchas de las potencialmente dañinas sólo afectan a un pequeño porcentaje de pacientes; más aún, la gravedad de una interacción varía de un paciente a otro y no deja de ser significativa.

En interacción con los macrólidos, los fármacos con un estrecho margen terapéutico y aquellos que requieren un control posológico cuidadoso (p. ej., anticoagulantes, antihipertensivos y antidiabéticos) son los más afectados.

- Los pacientes con mayor riesgo de interacción farmacológica son los de edad avanzada y aquellos con alteraciones renales o hepáticas, pacientes embarazadas o en lactancia y pacientes inmunocomprometidos.⁴⁵

INTERACCIONES DE LOS MACRÓLIDOS. PELIGROSAS Y DE CUIDADO

En la siguiente lista, se ha ubicado una viñeta al lado de las interacciones potencialmente peligrosas con nombres de fármacos EN MAYUSCULAS; y cuando deba evitar la administración combinada de los fármacos macrólidos (o sólo se puedan administrar con cuidado y la oportuna vigilancia)

- Es de especial atención la eritromicina y la claritromicina.
- Las interacciones que no llevan ningún símbolo suelen carecer de consecuencias graves.
- Las interacciones no son aplicables a las pequeñas cantidades de eritromicina usadas por vía tópica.

Agonistas de los receptores de 5HT₁:

- Claritromicina y eritromicina aumentan la concentración plasmática del ETRIPTÁN (riesgo de toxicidad): evitar el uso concomitante. ^{46,34}

Alcaloides ergotamínicos:

- Riesgo de ergotismo aumenta si los macrólidos se administran junto con la ERGOTAMINA y la METISERGIDA: evitar el uso concomitante. ⁴⁶

Analgésicos:

- Eritromicina aumenta la concentración plasmática de alfentanilo. ^{46,34, 35}

Ansiolíticos e hipnóticos:

- Claritromicina y eritromicina inhiben metabolismo del MIDAZOLAM (aumento de la concentración plasmática con una mayor sedación); ^{46 34,35}
- Eritromicina aumenta la concentración plasmática de buspirona (reducir la dosis de la buspirona); ^{32,33}
- Eritromicina inhibe el metabolismo de la zopiclona. ^{46 34,35}

Antagonistas de los canales de calcio:

- Eritromicina posiblemente inhibe el metabolismo del felodipino (aumento de la concentración plasmática); el laboratorio de lercanidipino aconseja evitarla; ^{46 32,33}
- Claritromicina y eritromicina posiblemente inhiben el metabolismo del VERAPAMILO (aumento del riesgo de toxicidad). ^{46 34,35}

Antagonistas de los receptores de los leucotrienos:

- Eritromicina reduce la concentración plasmática de zafirlukast. ^{46 34,35}

Antiácidos:

- La absorción de la azitromicina es reducida por los antiácidos. ^{46 34,33,34}

Antiarrítmicos:

- El riesgo de arritmias ventriculares aumenta si la eritromicina por vía parenteral se administra junto con la AMIODARONA: evitar el uso concomitante; ^{46 35,38}
- Claritromicina y eritromicina posiblemente aumenta la concentración plasmática de DISOPIRAMIDA (mayor riesgo de toxicidad); ^{46 35,37}
- Mayor riesgo de arritmias ventriculares si la eritromicina se administra junto con la QUINIDINA por vía parenteral; ^{46 35,33}
- Mayor riesgo de arritmias ventriculares si la claritromicina se administra junto con la QUINIDINA. ^{46 35,33}

Antibióticos:

- El riesgo de arritmias ventriculares aumenta si la eritromicina por vía parenteral se administra junto con el MOXIFLOXACINO: evitar el uso concomitante; ^{46 35,33}
- Macrólidos posiblemente aumentan la concentración plasmática de RIFABUTINA (el riesgo de uveítis aumenta: reducir la dosis de rifabutina); ^{46 35,33}
- Claritromicina aumenta la concentración plasmática de RIFABUTINA (el riesgo de uveítis aumenta: reducir la dosis de rifabutina); ^{46 35,33}
- Concentración plasmática de claritromicina es reducida por las rifamicinas. ^{46 35,33 34}

Anticoagulantes:

- Macrólidos posiblemente potencian el efecto anticoagulante de los CUMARÍNICOS; especialmente claritromicina y la eritromicina. ^{46 35,33}

Antidepresivos:

- Laboratorio de REBOXETINA aconseja evitar los macrólidos. ^{46 35,38}

Antidiabéticos:

- Claritromicina potencia los efectos de la repaglinida. ^{46 35,33}

Antiepilépticos:

- Claritromicina y la eritromicina aumentan la concentración plasmática de CARBAMAZEPINA; ^{46 35 32,33, 34}
- Claritromicina inhibe el metabolismo de la fenitoína (aumento de la concentración plasmática); ^{46 35,33}
- Eritromicina posiblemente inhibe el metabolismo del valproato (aumento de la concentración plasmática). ^{46 35,33}

Antifúngicos:

- Claritromicina aumenta la concentración plasmática de itraconazol. ^{46 35,37}

Antihistamínicos:

- Laboratorio de loratadina advierte que la eritromicina posiblemente aumenta la concentración plasmática de loratadina; ^{46 35,33}
- Macrólidos posiblemente inhiben el metabolismo de la MIZOLASTINA (evitar el uso concomitante); enfoca a la eritromicina ^{46 35,33, 34}

Antimuscarínicos:

- Laboratorio de tolterodina aconseja evitar la claritromicina y la eritromicina. ^{46 35,33}

Antipalúdicos:

- Laboratorio de ARTEMETER/LUMEFANTRINA aconseja evitar los macrólidos. ^{46 35,33}

Antipsicóticos:

- Riesgo de arritmias ventriculares aumenta si la eritromicina por vía parenteral se administra junto con la AMISULPRIDA: evitar el uso concomitante; ^{46 36}
- Eritromicina posiblemente aumenta la concentración plasmática de CLOZAPINA (riesgo posiblemente mayor de convulsiones); ⁴⁶

- Riesgo de arritmias ventriculares aumenta si la claritromicina y eritromicina se administra junto con la PIMOZIDA: evitar el uso concomitante; la dosis de quetiapina; ^{46 32,33}
- Posible aumento del riesgo de arritmias ventriculares si los macrólidos se administran junto con el SERTINDOL: evitar eritromicina. ^{46 35,33}

Antiulcerosos:

- Concentración plasmática de eritromicina es aumentada por la cimetidina (mayor riesgo de toxicidad, incluyendo sordera); ^{46 32}
- Concentración plasmática de ambos fármacos aumenta cuando la claritromicina se administra junto con el omeprazol. ^{46 35,33}

Antivíricos:

- Concentración plasmática de ambos fármacos aumenta cuando la eritromicina se administra junto con el amprenavir; ^{46 35 36}
- Concentración plasmática de ambos fármacos aumenta cuando la claritromicina se administra junto con el atazanavir; ^{46 35}
- Riesgo de exantema aumenta si la claritromicina se administra junto con el efavirenz; ^{46 35}
- Concentración plasmática de azitromicina y la eritromicina posiblemente es aumentada por el ritonavir; ^{46 35,33, 34}
- Concentración plasmática de claritromicina es aumentada por el RITONAVIR (reducir la dosis de la claritromicina en la insuficiencia renal); ^{32,33}
- Concentración plasmática de claritromicina es aumentada por el TIPRANAVIR y su concentración plasmática de este aumenta también (reducir la dosis de claritromicina en la insuficiencia renal); ^{46 35,33}
- Claritromicina en comprimidos reduce la absorción de la zidovudina. ^{46 32,33}

Ciclosporina:

- Macrólidos posiblemente inhiben el metabolismo de la CICLOSPORINA (aumento de la concentración plasmática); la claritromicina y eritromicina. ^{46 35,33}

Cilostazol:

- Eritromicina aumenta la concentración plasmática de CILOSTAZOL (además disminuye la concentración plasmática de eritromicina): evitar el uso concomitante. ^{46 35,33}

Citotóxicos:

- Estudios *in vitro* señalan una posible interacción entre la eritromicina y el docetaxel;
- Eritromicina aumenta la toxicidad de la VINBLASTINA: evitar el uso concomitante. ^{46 35,33}

Colchicina:

- Claritromicina o la eritromicina aumentan el riesgo de toxicidad por COLCHICINA. ^{46 35,33}

Corticosteroides:

- Eritromicina posiblemente inhibe el metabolismo de los corticosteroides; ^{46 35}
- Eritromicina inhibe el metabolismo de la metilprednisolona; ^{46 35}

- Claritromicina posiblemente aumenta la concentración plasmática de metilprednisolona. ^{46 35}

Diuréticos:

- Eritromicina y claritromicina aumenta la concentración plasmática de eplerenona (reducir la dosis de eplerenona) evitar el uso concomitante. ^{46 35,33}

Dopaminérgicos:

- Macrólidos posiblemente aumentan la concentración plasmática de bromocriptina y la cabergolina (mayor riesgo de toxicidad); enfoque en eritromicina. ^{46 35,33}

Estrógenos:

- Antibióticos que no inducen las enzimas hepáticas posiblemente reducen el efecto anticonceptivo de los estrógenos (riesgo probablemente bajo) azitromicina. ^{46 35,33,34}

Glucósidos cardiotónicos:

- Macrólidos aumentan la concentración plasmática de digoxina (mayor riesgo de toxicidad). ^{46 35}

Hipolipemiantes:

- Claritromicina aumenta la concentración plasmática de atorvastatina; ³⁵
- Posible aumento del riesgo de miopatía si la eritromicina se administra junto con la atorvastatina; ^{46 35}
- Eritromicina reduce la concentración plasmática de rosuvastatina; ^{46 35}
- Riesgo de miopatía aumenta si la claritromicina o la eritromicina se administran junto con la SIMVASTATINA (evitar el uso concomitante). ^{46 35}

Ivabradina:

- Claritromicina posiblemente aumenta la concentración plasmática de IVABRADINA (evitar el uso concomitante); ^{46 35,33}
- Riesgo de arritmias ventriculares aumenta si se administra eritromicina con IVABRADINA (evitar el uso concomitante). ^{46 35,33}

Parasimpaticomiméticos:

- Eritromicina aumenta la concentración plasmática de galantamina. ^{46 35}

Sildenafil:

- Eritromicina aumenta la concentración plasmática de sildenafil: reducir la dosis inicial del sildenafil. ^{46 35}

Sirolimús:

- Claritromicina aumenta la concentración plasmática de SIROLIMÚS: evitar el uso concomitante; ^{46 35}
- Concentración plasmática de ambos fármacos aumenta cuando la eritromicina se administra junto con el SIROLIMÚS. ^{46 32}

Tacrolimús:

- Claritromicina y eritromicina aumentan la concentración plasmática de TACROLIMÚS. ^{46 35,33}

Tadalafilo:

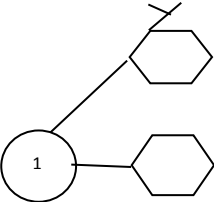
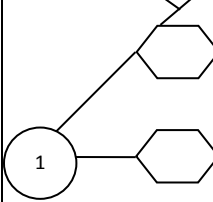
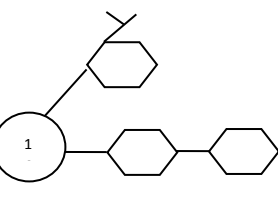
- Claritromicina y eritromicina posiblemente aumentan la concentración plasmática de tadalafilo. ^{46 35,33}

Teofilina:

- Azitromicina posiblemente aumenta la concentración plasmática de TEOFILINA; ^{46 35,33,34}
- Claritromicina y eritromicina inhiben el metabolismo de la TEOFILINA (aumento de la concentración plasmática). ^{46 35,33}

Vardenafil:

- Eritromicina aumenta la concentración plasmática de vardenafil (reducir la dosis del vardenafil). ^{46 35,33}

TABLA 3 CAPACIDAD INTERACTUANTE DE LOS DIFERENTES GRUPOS DE MACRÓLIDOS (De periti et al, 1993)					
ELEVADA (Grupo 1)		Aзитromicina			
	Oleandomicina Eritromicina				Josamicina Midecamicina Diacetilmidecamicina
	BAJA (Grupo 2)				Fluritromicina Claritromicina Roxitromicina
S/ CAPACIDAD INTERACTUANTE (Grupo 3)	Diritromicina	Aзитromicina	Rokitamicina	Espiramicina	

2.2.8 Interacciones de macrólidos con Citocromo P450

Cabe mencionar, que las enzimas del citocromo P450 (CYP 3A 4) son lugares comunes de interacciones farmacológicas en los seres humanos. Los fármacos pueden actuar como inhibidores o inductores de los CYP, conduciendo a alterar la eliminación de un segundo fármaco y produciendo por lo tanto, interacción medicamentosa.

El CYP3A4, un P450 abundante en el hígado humano, es un miembro de la familia CYP3 y la subfamilia CYP3A, y representa una única enzima (3A4) en los seres humanos.

Hay puntos fundamentales a considerar:

- Los inhibidores de proteasa (IP) y los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos (NNRTI) son sustratos de la citocromo P450.
- La ausencia de las enzimas o la disminución de la actividad enzimática, puede provocar un almacenamiento prolongado del medicamento en el cuerpo.

- Los medicamentos metabolizados por las enzimas P450, (tales como los macrólidos a excepción de la azitromicina), pueden ejercer sus efectos mediante tres procesos o una combinación de estos tres.

Sustratos

Los sustratos son metabolizados por las enzimas del sistema P450 y sus concentraciones séricas podrán ser afectadas por los medicamentos que inhiben o inducen sus vías metabólicas.

INHIBIDORES

Algunos medicamentos inhiben de forma específica enzimas del sistema P450 de forma irreversible. El metabolismo volverá a la normalidad cuando el inhibidor se haya suspendido y se hayan producido enzimas nuevas. La inhibición de las enzimas puede causar un incremento de las concentraciones séricas y por ende, puede causar toxicidad potencial.

Los inhibidores de la citocromo P450 con relevancia clínica incluyen por supuesto a los macrólidos.

Inductores

Los inductores incrementan la producción de enzimas y aceleran el metabolismo. Esto puede provocar la pérdida del control virológico y el desarrollo de resistencias.

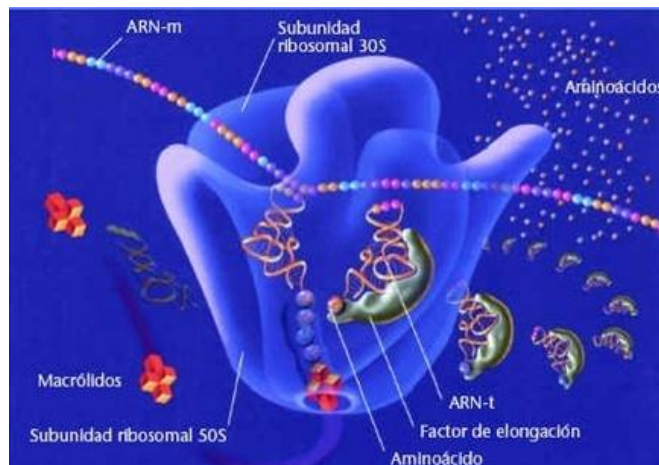
En cuanto a los macrolidos únicamente su interacción con el CYP 3A 4 es inhibiendo enzimas del sistema P450, donde:

1. Un grupo que conduce a complejos metabólicos inactivos de citocromo P450; como eritromicina y Toleandomicina que SON formas nitrosoalcalinas.
2. Claritromicina, Fluritromicina, Roxitromicina, entre otros, forman complejos en grado menos y tienen menor probabilidad de ser causantes de interacciones de drogas.
3. Azitromicina, Diritromicina, Espiramicina entre otros, NO AFECTAN al citocromo P450, por lo tanto, NO se espera que INTERFIERAN con drogas que metabolizan este sistema enzimático.⁴⁷

2.3 FARMACODINAMIA DE LOS MACRÓLIDOS

La FARMACODINAMIA, es un término empleado en farmacología para referirse al estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos, de su mecanismo de acción y la relación entre la concentración de la droga y el efecto de ésta sobre un organismo vivo.

2.3.1 Mecanismo de acción



García Díaz J, Santolo Perri R. Flebitis relacionada con la administración intravenosa de antibióticos macrólidos. Estudio comparativo de eritromicina y claritromicina. Revista hospital universitario príncipe de Austria, 2011, 23(4).

Los macrólidos **OBSTACULIZAN O INHIBEN** (aunque también tienen efecto **BACTERICIDA**) síntesis proteica por unirse al sitio P en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, constituida por 2 moléculas de RNA y 33 proteínas diferentes.

Esto permite el bloqueo de transpeptidación o, en otras palabras impide la reacción de translocación: cadena de péptido en crecimiento se desplaza del sitio aceptor al donador (inhibición del crecimiento bacteriano) → por esta particularidad se pueden o no prescribir con otras drogas con un sitio similar de fijación ribosomal.

- Las diferencias en Mecanismo de Acción de los distintos macrólidos, se deben a diferencias en sitio de fijación de la estructura de la subunidad 50S del ribosoma.
- Mejor acción en medios alcalinos, principalmente en bacterias Gram Negativas.

2.3.2 Efecto bioquímico

Dependiendo de:

- Su concentración
- Microorganismo etiológico
- Inoculo
- Sensibilidad del agente causal
- Fase de proliferación en que se encuentre
- Edad del paciente
- Historia clínica
- Adecuado y oportuno diagnostico

El tratamiento antibiótico, puede emplearse a distintas dosis, produciendo un efecto bactericida o bacteriostático que se definieron anteriormente. Es importante mencionar, que usualmente los macrólidos son empleados como agentes bacteriostáticos.

De esta forma se puede sobre entender que los macrólidos en su conjunto, tienen una amplia cobertura de indicaciones terapéuticas, debido a los efectos bioquímicos que pudiese producir en determinada patología infecciosa.

Es importante conocer, por lo tanto, el espectro antimicrobiano de cada uno de los antibióticos macrólidos, para de esta forma poder aplicar una adecuada terapia farmacológica de manera oportuna y eficaz, sin dar pauta a complicaciones, por una dosis mal empleada que genera reacciones adversas o resistencia antimicrobiana.⁴⁸

2.3.3 Espectro antimicrobiano

Los macrólidos son agentes antibióticos activos frente a distintos microorganismos. Su espectro de acción va relacionado con el macrólido empleado, aunque algunos presentan similitud en el ataque a los distintos agentes causales.⁴⁹

Dicho de esta manera, tenemos a:

- Microorganismos gram positivos:
 - COCOS: excepto estafilococos resistentes a Meticilina y enterococcus spp.
 - BACILOS: *Clastridium perfringes*
Propionibacterium acnés
Corynebacterium diphtheriae
Bacilus anthracis
Listeria
Rhodococcus equii
Lactobacillus
Leuconostoc
Pediococcus

- Microorganismos gram negativos: *Moraxella spp*
Bordetella pertussis
Campylobacter jejuni
Neisseria spp
Haemophilus ducreyi
Gardnerella vaginalis
H. influenzae
Vibrio cholerae

- Microorganismos de crecimiento intra o yuxtacelular: *Mycoplasma pneumoniae*
Chlamydia spp
Legionella spp
Borrelia burgdorferi
Coxiella burnetii

2.3.4 Otras indicaciones terapéuticas

Como ya se sabe por su espectro antimicrobiano, el uso de los macrólidos ha permitido un sinnúmero de empleos en el tratamiento contra agentes causales de alguna patología. Se debe recordar el empleo en base a un diagnóstico bien establecido y por consiguiente oportuno y efectivo, siempre buscando el bien del paciente, señalándole su terapia antimicrobiana de manera individual y personalizada.

Existen ciertos indicadores de aplicaciones terapéuticas de macrólidos, que incluyen:

- Infecciones de piel y tejidos blandos
- ITS: gonorrea, uretritis no gonocócica, cancroide, enfermedad pélvica inflamatoria, clamidiasis, sífilis)
- Toxoplasmosis

- Acné vulgar
- Eritrasma
- Pautas de prevención de fiebre reumática
- Difteria
- Tosferina
- Enfermedad de Lyme
- Prevención de: tosferina en personas expuestas no inmunizadas
- Prevención de: difteria en portadores faríngeos asintomáticos.

Los macrólidos son también una alternativa o llamados fármacos de segunda elección en pacientes alérgicos a penicilinas o de opción a tetraciclinas en infecciones por Clamidas.

A continuación se presenta una tabla donde se reúnen los distintos antibióticos macrolidos y se enmarca su espectro de acción.

TABLA 4 ESPECTRO ANTIMICROBIANO DE LOS MACRÓLIDOS							
BACTERIA	ERITRO	JOSAMI	ROXITRO	CLARITRO	AZITRO	DIRITRO	MIOCA
<i>Streptococcus gps. A,B, C y G</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>S. pneumoniae</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Enterococcus sp</i>	R	R	R	R	R	R	R
<i>S. aureus sensible a meticilina</i>	S	S	S	Sa	Sa	S	S
<i>L. monocytogenes</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>N. gonorrhoeae</i>	Sb	-	-	Sb	Sb	-	-
<i>N. meningitidis</i>	S	-	-	-	S	-	-
<i>M. catarrhalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>H. influenzae</i>	Sb	-	-	S	S	-	-
<i>Legionella sp</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>H. ducrey</i>	S	-	-	-	S	-	-
<i>Chlamydia</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>M. pneumoniae</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Mycobacterium avium</i>	-	-	-	S	S	-	-
<i>Actinomyces</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>P. melaninogenics</i>	-	-	-	S	S	-	-
<i>Clostridium (No difficile)</i>	Sb	-	-	S	S	-	-
<i>Peptostreptococcus</i>	Sb	-	-	Sb	S	-	-
<i>P. acnés</i>	S	-	-	S	S	-	-
<i>H. pylori</i>	S	-	-	Sa	-	-	-
<i>S. aureus resist. a meticilina</i>	R	R	R	R	R	R	R

Donde:

S= sensible

Sa= mayor actividad

Sb= sensibilidad variable

R= resistente

-= no documentada

^{50 40 41} Menciona que macrolidos producen mejor sensibilidad a:

- Treponema pallidum
- Streptococos,
- Neumococo (existe un 20% de resistencia)
- Ureaplasma

- Haemophilus influenzae (azitromicina y claritromicina)
- Toxoplasma spp
- Neisseria gonorrhoeae y meningitidis
- Helicobacter pylori
- BGP (no C. Jeikeium)
- Anaerobios (excepto B fragilis)
- Micoplasmas spp ,
- Legionella
- Clamidas spp,
- Borrelia
- Bordetellas spp
- MAC (claritromicina)
- Moraxella spp

2.3.5 Concentración Mínima requerida para ejercer su efecto: Dosis y vías de administración.

Se resume a continuación de forma general las dosis y las vías de administración de algunos macrólidos, ya que se explicará más adelante en la guía terapéutica, la posología específica de cada uno de los antibióticos macrólidos mas usuales.

- Todos los macrólidos se comercializan en presentaciones ORALES.
- Presentaciones PARENTERALES sólo: claritromicina ,eritromicina, azitromicina.

TABLA 5 ANTIBIÓTICO	GRUPO ETAREO	DÓSIS	INTERVALO hrs	VÍA ADMÓN	CONCEN T. MAX (mg/l)	PICO PLASM (hrs)	VIDA MEDI hrs	UNION A PROT %	ELIM. RENAL
Eritromicina	Adultos Niños	250-500mg 30-50mg/kg/día	c/6-8 c/8-6	VO-IV VO-IV	4.2	2-4	1.9-2.1	65-90	7.5
Claritromicina	Adultos Niños	250-500mg 15mg/kg/día	c/12 c/12	VO-IV VO-IV	0.7- 1.9	1-2	3-4	42-70	12-14
Oleandomicina					0.8	-	1	-	-
Roxitromicina	Adultos Niños	150-300mg 5mg/kg/día	c/12-24 c/12	VO VO	6.6- 7.9	2.4	13	73-96	50
Azitromicina	Adultos Niños	250-500mg 10mg/kg/día	c/24 c/24	VO-IV VO-IV	0.62	2.5	40	40	6-15
Espiramicina	Adultos Niños	500mg/1-2gr 50-100mg/kg/d	c/12 c/12	VO VO	7-8	-	2	30	<10
*Telitromicina	Adultos Niños	400- 800mg 30mg/kg/día	c/24 c/12-24	VO VO					

*TELITROMICINA:

- Se une de forma diferente a la subunidad 50S ribosomal, por lo que es ACTIVO frente a gérmenes RESISTENTES A MACRÓLIDOS.
- Indicada en neumonía adquirida en la comunidad, sinusitis, faringoamigdalitis si existe resistencia a B-lactámicos y macrólidos.
- Las reacción adversa que esta puede presentar es el empeoramiento de Miastenia gravis.
- Su uso es LIMITADO por producir HEPATOTOXICIDAD.⁵¹

2.3.6 Mecanismos de resistencia

La resistencia, mencionada y definida con anterioridad, la refiere como los mecanismos de defensa que crean los gérmenes para evitar que los antibióticos o antimicrobianos los

destruyan. Este mecanismo de resistencia, puede o no ser genético. En la actualidad ^{52,36} se han descrito de 3 a 5 mecanismos de resistencia a los macrólidos, enfocándonos a 4 principales:

1. RESISTENCIA INTRÍNSECA: es un mecanismo natural de enterobacterias, mediante el cual el macrólido NO atraviesa membrana bacteriana debido a un efecto de PERMEABILIDAD.
2. MODIFICACIÓN DEL RNA RIBOSOMAL: es mediado por plásmidos o transposones que codifican una metilasa que modifica el RNA ribosomal, alterando la afinidad por el antibiótico.

Este mecanismo de resistencia puede ser: inductivo o constitutivo. ^{53,36}

3. BOMBA DE EFLUJO: bomba que expulsa activamente el antibiótico del interior bacteriano. Es de suma importancia mencionar que es un mecanismo específico contra macrólidos de 14 y 15 átomos.
4. MODIFICACIÓN ENZIMÁTICA: se ha planteado que enterobacterias producen una esterasa que modifica por hidrólisis la estructura química de los macrólido

La resistencia a los antimicrobianos (o farmacorresistencia) se produce cuando los microorganismos, sean bacterias, virus, hongos o parásitos, sufren cambios que hacen que los medicamentos utilizados para curar las infecciones dejen de ser eficaces. Los microorganismos resistentes a la mayoría de los antimicrobianos se conocen como ultrarresistentes o multirresistentes. El fenómeno es muy preocupante porque las infecciones por microorganismos resistentes pueden causar la muerte del paciente, transmitirse a otras personas y generar grandes costos tanto para los pacientes como para la sociedad.

Haciendo énfasis, la resistencia a los antimicrobianos se ve facilitada por el uso inadecuado de los medicamentos: dosis insuficientes o no se finalizan los tratamientos prescritos; los medicamentos de mala calidad que son responsabilidad del laboratorio que los avala; las prescripciones erróneas y las deficiencias de la prevención y el control de las infecciones son otros factores que facilitan la aparición y la propagación de la farmacorresistencia. Es indiscutible el tema de la falta de empeño de los gobiernos en la lucha contra estos problemas, las deficiencias de la vigilancia y la reducción del arsenal de instrumentos diagnósticos, terapéuticos y preventivos también dificultan el control de la farmacorresistencia.

CAPÍTULO III. GUÍA TERAPÉUTICA

3.1 Contraindicaciones y Precauciones más importantes con el uso de macrólidos.

Hepatopatías

Las hepatopatías pueden modificar la respuesta a los fármacos de muy diversas formas tal como se indica más adelante, y la prescripción farmacológica debe reducirse tanto como sea posible ante todo paciente con una hepatopatía grave. Los principales problemas se dan en los pacientes con ictericia, ascitis o signos de encefalopatía; produciendo:

ALTERACIÓN DEL METABOLISMO FARMACOLÓGICO. Evidente recordar que el metabolismo hepático representa la VÍA PRINCIPAL de eliminación de un sinnúmero de fármacos; sin embargo las reservas hepáticas parecen ser elevadas y la hepatopatía ha de ser grave para que se produzcan modificaciones importantes en el metabolismo de los fármacos. "Las pruebas habituales de función hepática no reflejan de manera suficiente la capacidad del hígado para metabolizar los fármacos" ^{37 48 49 75 83 86} y ante un paciente concreto, sea hepatopata o no, no es posible predecir el grado de alteración de la metabolización de un determinado fármaco.

Algunos fármacos, como por ejemplo la eritromicina y el claritromicina, se excretan de forma inalterada en la bilis y se pueden acumular en los pacientes con ictericia obstructiva intra o extrahepática.

HIPOPROTEINEMIA. La hipoalbuminemia que se da en la enfermedad hepática grave se asocia con una disminución de la unión a las proteínas y por lo tanto una mayor toxicidad de algunos fármacos que se unen fuertemente a las proteínas.

En respuesta a la hipoproteinemia, el hígado pone en marcha un mecanismo compensatorio consistente en la síntesis de una mayor cantidad de proteínas, tales como alfa-2 macroglobulina y lipoproteínas, (siendo estas últimas las causantes de la hiperlipemia que incrementa el riesgo cardiovascular en estos pacientes).

Aunque de manera específica, no se hace referencia a macrólidos, la interacción farmacológica con algunos anticoagulantes específicos retarda la capacidad coagulativa. Nos referimos a la DISMINUCIÓN DE LA COAGULACIÓN. La disminución en la síntesis hepática de los factores de coagulación, que se traduce en un aumento del tiempo de protrombina, aumenta la sensibilidad a los anticoagulantes orales, como la warfarina o la fenindiona.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA. Es un empeoramiento de la función cerebral que ocurre cuando el hígado ya no es capaz de eliminar las sustancias tóxicas de la sangre. Un trabajo importante del hígado es transformar sustancias tóxicas, ya sea producidas por el cuerpo o llevadas a éste (como los medicamentos), volviendolas inofensivas. Sin embargo, cuando el hígado sufre daño, estos "tóxicos" se pueden acumular en el torrente sanguíneo y pueden, por lo tanto, alterar la función cerebral y precipitar una encefalopatía hepática.

SOBRECARGA HÍDRICA. La albúmina es la principal proteína de la sangre capaz de mantener la presión oncótica, lo que evita la extravasación de fluidos al medio extracelular y, consecuentemente, la formación de edemas.

El edema y la ascitis en la hepatopatía crónica se pueden exacerbar por algunos fármacos, especialmente aquellos que produzcan retención hídrica como, por ejemplo, los AINE's, los corticoides y la carbenoxolona.

FÁRMACOS HEPATOTÓXICOS. Existe una enorme variedad de fármacos que producen hepatotoxicidad. Los puntos de mayor importancia en este aspecto se mencionan a continuación:

- El daño hepático causado por medicamentos, drogas de abuso o remedios medicamentosos se está convirtiendo en un importante problema de salud pública que afecta a un entorno considerable: a los pacientes, a los médicos, a la industria farmacéutica y a las agencias reguladoras.
- “El daño hepático inducido por drogas es la causa más común de muerte por fallo hepático agudo y representa alrededor del 10% de casos de fallo hepático agudo a nivel mundial”³⁷.
- La hepatotoxicidad por medicamentos (interacción medicamentosa) es la principal reacción adversa que implica el abandono del desarrollo de futuros medicamentos en la fase preclínica o clínica, denegación de registros por parte de las agencias reguladoras, y retirada del mercado o restricciones de uso después de que un medicamento ha sido registrado.
- El reconocimiento y diagnóstico de la hepatotoxicidad es a menudo difícil y largo en el tiempo, debido a la necesidad de excluir numerosas causas alternativas de daño hepático.

La hepatotoxicidad puede ser dependiente de la dosis o impredecible. Los fármacos que producen una toxicidad dependiente de la dosis pueden hacerlo a dosis inferiores a las que lo harían en pacientes con función hepática normal. Estos fármacos deberían evitarse o ser utilizados con mucha precaución.

El hígado es un órgano que se afecta en cuantiosos procesos inflamatorios como infecciones víricas, toxicidad por fármacos y sus metabolitos, procesos autoinmunes y diferentes defectos genéticos. Cabe mencionar que en los últimos años numerosas publicaciones sugieren que las reacciones adversas a fármacos son responsables de una mayor proporción de casos de lesión hepática de lo que inicialmente se pensaba, constituyendo un desafío para el médico, al que acuden con frecuencia pacientes tratados con varios fármacos que presentan, muchas veces en el curso de revisiones rutinarias, una alteración en la analítica hepática y que se torna alarmante y de vital precaución.^{54 39 99}

101

Insuficiencia renal

- La insuficiencia renal es un trastorno parcial o completo de la función renal.
- Existe incapacidad para excretar los productos metabólicos residuales y el agua
- Aparece un trastorno funcional de todos los órganos y sistemas del organismo.
- Puede ser aguda o crónica.

En la fisiopatología:

1. Cuando disminuye el flujo sanguíneo renal, también lo hace la fuerza motriz básica de la filtración.
2. Los riñones dejan de recibir oxígeno y otros nutrientes vitales para el metabolismo celular.
3. Como consecuencia de la disminución de la filtración glomerular, se acumulan los productos residuales del organismo y por ello, el paciente experimentará un incremento de los niveles séricos de creatinina y BUN (nitrógeno ureico en sangre), lo que recibe el nombre de azoemia.

Para evitar la hipoperfusión renal los riñones requieren una presión arterial media de al menos 60-70 mmHg, en caso de no alcanzar esta presión arterial los riñones ponen en marcha dos importantes respuestas de adaptación:

La AUTORREGULACIÓN que:

1. Mantiene la presión hidrostática glomerular por medio de la dilatación de la arteriola aferente y la constricción de la arteriola eferente
2. Consiguiendo entonces, incrementar el flujo sanguíneo en el lecho capilar glomerular y retrasar la salida de la sangre del mismo
3. Adquiriendo un aumento de la presión y de la velocidad de filtración glomerular.

La ACTIVACIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA. Es este sistema el que:

1. Estimula la vasoconstricción periférica, quien a su vez
2. Incrementa la presión de perfusión, y entonces
3. Estimula la secreción de aldosterona, esta
4. Da lugar a la reabsorción de sodio y agua y secreción de potasio.
5. La reabsorción de sodio y agua aumenta el volumen intravascular total, mejorando la perfusión de los riñones.
6. La reabsorción de sodio da lugar a un aumento de la osmolaridad del plasma, que a su vez estimula la liberación de la hormona antidiurética (ADH), la cual favorece la reabsorción de agua a nivel de los túbulos distales.

Es importante mencionar que en la insuficiencia renal, el hígado en estos pacientes no pueden sintetizar amoníaco ni eliminar los productos metabólicos ácidos, lo que da lugar a una acidosis metabólica. "Para eliminar el exceso de ácidos en forma de CO₂ el paciente realiza respiraciones de Kussmaul (rápidas y profusas), si no se inicia el tratamiento aparece letargia y estupor" ^{55,38 88 92.}

Esencial el conocimiento de la fisiopatología en insuficiencia renal, ya que va muy relacionada también con hepatopatía. Indispensable el conocimiento de el uso de fármacos en pacientes con disminución de la función renal, pues puede plantear problemas por varias razones:

- Incapacidad para excretar un fármaco o sus metabolitos entraña a veces toxicidad;
- Sensibilidad a ciertos fármacos aumenta, incluso aunque no se altere su eliminación;
- Tolerancia a los efectos adversos puede estar alterada;
- La eficacia de algunos fármacos puede desaparecer cuando disminuye la función renal.

Muchos de estos problemas se pueden evitar disminuyendo la dosis, suprimiendo el fármaco que las produce o utilizando fármacos alternativos.

Embarazo

La mayoría de la literatura disponible sobre este tema está enfocada hacia la capacidad teratogénica de los medicamentos, si bien en muchos casos es desconocida y constituye una estimación relativa, aunque sin duda de enorme interés. Los estudios disponibles son revisiones, ya que por razones éticas no se realizan ensayos clínicos en embarazadas. La intención de este apartado, es aportar información que permita evaluar la seguridad de la utilización de los medicamentos macrólidos indicados para tratar los trastornos que ameriten uso de antibióticos durante el embarazo.

No obstante, es solamente un modulo informativo de interés en la aplicación de antibióticos macrolidos sin tener total y plena seguridad de su eficacia, es decir, solo se da a conocer información de los distintos artículos consultados.

“Los macrolidos están expuestos en categoría B durante el embarazo, ya que los fármacos pueden ejercer efectos nocivos para el feto en cualquier momento del embarazo, pues algunos de estos antibióticos atraviesan barrera placentaria.”^{39 41 73} “Este hecho deberá recordarse cada vez que se prescriba medicación a una mujer en edad fértil o embarazada. Es primordial recordar que, durante el primer trimestre, los fármacos pueden causar malformaciones congénitas (teratogénesis); el período de máximo riesgo está comprendido entre la tercera y la undécima semanas de gestación”^{56,40}.

Es en este periodo, es decir, durante el segundo y el tercer trimestres de gestación, cuando los fármacos pueden afectar al crecimiento y desarrollo funcional del feto o ejercer efectos tóxicos sobre los tejidos fetales; por otro lado, los fármacos que se administran poco antes del término o durante el parto pueden ocasionar efectos adversos en el parto o en el neonato después del alumbramiento.

“Un elevado porcentaje de embarazadas (hasta un 80%) están expuestas a algún medicamento durante la gestación, aunque se estima que sólo un 2-3% de los neonatos presentan anomalías congénitas, y sólo un 2-5% de éstas se atribuyen al consumo de fármacos, aunque muchas de ellas pueden prevenirse”^{57,40,41}

Es necesario considerar que los cambios fisiológicos propios de la gestación (aumento de volumen plasmático, incremento del aclaramiento renal, etc.) pueden afectar los parámetros farmacocinéticos de los medicamentos, alterando su eficacia y su toxicidad, tanto para la madre como para el feto. Por otro lado, aparecen otros compartimentos (placenta y órganos fetales) que también pueden modificar la respuesta farmacológica.

La teratogénesis, o dismorfogénesis, puede definirse como “aquella alteración morfológica, bioquímica o funcional inducida durante el embarazo que es detectada durante la gestación, en el nacimiento, o con posterioridad”⁵⁷ Estas alteraciones pueden clasificarse en mayores (focomelia) o menores (retraso en el desarrollo del comportamiento). Puede ser teratógeno cualquier agente (radiaciones, medicamentos, es en el que hacemos énfasis) o factor (enfermedad genética) que causa anomalías del desarrollo físico y/o mental, en el feto o el embrión.

Por lo tanto, los medicamentos pueden dañar al feto en cualquier momento del embarazo, aunque, como ya se menciona, el período de mayor riesgo es el primer trimestre, ya que durante la fase embrionaria (desde el día 20 hasta el 28 - 55) tiene lugar la formación de la

mayoría de los órganos, por lo que existe más posibilidad de que un medicamento induzca anomalías estructurales sobre el feto, que son las malformaciones morfológicas más importantes.

Durante la etapa fetal, desde la 8ª semana hasta el parto, los fármacos por supuesto que también pueden afectar el crecimiento y desarrollo funcional del feto, “originando anomalías morfológicas que aunque de menor gravedad, no dejan de ser importantes; y entre otros inducir complicaciones en el parto”⁴¹. Hay que tener en cuenta que los distintos órganos o sistemas en formación poseen distinta sensibilidad a sufrir teratogénesis y/o efectos adversos a la madre.

Para disminuir la aparición de efectos teratogénos durante la prescripción de tratamiento antibiótico durante el embarazo, el médico tratante ha de decidir si es imprescindible tratar la enfermedad, conocer en profundidad los medicamentos más seguros, su dosis eficaz y la mejor vía de administración, teniendo en cuenta además la edad gestacional.

Del mismo modo, los fármacos se deben prescribir en el embarazo solo cuando las expectativas del efecto beneficiosos previsible para la madre, excedan las del riesgo fetal.

Los fármacos que se han utilizado con profusión en el embarazo y que han resultado, por lo general seguros, han de prescribirse con preferencia por delante de aquellos que son nuevos o que no disponen de experiencia durante dicho periodo.

Es importante advertir a la paciente sobre los riesgos de la automedicación, por muy inocua que pueda parecer.

La ausencia de un fármaco en la lista que se presenta, no implica que sea seguro. Hay que recordar que el laboratorio de cada fármaco proporciona asesoramiento independiente y que este no siempre coincide con la ficha técnica del producto.

Lactancia

La lactancia materna como alimentación de forma exclusiva en los primeros meses de vida, se considera la mejor forma de alimentación. En el año 1989 OMS y UNICEF publicaron una declaración conjunta sobre la protección, promoción y apoyo de la lactancia natural. No existen dudas de que la alimentación a través del amamantamiento constituye una función biológica esencial en los humanos, por lo que en la actualidad ya no parece necesario justificar su recomendación. Por el contrario, sería “necesario justificar la decisión de su interrupción y su sustitución por la lactancia artificial, por causas médicas”^{41,42}, como ocurriría en madres con toxicomanía, tuberculosis activa, etc. o por causas médicas del niño (galactosemia, otras metabopatías etc.). En este caso se hace referencia, en causas médicas de las madres. ^{58 29 34 37}

En cuanto al paso de medicamentos a la leche materna, los medicamentos u otros compuestos químicos presentes en la leche materna, podrían afectar al lactante parcial o significativamente. Se estima que “entre el 90 y 99% de las madres utilizan algún medicamento durante la gestación y la primera semana después del parto”^{59,42}, por tanto es importante considerar los riesgos que puede representar para el niño lactante.

Sin embargo, como norma general, no hay que recomendar la interrupción de la lactancia antes de asegurarnos de que esta medida es absolutamente imprescindible puesto que, excepto algunos medicamentos concretos, la mayoría no suponen ningún problema para la salud del niño. Adicionalmente, que un medicamento se excrete en la leche materna no implica necesariamente toxicidad para el lactante, ya que tendría que alcanzar determinadas concentraciones para originar efectos adversos en el; y en la mayoría de los casos los niveles plasmáticos alcanzados son de escasa relevancia clínica.

La administración de algunos fármacos a la madre puede dar lugar a efectos perjudiciales en el lactante, mientras que la administración de otros provoca efectos mínimos; mientras que algunos mas inhiben la lactancia.

A continuación se presentan los principales factores que determinan la excreción de los medicamentos en la leche materna:

FACTORES MATERNOS:

- Composición de la leche: los medicamentos más lipófilos se excretan en mayor concentración en la leche madura que en el calostro.
- Fisiología de la glándula mamaria: cantidad de leche producida, etc.
- Farmacocinética: una insuficiencia hepática y/o renal de la madre podría determinar que aumentase la concentración de un medicamento, con mayor riesgo de paso a leche.
- Intervalo de administración.

FACTORES DEL LACTANTE:

- Capacidad de succión del niño y frecuencia de las tomas.
- Tiempo transcurrido desde la administración del medicamento a la madre.
- Biotransformación del fármaco: existen diferencias respecto a los adultos.

FACTORES RELACIONADOS CON EL MEDICAMENTO:

– Propiedades fisicoquímicas:

- Ionización: al ser la leche más ácida que el plasma, los medicamentos ligeramente básicos difunden mejor en la leche respecto a los que son ligeramente ácidos.
- Liposolubilidad: los fármacos más liposolubles pasan mejor a la leche materna
- Peso molecular: a mayor peso molecular del fármaco, más dificultad para penetrar en la leche materna.

– Propiedades farmacocinéticas: absorción gastrointestinal, unión a proteínas plasmáticas, etc.

Es importante, por lo tanto, conocer algunas consideraciones generales para minimizar el riesgo de intoxicación del feto a través de los medicamentos mediante la leche materna. Por lo tanto:

La lactancia puede ser afectada por los medicamentos de diferentes formas.

Los medicamentos pueden excretarse en la leche de la madre, o bien la lactancia puede ser inhibida o estimulada.

“Antes de administrar un medicamento a una madre que da el pecho, deberían considerarse las siguientes cuestiones generales”^{60,42}

En la madre:

- ¿Es necesario el medicamento?
- Algunas situaciones clínicas son autolimitadas y/o relativamente leves.
- Investigar si existe una terapia alternativa que no requiera medicamentos

Del medicamento:

- Seleccionar un medicamento para el que se haya establecido la inocuidad durante la lactancia o que está indicado en uso pediátrico.
- Seleccionar un medicamento que no se excrete en la leche materna.
- Utilizar la mínima dosis eficaz durante el menor tiempo posible.
- Utilizar la vía tópica como alternativa a la oral o parenteral, cuando sea factible.
- Utilizar agentes de acción corta, evitando los de liberación sostenida.
- Utilizar fármacos que no tengan metabolitos activos.

En el niño:

- A menor edad gestacional, mayor inmadurez en el metabolismo y función renal.
- Los recién nacidos pretérminos presentan menor capacidad de tolerar medicamentos respecto a los niños nacidos a término y a los lactantes.
- La situación clínica individual del niño, podría contraindicar la utilización de ciertos medicamentos.

“Se mantienen las **categorías de riesgo** empleadas en la anterior Monografía del Boletín Terapéutico Andaluz”⁶⁰, por razones de utilidad y homogeneidad, que son las siguientes:

A. Compatible con la lactancia: medicamentos que no han mostrado riesgos para el lactante, por lo que en principio podrían administrarse a la madre durante la lactancia.

B. Precaución: “medicamentos que podrían utilizarse con precaución durante la lactancia, vigilando la posible aparición de efectos adversos en el lactante”⁴³. Se trataría de medicamentos relativamente contraindicados por existir un riesgo teórico de toxicidad o efectos adversos leves en el lactante, medicamentos contraindicados en ciertas condiciones clínicas determinadas del lactante; o, determinadas dosis o vía de administración. Los macrólidos, se involucran en esta categoría de riesgo, por el traspaso placentario de algunos de ellos y poco riesgo teratogénico durante el embarazo.

B*.Precaución por no disponerse de datos sobre su excreción en leche materna: “Se recomienda utilizar un medicamento alternativo más seguro durante la lactancia”^{61 45 86 89}. En ocasiones, aunque no se disponga de datos sobre la excreción en leche materna, la consideración teórica de sus características fisicoquímicas o farmacocinéticas, pueden hacer que no se recomiende la utilización del fármaco, por existir un riesgo de toxicidad potencial significativa.

C. Contraindicado: medicamentos contraindicados por haberse descrito efectos adversos graves o porque se considere elevada la probabilidad de que ocurran.

Por último, conviene recordar que la información disponible sobre la utilización de medicamentos durante la lactancia es limitada, ya que por razones éticas no se dispone de ensayos clínicos, siendo la mayoría de la información sobre este tema proveniente de casos clínicos y/o notificaciones de efectos adversos, recogidas por los sistemas de farmacovigilancia.

En la actualidad, no se dispone de alguna evidencia azas para poder orientar acerca de la utilización de la mayoría de fármacos en la madre durante la lactancia y lo aconsejable sería utilizar solo los indispensables y en caso sumamente necesario.

Habida cuenta de la insuficiente información sobre la presencia de los fármacos en la leche materna, la mención de algunos fármacos antibióticos macrolidos y sus containdicaciones o precauciones solo tendrá carácter orientativo; la ausencia de un fármaco en este escrito no implica en lo absoluto que sea seguro.

3.2 ERITROMICINA

3.3 Características y generalidades

- Descubierta en 1952 por McGuire
- Es producida por *Streptomyces erythreus*
- Presenta 14 átomos de carbono (2 azúcares (desosamina y cladinosa) unidas a un anillo de lactona de éstos 14 átomos).
- Es el prototipo de los macrólidos: de ella se derivan otros macrólidos
- Polvo de cristales blanco o ligeramente amarillo
- Poco soluble en agua (0.1%)
- Soluble en alcohol, cloroformo o éter
- Se destruye por jugo gástrico, por lo tanto tiene presentaciones con capa entérica
- Hepatotoxicidad, comúnmente producida por estolato.
- Con acción bacteriostática y también bactericida a concentraciones altas.
- Posee un espectro antibacteriano similar, pero no idéntico, al de la penicilina; por eso, representa una alternativa a los pacientes con alergia a la penicilina.
- Tiene actividad frente a muchos estafilococos resistentes a la penicilina pero algunos también manifiestan hoy resistencia a la eritromicina
- Las indicaciones de la eritromicina son las infecciones respiratorias, la tos ferina, la enfermedad del legionario y la enteritis por *Campylobacter*.
- Posee poca actividad frente a *Haemophilus influenzae*.
- La eritromicina también presenta actividad contra clamidias y micoplasma.
- NO ACTÚA contra mayor parte de bacilos Gram negativos entéricos, aerobios.
- Soluciones estables a 4°C, perdiendo su actividad al alcanzar los 20°C y el pH ácido.

- Generalmente es prescrita como sales o ésteres (como ya lo mencionamos anteriormente, con cubierta entérica).
- Usada como alternativa en pacientes alérgicos a penicilina

Presentación:

- Oral (base): tabletas con cubierta entérica de 250, 333 y 500mg.
- Oral (base): tabletas y capsulas de liberación sostenida de 500 y 250mg, respectivamente.
- Oral (estolato): suspensión de 125 y 250mg/5mL

3.4 Farmacocinética

- Los alimentos interfieren con la ABSORCIÓN.

3.4.1 Distribución

- Su volumen de distribución: 40 litros.
- Ingresa a los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos.
- Se distribuye ampliamente. Es importante conocer que este fármaco no atraviesa barrera hematoencefálica adecuadamente. Se han encontrado concentraciones elevadas en Hígado y bazo, uniéndose en un 70-90% a proteínas.
- Es esencial el conocimiento de precauciones durante el embarazo ya que atraviesa placenta, con una concentración del 5-20% de la madre en la leche materna.
- De excelente distribución en oído y pulmones, próstata y secreciones de senos paranasales así como en tejido amigdalino.

3.4.2 Metabolismo

- Su metabolismo es en el HÍGADO, donde induce enzimas microsomales y promueve su propio metabolismo.
- Inhibe enzimas del CYP 3A4.

Su absorción es variable e impredecible, se administra en preparaciones con capa entérica o en presentación de sales o ésteres estable a los ácidos. Estos últimos (presentes como estearato, estolato y etilsuccinato) son confiables y rápidamente absorbidos. Dicha absorción, que se realiza en la porción inferior del intestino delgado, duodeno y yeyuno, es levemente afectada si se consume con alimentos, por lo tanto, es importante ingerirlos previo de las comidas.

“Las concentraciones pico plasmáticas son entre 1-4 hrs después de la dosis con un rango de 0.3 y 1.0 ug/ml, después de 250 de eritromicina base. Y un rango de 0.3 y 1.9 ug/ml después de 500mg”.^{62,45,46}

3.4.3 Vida media

VIDA MEDIA: 1.5 A 2.5 hrs, en paciente con insuficiencia renal esta levemente aumentada.
VIDA MEDIA DE ELIMINACIÓN: 1 a 1.5 Hrs y en pacientes anúricos va de 5 a 6hrs.

3.4.4 Eliminación

- La excreción renal en un 2.5-5%
- Otro pequeño porcentaje (5%) es eliminado sin cambios en la orina.
- Cuando la administración es vía Intravenosa la cantidad de eliminación es mayor.
- También se excreta por bilis y heces.
- Se elimina en hemodiálisis.

3.5 Farmacodinamia

3.5.1 Mecanismo de acción

Actúa como BACTERIOSTÁTICO inhibiendo síntesis de proteínas al ligarse de forma reversible a subunidades 50S del ribosoma bacteriano.

3.5.2 Resistencia

Es adquirida por plásmidos, disminuyendo la afinidad por la droga. Esta disminución de la unión con ribosomas se puede dar por:

- Mutación, produciéndose así una alteración de las proteínas ribosomales en la subunidad 50S (modificación del sitio de unión ribosomal)
- Proteína que aumenta el flujo externo de la droga: esto describe las formas MS de resistencia, donde los microorganismos se vuelven resistentes a macrólidos de 14 átomos, sin embargo permanece la sensibilidad a otros macrólidos (disminución de la permeabilidad de la membrana celular o del egreso activo).
- Producción de esterasa de eritromicina: inactiva a la droga o disminuye la penetración de la misma (hidroliza a los macrólidos). Especialmente es utilizada por las Enterobacteriaceae.

3.6 Posología

POR VÍA ORAL:

- Niños de hasta 2 años: 125 mg/6 h
- Niños de 2 a 8 años: 250 mg/6 h; el doble de dosis en infecciones graves.
- Adultos y niños mayores de 8 años: 250-500 mg/6 h o 0,5-1 g/12 h, hasta 4 g/día en infecciones graves.

- Sífilis precoz: 500 mg 4 veces al día durante 14 días.
- Uretritis no gonocócica no complicada por clamidias: 500 mg 2 veces al día, durante 14 días.^{62 28 31}

EN PERFUSIÓN INTRAVENOSA:

- Adultos y niños con infecciones graves: 50 mg/kg/día en perfusión continua o en varias administraciones (cada 6 h); infecciones leves (si no es posible el tratamiento por vía oral): 25 mg/kg/día;

- Neonatos: 30-45 mg/kg/día repartidos en 3 administraciones.
- Fiebre reumática: profilaxis: Adultos: 250-500 mg/12 h.
- Endocarditis bacteriana: profilaxis: Adultos: 1 g, 1 h antes de la intervención, y 500 mg/6 h, en 8 dosis.
- Sífilis primaria: Adultos: 30-40 g en dosis fraccionadas durante 10-15 días.
- Disentería amebiana: Adultos: 250 mg/6 h durante 10-14 días.
- Disentería bacteriana: Niños: 30-60 mg/kg/día durante 10-14 días.
- Enfermedad del legionario: Adultos: 1-4 g/día, dividido en varias dosis, durante 2-3 sem.

EN INYECCIÓN INTRAVENOSA:

- Adultos y niños: 15-20 mg/kg/día; hasta 4 g/día en infecciones graves.
- Enfermedad del legionario: Adultos y niños: 1-4 g/día en dosis divididas.
- Enfermedad inflamatoria aguda pélvica por *Neisseria gonorrhoeae* en mujeres hipersensibles a penicilina: 500 mg/6 h durante 3 días *en inyección intravenosa*, y luego 250 mg/6 h durante 1 sem *por vía oral*.

NOTA: aunque el estolato de eritromicina es la sal MEJOR ABSORBIDA por vía oral, tiene mayor riesgo de reacciones adversas; debido a esto, las sales de estearato o de succinato pueden ser de preferencia.

3.7 Indicaciones

- Alternativa a la penicilina para los pacientes con hipersensibilidad; infecciones orales; enteritis por *Campylobacter*, sífilis, uretritis no gonocócica, infecciones dérmicas; prostatitis crónica; profilaxis de la tos ferina y endocarditis; acné vulgar y rosácea.
- Fármaco de elección en infección por corinebacterias (difteria, sepsis corinebacterial, eritrasma).
- En infecciones por clamidia neonatales, respiratorias, oculares o genitales.
- Neumonía adquirida en la comunidad, debido a su espectro que incluye: neumococos, micoplasma y Legionella.

3.8 Contraindicaciones. Precauciones

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la eritromicina o sus productos.
- Interacciones peligrosas con fármacos

Precauciones:

- Neonatos de menos de 2 sem (riesgo de estenosis pilórica hipertrófica);
- Predisposición a la prolongación del intervalo QT (incluidos trastornos electrolíticos, uso concomitante de fármacos que alargan el intervalo QT);
- Evitar en caso de porfiria; insuficiencia hepática; insuficiencia renal; embarazo (no se conoce si es perjudicial) y lactancia (se elimina sólo en pequeñas cantidades en la leche);

- Interacciones farmacológicas: por ejemplo: evitar la administración concomitante de pimozida por la causa de arritmias. Puede haber también muerte cardíaca súbita, principalmente en la asociación de inhibidores del CYP 3A4
- Evitar ingesta más de 10 días por riesgo de hepatotoxicidad (especialmente estolato)
- Categoría B para todos los trimestres, ya que atraviesa la placenta.

3.9 Interacciones medicamentosas

Los metabolitos de la eritromicina, son capaces de inhibir las enzimas del CYP 3A4 y así aumentar las concentraciones plasmáticas de distintos fármacos, tales como: teofilina, anticoagulantes orales, metilprednisolona y ciclosporina.

En las interacciones farmacológicas, se aumenta el riesgo de cardiotoxicidad con antiarrítmicos. La asociación con la Warfarina aumenta la actividad anticoagulante. La eritromicina aumenta las concentraciones séricas de digoxina por vía oral y por lo tanto su biodisponibilidad.

NOTA: Se sugiere consultar el capítulo II, en la sección de interacciones farmacológicas de los macrólidos.

3.10 Efectos colaterales

- Son raros, entre estos pueden ser:
Náuseas, vómitos, molestias abdominales o efectos gastrointestinales (debidos a la estimulación directa de la motilidad intestinal), diarrea (colitis asociada a los antibióticos); con menos frecuencia, urticaria, rash y otras reacciones alérgicas; pérdida de audición con dosis altas, reversible; ictericia colestásica, pancreatitis, efectos cardíacos (como dolor torácico y arritmias), síndrome miasténico, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Raramente anafilaxia severa. En los niños se puede presentar estenosis pilórica relacionada con la ingesta de eritromicina a través de leche materna. Hipotermia, colitis pseudomembranosa, exacerbación de la miastenia gravis.

Estas reacciones desaparecen al suspender el antibiótico.

4. AZITROMICINA

4.1 Características y generalidades

- Compuesto por 15 átomos (derivada de la eritromicina, que al agregarle un nitrógeno metilado en anillo de lactona, produce 15 átomos).
- Comparte la mayor parte de las características de eritromicina, aunque similar en espectro antimicrobiano y usos clínico a claritromicina.
- Difiere de la eritromicina y claritromicina especialmente en sus propiedades farmacocinéticas.
- Más estable que eritromicina en el medio ácido gástrico
- Menos activa que eritromicina frente a Gram positivos
- Macrólido que contiene nitrógeno o azalide
- Insoluble en agua
- Soluble en alcohol y en diclorometano

- Cuando se administra CON ALIMENTOS disminuye su biodisponibilidad, por lo tanto se aconseja tomarla 1hr antes o 2hrs después de los alimentos.
- Intenso efecto post antibiótico
- Macrófagos, fibroblastos y células sanguíneas son reservorios de la droga.
- Al igual que la claritromicina es Lipofílica
- NO se metaboliza por citocromo P450, por lo tanto:
- Estudios clínicos humanos NO muestran interacción con otros macrólidos metabolizados por esta vía: libre de interacciones farmacológicas que ocurren con claritromicina y eritromicina.

Presentación:

- Oral: capsulas de 250, 500 y 600mg; polvo para suspensión oral de 100 y 200 mg/5mL
- Parenteral: polvo para inyección de 500mg

4.2 Farmacocinética

4.2.1 Distribución

- Volumen de distribución: 23 a 31.1 L/kg
- Se distribuye lenta y ampliamente por tejidos y su concentración es más alta en ellos que en la sangre.
- Alta concentración también en leucocitos
- Cuando no hay inflamación de meninges se difunde poco dentro del LCR
- Buena y persistente distribución en secreciones bronquiales

4.2.2 Metabolismo

Se metaboliza en un 35% en HIGADO a metabolitos inactivos.

4.2.3 Vida media

Es de 11 a 68hrs. Con un promedio de VIDA MEDIA en tejidos de 2 a 4 días.
VIDA MEDIA DE ELIMINACIÓN: aproximadamente 3 días.

NOTA: estas propiedades permiten la administración de UNIDÓSIS POR DIA y por supuesto la brevedad del tratamiento en muchos casos.

4.2.4 Eliminación

- Renal de 4.5 a 12.2% sin cambios
- Vía biliar: 50%
- Orina

4.3 Farmacodinamia

4.3.1 Mecanismo de acción

Se une a la subunidad 50S ribosomal bacteriano. Sin embargo no se metaboliza por citocromo P450, por lo tanto, no interfiere con otros fármacos metabolizados por esta vía.

4.3.2 Resistencia

Los patrones de resistencia son similares a los de claritromicina y de manera general al resto de los macrólidos.

4.4 Posología

Adultos: 500 mg 1 vez al día durante 3 días;

Niños mayores de 6 meses: 10 mg/kg 1 vez al día durante 3 días; o

Con 15-25 kg de peso: 200 mg 1 vez al día durante 3 días;

Con 26-35 kg de peso: 300 mg 1 vez al día durante 3 días;

Con 36-45 kg de peso: 400 mg 1 vez al día durante 3 días.

Infecciones genitales no complicadas por clamidia y uretritis no gonocócica: 1 g en dosis únicas.

Fiebre tifoidea [indicación no autorizada]: 500 mg 1 vez al día, durante 7 días. ^{45,44}

Enfermedades de transmisión sexual originadas por *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae* sensible: Adultos: 1 g en dosis única. ⁴⁵

Infección por complejo *Mycobacterium avium* en pacientes con sida avanzado: profilaxis:

Adultos: 1.200 mg 1 vez a la sem.

Niños: 20 mg/kg 1 vez por sem, o 5 mg/kg/día; dosis máx 250 mg/día. ^{45,46}

EN INYECCIÓN INTRAVENOSA:

Adultos: Neumonía adquirida en la comunidad: 500 mg/día en dosis única, durante 2 días mínimo; continuar con 500 mg/día *por vía oral* durante 5-8 días más.

Niños: No se ha establecido su eficacia y seguridad.

Enfermedad inflamatoria pélvica:

Adultos: 500 mg/día en una dosis durante 1-2 días, y luego 250 mg/día *por vía oral* durante 1 sem.

NOTA. Haciendo referencia a la VIDA MEDIA de la azitromicina y la permisión de UNIDÓISIS, mencionamos el ejemplo de 1gr de azitromicina, que es tan efectiva como un curso de tratamiento de 7 días de doxiciclina para las cervicitis y uretritis por clamidia.

La neumonía adquirida en la comunidad puede ser tratada con una dosis de carga AL DÍA de 500mg de azitromicina seguida de una de 250mg, POR 4 DÍAS. ⁶³

4. 5 Indicaciones

Infecciones respiratorias; otitis media; infecciones de piel y tejidos blandos; infecciones genitales no complicadas por clamidia y uretritis no gonocócica, fiebre tifoidea leve o moderada por microorganismos multirresistentes [indicación no autorizada]; profilaxis de la endocarditis pediátrica [indicación no autorizada].

4.6 Contraindicaciones. Precauciones.

PRECAUCIONES:

- Embarazo
- Lactancia
- Interacciones farmacológicas
- Tomar en cuenta también las de eritromicina

CONTRAINDICACIONES:

- Insuficiencia hepática o renal.

4.7 Interacciones medicamentosas

Como ya se mencionó anteriormente, la azitromicina es el único macrólido que NO se metaboliza por citocromo P450, por lo tanto:

- Estudios clínicos humanos NO muestran interacción con otros macrólidos metabolizados por esta vía: claritromicina y eritromicina.

4.8 Efectos colaterales

Anorexia, dispepsia, flatulencia, estreñimiento, pancreatitis, hepatitis, síncope; mareos, cefalea, somnolencia, agitación, ansiedad, hiperactividad, astenia, parestesias, convulsiones y neutropenia leve, trombopenia, nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda, artralgia, fotosensibilidad; raramente, disgeusia, decoloración de la lengua e insuficiencia hepática.

5. CLARITROMICINA

5.1 Características y generalidades

- Polvo cristalino casi blanco
- Insoluble en agua
- Soluble en acetona y diclorometano
- Ligeramente soluble en alcohol metílico y acetonitrilo
- Más estable en medio ácido que eritromicina
- Macrólido de mayor absorción digestiva lo que aumenta su biodisponibilidad oral que es de 50%
- Se metaboliza en Hígado
- Presenta 2 metabolitos activos: 14-hidroxclaritromicina y N-demetil claritromicina
- Se distribuye bien en fluidos y tejidos corporales.
- Se une a proteínas en un 40-50%
- Eliminación vía biliar.
- Penetra y se concentra en macrófagos alveolares y polimorfonucleares
- Puede ser ingerida CON o SIN alimentos
- Experimentalmente se ha utilizado junto a azitromicina en tratamiento de Lepra.
- Dosis dependiente y no lineal
- Sensibilidad disminuida o resistente a penicilina puede ser resistente a Claritromicina y a otros macrólidos.
- Activa contra *Mycobacterium avium*, *M. leprae* y *Toxoplasma*

Presentación:

Oral: tabletas de 250 y 500mg; tabletas de liberación prolongada de 500mg; granulos para suspensión oral de 125 y 250mg/5mL

5.2 Farmacocinética

Se absorbe rápidamente en tracto gastrointestinal, por lo que es estable en presencia de ácido gástrico. Dicha absorción no es afectada por comidas.

5.2.1 Distribución

- Su volumen de distribución es de 243 a 266L
- Se une a las proteínas en un 40-50%, distribuida ampliamente en todo el cuerpo excepto en S.N.C.
- Distribución en próstata y secreciones bronquiales

5.2.2 Metabolismo

- Ampliamente metabolizado en HIGADO
- Altas dosis pueden producir incremento desproporcionado en las concentraciones debido a la saturación de las vías metabólicas.

5.2.3 Vida media

- De 3 a 7 hrs dependiendo de la dosis y se prolonga en insuficiencia renal.

NOTA: su vida media permite su administración 2 veces al día (250-500mg dos veces al día). De la misma manera permite el empleo de 1000mg de la formulación de liberación sostenida, UNA VEZ AL DÍA.

5.2.4 Eliminación

- Excretada por orina como droga sin cambio.
- La 14-hidroxi-claritromicina forma otros metabolitos que también son excretados en orina (10-15%)

5.3 Farmacodinamia

5.3.1 Mecanismo de acción

- Unión a la subunidad 50S ribosomal bacteriano, inhibiendo así la síntesis de proteínas.

5.3.2 Resistencia

- La incidencia de resistencia a la claritromicina y otros macrólidos es alta entre cepas penicilino-resistentes que entre las cepas penicilino-sensibles.

5.4 Posología

- Por vía oral: 250 mg/12 h durante 7 días que se puede incrementar en las infecciones graves hasta 500 mg/12 h durante 14 días, como máximo;
- Niños de menos de 8 kg: 7,5 mg/kg 2 veces al día;
- De 8 a 11 kg (1-2 años): 62,5 mg 2 veces al día;
- De 12 a 19 kg (3-6 años): 125 mg 2 veces al día;
- De 20 a 29 kg (7-9 años): 187,5 mg 2 veces al día;
-
- De 30 a 40 kg (10-12 años): 250 mg 2 veces al día
- Niños de 1 a 12 años: 7,5 mg/kg/12 h, dosis máx 500 mg/12 h, durante 5-10 días.
- En perfusión intravenosa en una vena proximal de calibre grueso: 500 mg 2 veces al día;
- Niños : no se ha establecido su eficacia y seguridad.

NOTA: como ya lo mencionamos anteriormente, su vida media permite su administración 2 veces al día (250-500mg dos veces al día). De la misma manera permite el empleo de 1000mg de la formulación de liberación sostenida, UNA VEZ AL DÍA.

Una fracción del fármaco activo y de su principal metabolito es eliminada en la orina; una disminución en la dosis: una dosis de carga de 500mg y luego 250mg, 1 o 2 veces al día, se recomienda para pacientes con depuración de creatinina menor de 30mL/min.^{64 45}

5. 5 Indicaciones

Infecciones respiratorias, infecciones leves o moderadas de la piel y tejidos blandos, otitis media; erradicación del *Helicobacter pylori*

TABLA 6 APLICACIONES FRECUENTES DE LA CLARITROMICINA	
PADECIMIENTO	POSOLOGÍA
Infecciones por Streptococcus	Como alternativa en personas alérgicas a la penicilina
Infección de la piel y/o tejido subcutáneo no complicada	Casuada por <i>S. aureus</i> y <i>S. pyogenes</i> , 15mg/kg/día dividida c/12hrs por 10 días
Exacerbación de bronquitis causada por <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catharrallis</i> y <i>Streptococcus Pneumoniae</i>	ADULTOS: 250-500 mg V.O. 2v/día por 7-14 días
Profilaxis de endocarditis bacteriana	Antibiótico de primera elección: amoxicilina. Alternativa: claritromicina en pacientes alérgicos 500mg oral PREVIO al procedimiento
Infección diseminada debido al grupo de Mycobacterium intracelular ovariario	<ul style="list-style-type: none"> - 7.5mg/kg/ oral 2veces al día (máx. 500mg 2 veces al día). La profilaxis primaria puede ser iniciada en individuos con una cuenta de células CD4 menos de 50/microlitro. - Para la profilaxis secundaria (Prevención de recurrencia): 500mg oral 2 veces/día combinada con etambutol 15mg/kg oral 1vez al dia con o sin rifambutina 300mg oral 1 vez al dia por tiempo prolongado
En la profilaxis de micobacterias y SIDA (infección por complejo de <i>Mycobacterium avium</i>)	Combinado al menos con otro antibiótico
Neumonía adquirida en la comunidad causada por <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Moraxella catharrallis</i> y <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>H. parainfluenzae</i> .	<ul style="list-style-type: none"> - 250mg V.O. 2veces al día por 7-14 días. - 15mg/kg diariamente cada 12hrs por 7-14 días. - Como mínimo 1gr al día
Infección del tracto gastrointestinal por <i>Helicobacter pylori</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Claritromicina 500mg oral cada 6hrs - Omeprazol 40mg oral cada mañana por 14 días - Triple terapia

Las ventajas de la claritromicina sobre la eritromicina, son 2:

1. Frecuencia mas baja de trastornos gastrointestinales
2. Dosificación menos frecuente⁶⁶

5.6 Contraindicaciones y precauciones.

Precauciones: insuficiencia renal; embarazo; lactancia; y distintas interacciones. Observar también las precauciones para eritromicina.

ARRITMIAS. Evite la administración concomitante de pimozida.

5.7 Interacciones medicamentosas

- Arritmias. Se debe evitar la administración concomitante de pimozida.
- Al inhibir sistema CYP 3^a4 puede aumentar niveles de fármacos que interactúan con otras drogas.

TABLA 7			
MEDICAMENTOS CON LOS QUE INTERACTÚA CLARITROMICINA	RESULTADO	OBSERVACIONES	MEDIDAS
Carbamazepina	Aumenta riesgo de toxicidad de carbamazepina (disminución del metabolismo de carbamazepina)	Ataxia, nistagmus, diplopía, cefalea, vomito, apnea, convulsiones, coma.	Disminuye dosis de carbamazepina inicial 25% o suspenderla.
Atorvastatina	Aumenta riesgo de miopía o rabdomiólisis. Probablemente mecanismo es la inhibición de citocromo CYP 3 ^a 4 por metabolismo de atorvastatina.	Vigilar mialgias, rigidez muscular y debilidad, orina oscura.	Considerar terapia alternativa, monitorear niveles de creatinofosfoquinasa.
Atozanivir y otros inhibidores de proteasa	Aumenta riesgo de cardiotoxicidad	Prolongación intervalo QT, taquicardia ventricular de puntas torcidas y paro cardíaco.	Disminuir dosis de claritromicina al 50%, considerar terapia alternativa.
Astemizol	Aumento de la cardiotoxicidad	Disminuye metabolismo hepático de astemizol	Asociación está contraindicada.
Cilostazol	Aumenta el cilostazol	Metabolismo de cilostazol mediado por citocromo P450	Vigilar T. arterial, frecuencia cardiaca,

			biometría hemática, prueba de coagulación, química sanguínea.
Colchicina	Aumentan niveles de colchicina y riesgo de toxicidad	Inhibición del metabolismo de colchicina por inhibición en el hígado de la p-glicoproteína	Monitoreo clínico y hematológico, disminuir dosis de colchicina
Estrógenos conjugados	Aumentan concentraciones plasmáticas	Inhibe citocromo P450 3A4	Vigilar H.T.A., cefalea, tromboembolismo, calambres, etc.
Ciclosporina	Aumenta la ciclosporina y su toxicidad	Disfunción renal, colestasis, parestesias	Ajustar dosis de ciclosporina
Darifenacina	Aumenta concentraciones plasmáticas	Inhibición del metabolismo de Darifenacina por inhibición del CYP 3A4 mediado por la claritromicina	Ajustar dosis de darifenacina
Delavirdina	Aumentan niveles sericos de claritromicina	Inhibición de enzimas del CYP 3 A4	Monitorizar datos de toxicidad de claritromicina
Diazepam	Aumentan niveles sericos de benzodiazepinas	Macrolidos inhiben enzimas responsables del metabolismo de benzodiazepinas. Disminuye metabolismo hepático y disminución de depuración de diazepam.	Depresión del S.N.C., ataxia, letargia. Se ajusta la dosis de benzodiazepinas (disminuir un 50-75%)
Digoxina	Aumenta toxicidad de digoxina	Enterobacterias inactivan digoxina; al administrar claritromicina se aumenta cantidad de digoxina que se absorbe porque no se activa.	Ajustar, disminuir dosis de digoxina.
Dihidroergotamina	Aumenta en el riesgo de ergotismo agudo (nauseas, vomito, isquemia vasoespásmica)	Por inhibición del metabolismo del ergotamina mediada por CYP 3 A4	Asociación contraindicada

Estrógenos eterificados	Aumento de estrógenos en plasma	de en	Aumentan efectos colaterales de estrógenos por inhibición de CYP 3 A4	Vigilar hipertensión, retención de líquidos, cefalea, depresión, aumento de peso, tromboembolismo
Fentanil	Aumento o prolongación de efectos ovoides	o de	Disminuye depuración de fentanil y aumentan sus efectos. Inhibición de CYP 3 A4	Vigilar depresión de S.N.C. y depresión respiratoria. Ajustar dosis fentanil
Itraconazol	Aumento de itraconazol	de	Por inhibición de CYP 3 A4 de itraconazol y claritromicina	Puede NO requerir ajuste de dosis
Lanzoprazol	Glositis, estomatitis, lengua saburral.		Suspender claritromicina	Ajustar dosis de lanzoprazol en caso necesario
metilergonovina	Aumenta riesgo de ergotismo		Nauseas, vomito, isquemia vasoespástica	Requiere ajuste de dosis.

NOTA: Se sugiere también consultar el capítulo II, en la sección de interacciones farmacológicas de los macrólidos.

5.8 Efectos colaterales

Consultar los efectos colaterales de Eritromicina; asimismo, dispepsia, decoloración de los dientes y de la lengua, alteraciones del olfato y del gusto, estomatitis, glositis y cefalea; con menos frecuencia, hepatitis, artralgia y mialgia, raramente, acufenos; muy raramente, pancreatitis, mareos, insomnio, pesadillas, ansiedad, confusión, psicosis, parestesias, convulsiones, hipoglucemia, insuficiencia renal, leucopenia y trombopenia; molestias locales, flebitis con la perfusión intravenosa.⁶⁷

6. Otros macrólidos

6.1 MIDECAMICINA, DIACETATO DE

Indicaciones:

Infecciones respiratorias de vías altas y bajas, cutáneas, estomatológicas, genitourinarias.

Precauciones:

Obstrucción biliar; insuficiencia hepática; interacciones.

Efectos adversos:

Náuseas, vómitos diarreas, dolor abdominal, dispepsia.

Posología:

Por vía oral:

- Adultos y Niños de más de 35 kg: 600 mg/12 h (en caso de infección grave, 900 mg/12 h o 600 mg/8 h).
- Niños de menos de 35 kg: 35-50 mg/kg/día en 2-3 tomas.
- Neonatos: No recomendado.

JOSAMICINA

Indicaciones:

Infecciones respiratorias, otorrinolaringológicas, estomatológicas, de piel y tejidos blandos, oftálmicas, genitales y de mama, de vías biliares.

Precauciones:

Insuficiencia hepática; interacciones farmacológicas.

Efectos adversos:

Náuseas, vómitos diarreas, dolor abdominal, dispepsia.

Posología:

Por vía oral:

Adultos: 0,5-1 g/12 h.

Niños: 15-25 mg/kg/12 h.

ROXITROMICINA

Indicaciones:

Infecciones respiratorias de vías altas y bajas, cutáneas y de tejidos blandos, genitourinarias.

Precauciones:

Síndrome de QT largo; colitis pseudomembranosa; insuficiencia hepática y así mismo interacciones medicamentosas.

Efectos adversos:

Náuseas, vómitos diarreas, dolor abdominal, dispepsia.

Posología:

Por vía oral:

Adultos: 150 mg/12 h.

Niños: 2,5-4 mg/kg/12 h. ^{68 23 45 87}

IV. APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS MACRÓLIDOS EN ALGUNOS PADECIMIENTOS ESPECÍFICOS

4.1 Aborto recurrente

Aproximadamente 1-3% de parejas en edad reproductiva experimentan 3 ó más abortos espontáneos consecutivos, lo que se define como aborto recurrente. “Se denomina aborto recurrente a cualquier pareja que ha experimentado 3 ó más abortos espontáneos consecutivos antes de las 20 semanas de gestación, utilizándose el término de abortadora recurrente primaria si la pareja no ha tenido embarazos viables entre sí, y abortadora secundaria, si ha existido al menos uno viable previo”^{69,49,50}

Esta definición no es meramente semántica, ya que puede orientar tanto en el estudio como en el pronóstico de fertilidad.

“El aborto espontáneo es sin duda la complicación más frecuente de cualquier embarazo, estimándose que un 15% de las gestaciones reconocidas (embarazos clínicos) terminan en aborto, y que aproximadamente el 25% de las mujeres experimentarán un aborto clínico a lo largo de su vida reproductiva”⁴⁸. Esta cifra aparece subvalorada si consideramos que entre un 30 y 50% de embarazos se detienen precozmente en su desarrollo, los llamados embarazos bioquímicos o subclínicos, que en su mayoría, la mujer no alcanza a reconocer por presentar escaso o ningún atraso menstrual. “El 12-15% de abortos recurrentes son embrionarios y de 30 -50% preclínicos, su incidencia se estima en un 2% en parejas fértiles”^{70,49}.

La evaluación debe incluir una detallada historia clínica y examen físico, seguida de una serie de exámenes protocolizados destinados a detectar los factores más frecuentemente involucrados en esta patología (anatómico, cromosómico, inmunológico, endocrinológico y trombofílico). El manejo debe basarse en evidencias, evitando tratamientos experimentales o sin sustento científico, e incluyendo siempre un adecuado soporte emocional, tan necesario en estas parejas.

La importancia de distinguir entre aborto esporádico y recurrente radica tanto en el pronóstico como en la necesidad de realizar estudios en la pareja. “Aquellas con aborto esporádico tendrán un 80% de éxito en su siguiente embarazo sin mediar tratamiento alguno, no justificándose en general la solicitud de exámenes complementarios. Por el contrario, las parejas con aborto recurrente tendrán sólo 50-60% de éxito global en su siguiente embarazo no tratado”^{70,49,50,55}, siendo múltiples los factores que pudieran condicionar el mal resultado reproductivo, y que es preciso investigar.

A pesar de los esfuerzos por dilucidar los orígenes del aborto recurrente, sigue existiendo un 50% de casos sin causa aparente, los cuales suelen lograr tasas de embarazo exitoso de hasta 70% sin mediar tratamiento médico alguno.

4.1.1 Agente causal y transmisión

Entre las causas reconocidas de aborto recurrente se encuentran los factores:

- Genéticos
- Uterinos
- Endocrinos
- Infecciosos (Factor en el que se hace especial énfasis en este apartado).
- Inmunológicos

- Ambientales
- Edad de la mujer
- Presencia de endometriosis.
- En más de 50% de los casos no se halla la causa^{70 49 54}

Entre los microorganismos asociados al aborto recurrente, se incluyen:

- Bacterias (listeria, treponema)
- Virus: citomegalovirus virus de inmunodeficiencia adquirida varicela y rubeola)
- Micoplasmas (urealiticum, hominis)
- Parasitos (toxoplasma, plasmodium); hoy se da suma importancia a la infección por clamidia.

“Los agentes más frecuentemente encontrados a nivel endometrial son bacterias comunes (streptococo, stafilococo, E. coli...) en el 60% de los casos, ureaplasma urealiticum en el 10%, micoplasma en el 12% y chlamydia solo en un 2-5% de los mismos”^{71 51 67}

Asi mismo, en la producción de infecciones, entre los microorganismos asociados al aborto recurrente, se incluyen⁷¹

- Bacterias(listeria, campylobacter, salmonella, brucella, clamidia, treponema)
- Virus (citomegalovirus, rubeola, herpes, virus de inmunodeficiencia humana, varicela y viruela)
- Micoplasmas (urealítico, hominis)
- Parásitos (toxoplasma, plasmodium).

Se acostumbraba a realizar anteriormente el estudio Torch (toxoplasma, rubeola, citomegalovirus, herpes), sin embargo las evidencias indican que “estos agentes no tienen gran importancia como factor causal en el aborto recurrente, por lo que ha dejado de ser utilizado en la evaluación del paciente con aborto recurrente”⁷²

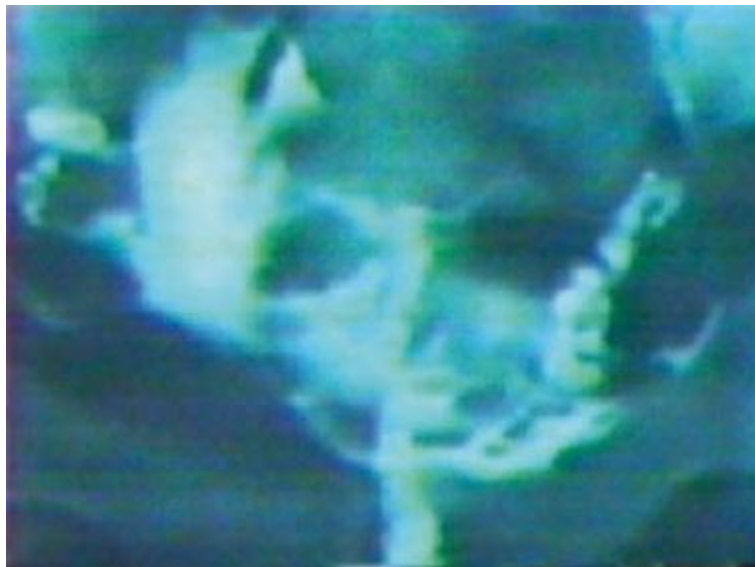


FIG. Enfermedad pélvica inflamatoria (relaciona a infección por clamidia) y síndrome de Asherman, por histerosalpingografía, en un caso de aborto recurrente.⁷²

Hoy se da importancia a la existencia de infección por clamidia, para cuyo tratamiento se utiliza doxiciclina 200 mg, dos veces al día, por siete a diez días, o azitromicina 250 mg, dosis única, a ambos miembros de la pareja.

4.1.2 Signos y síntomas

“La endometritis crónica se comporta habitualmente de una manera silente, convirtiéndose en un hallazgo causal encontrado en tomas de biopsia de endometrio realizada por otros motivos”⁷². En los pocos casos en los que da sintomatología, esta suele consistir en sintomatología leve como

- Molestias pélvicas
- Sangrado uterino
- Dispareunia y
- Leucorrea.

Al afectar a la fertilidad, “puede afectar el embarazo durante el desarrollo de una técnica de reproducción asistida, siendo un hallazgo frecuente en mujeres con fallos recurrentes de la implantación tras FIV, encontrandonos el diagnóstico de endometritis crónica en casi el 42% de las pacientes con fallos recurrentes de implantación tras FIV”⁷³

4.1.3 Diagnóstico

Dentro de los procedimientos diagnosticos que deben realizarse a las mujeres que presentan abortos de repetición son:

- Hitesroscopia y laparoscopia que permitan descartar malformaciones uterinas y el descarte de septum uterino.
- Análisis cormosomico de lata resolución de la pareja para descartar anomalias estructurales de los progenitores o posibilidad de mosaicismo.
- Descartar insuficiencia lutea mediante biopsia del tejido endometrial en la segunda fase del ciclo menstrual.
- Infecciones vaginales por colonización de listeria, treponema siendo estas las mas comunes

El ultrasonido transabdominal y transvaginal son complementarios.

- Las pruebas modernas basadas en anticuerpos monoclonales pueden detectar las gonadotropinas cronicas en niveles de 25UI/L, nivel que se alcanza a los 9 dias posteriores a la concepción (dia 23 a 28 del ciclo). La determinación seriada puede ser útil para el manejo del aborto espontaneo, tambien la hGC urinaria es un excelente marcador para la detección y vigilar la evolución del embarazo temprano normal o anormal.
- Realizar cultivo, es lo mas viable en el caso de sospecha de infección.

Un primer reporte de bajos niveles de progesterona no son suficientes para indicar un LUI ya que existen embarazos viables con niveles iniciales tan bajos como 15.9mnol/L.

Por supuesto antes de practicar LUI se debe descartar infecciones genitales por:

- C. trachomatis
- Neisseria gonorrhoea
- Vaginosis bacteriana
- Y en dado caso, comenzar con el tratamiento oportuno.

En el caso de la endometritis crónica producida por infección, el diagnostico se ha basado clasicamente en el estudio anatomopatológico de las tomas de biopsia endometriales y la identificacion de celulas plasmáticas en la toma endometrial. Los estudios inmunohistoquímicos estan adquiriendo un gran protagonismo en la evaluación de las

tomas endometriales para la identificación de la endometritis crónica. De igual manera se realiza la búsqueda de las células plasmáticas.

“La utilización de la histeroscopia con medio líquido para la distensión de la cavidad uterina se ha mostrado como un método eficaz para el diagnóstico de la endometritis crónica”^{50,55}. Durante la realización de la misma se aprecia una mucosa endometrial engrosada, edematosa, hiperémica y cubierta de micropólipos (de menos de 1 mm) que parecen flotar en la cavidad endometrial. “Utilizando estos criterios histeroscópicos, se tienen unas tasas de diagnóstico de la endometritis crónica del 93%”⁷⁴.

Es importante realizar un diagnóstico diferencial infeccioso del sangrado transvaginal del primer trimestre de la gestación, que se establece con:

- Anormalidades cervicales (excesiva friabilidad, trauma, pólipos y procesos malignos)
- Embarazo ectópico
- Sangrado ideopático en un embarazo viable
- Embarazo molar
- Aborto espontáneo
- Hemorragia sucorionica
- Trauma vaginal

La importancia del diagnóstico antes de poder prescribir un fármaco antibiótico es esencial para no tener errores en el tratamiento. El diagnóstico diferencial y el establecimiento por medio de cultivo del agente etiológico, brindará una eficacia terapéutica.

4.1.4 Tratamiento

“El tratamiento suele basarse en antibióticos utilizando doxiciclina 10mg/12h/14 días. Como tratamiento de rescate en pacientes con cultivo positivo tras ese tratamiento, se puede usar una combinación de doxiciclina + metronidazol”^{75 52, 53}

Actualmente se ofrece un tratamiento de vanguardia la cual se caracteriza por elegir un tratamiento más cómodo. “Se ofrece el tratamiento propuesto a base de dicloxacilina 250mg dos veces al día de 7 a 10 días, o como dosis única el tratamiento a base de azitromicina 500mg dosis única a ambos miembros de la pareja en una sola toma”^{75 54,55}

4.2 Neumonía adquirida en la comunidad

“Patología infecciosa en el anciano con incidencia anual de 25 a 44 en 1000 personas con una incidencia de mortalidad hasta el 30%. Siendo las mujeres más susceptibles entre edades de 40 y 80 años, se relaciona con enfermedades adyacentes tales como”⁷⁶:

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 31%,
- Demencia 26%,
- Cardiopatía isquémica 25%,
- Neoplasias 24%,
- Neumonías previas 23%,
- Diabetes mellitus 18%,
- Tabaquismo 5%,
- Insuficiencia renal crónica 2%.

4.2.1 Agente causal y transmisión

Los principales agentes infecciosos dependiendo el lugar donde se adquiere la infección son:

Microorganismo	Comunidad	hospital	UCI
Streptococcus Pneumonie	14%	25%	17%
Mycoplasma Pneumonie	16%	6%	12%
Haemophilus Influenzae	1%	5%	3 %
Virus	15%	10%	4%
Chlamidya Pneumonie	12%	3%	2%
Legionella Spp	2%	3%	10%

TABLA 8

Teniendo en cuenta que es mas frecuente en mujeres que en varones entre 40 y 55 años.⁷⁷

4.2.2 Evolución natural de la enfermedad

NEUMONIA: Infeccion e inflamacion de los espacios alveolares de los pulmones.

--->AGENTE:

- Neumococo, Streptococcus, pneumonia.
- Es provocada por Gram (-): Seudomona, Klebsiella
- Por enfermedades NOSOCOMIALES
- Tambien por neumonia por aspiracion gástrica

--->HUESPED: Recien nacidos por streptococcus, lactantes de los 2 años, preescolares de 2 a 5 años, adultos por la influenza, adultos mayores de 60 años.

--->MEDIO AMBIENTE: Contaminación, humo de cigarro, agentes químicos.

----->Dx:

- Rx de torax (postero-anterior y lateral),
- Cultivos microbiologicos de esputo y sangre,
- Hemocultivo,
- Aglutinacion en frio para el virus,
- Oximetria.
- Tomografia.
- Ultrasonido.

- ---- >SIGNOS Y SINTOMAS:

- Fiebre.
- Dolor toracico.
- Escalofrio.
- Disnea.
- Quejido respiratorio.
- Tiraje intercostal.
- Cianosis.
- Taquipnea.

- Taquicardia.
- Rinorrea.

- Síndrome de consolidación pulmonar.
- Fatiga.

----->TRATAMIENTO:

- | | |
|------------------|----------------|
| -Antibióticos. | -Azitromicina. |
| -Sulfamidas. | -Doxiciclina. |
| -Oxígeno. | -Eritromicina. |
| -Sedantes. | -Amoxicilina. |
| -Cefalosporinas. | |

----->COMPLICACIONES.

- Otitis media bacteriana.
- Endocarditis.
- Meningitis.
- Absceso pulmonar.
- Artritis.
- Peritonitis.

4.2.3 Signos y síntomas

Dentro de los síntomas se encuentran ⁷⁷:

- Disneas en un 75%,
- Malestar gral 60%,
- Tos y expectoración 58%,
- Fiebre 49% ,
- Taquicardia 31%,
- Alteraciones del nivel de conciencia en un 30 %,
- Dolor pleurítico 8%.

La sintomatología clásica de la neumonía está conformada por tos, fiebre, escalofríos, fatiga, disnea y dolor torácico de tipo pleurítico. Dependiendo del agente causal, la tos del paciente puede ser persistente y no productiva, o presentarse acompañada de esputo.

Entre otros síntomas menos característicos se encuentran la cefalea y las mialgias. En algunos casos, como la neumonía ocasionada por *Legionella pneumophila*, puede existir sintomatología gastrointestinal. Dependiendo del agente causal, la neumonía puede clasificarse como típica o atípica; sin embargo, las características clínicas de ambas pueden ser muy similares:

- La neumonía típica es causada usualmente por *Streptococcus pneumoniae*, mientras que la neumonía atípica tiene su origen en el virus de la influenza, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia ssp.*, *Legionella ssp.*

La edad del paciente es el principal factor que diferencia entre la neumonía típica y atípica; en general, los pacientes jóvenes son más propensos a adquirir agentes atípicos, mientras que los niños y ancianos están más predispuestos al desarrollo de la neumonía típica.

Diagnóstico

Se considera que el diagnóstico se realiza mediante radiología de tórax, así como estudios de laboratorio y datos clínicos compatibles con la infección. La radiografía de tórax que muestra y establece la localización, infiltrados lobulares. Sin embargo el diagnóstico definitivo se realiza por medio de cultivo sabiendo el motivo específico de la infección y tipo de bacteria involucrada. Los datos clínicos que dirigen hacia el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad siendo los principales y con mayor frecuencia los que se presentan en el caso de una infección de este tipo son:

Cuadro 2-2-2. Cuadro clínico del paciente con neumonía ⁷⁸

- Fiebre mayor de 38 °C
- Tos con o sin esputo
- Hemoptisis
- Dolor pleurítico
- Mialgias
- Malestar gastrointestinal
- Disnea
- Malestar general
- Fatiga
- Estertores y/o sibilancias
- Matidez a la percusión

4.2.5 Tratamiento

Se insta un tratamiento empírico al inicio de la patología; “se recomienda iniciar con fluoroquinolonas en 70%, cefalosporinas de tercera generación en un 20%, amoxicilina ácido clavulánico 7% , aminoglucosidos y macrólidos en un 4%”^{62 64}. Según las guías de Francia en los últimos 3 años.

“Siendo los más utilizados dos antibióticos en combinación los cuales fueron cefalosporinas de tercera generación y macrólidos; tratamiento utilizado por 10 o 14 días.”⁶². “Se recomienda el uso de amoxicilina como tratamiento inicial de elección, cuando no es posible se indica como primera alternativa claritromicina o doxiciclina así como tratamiento inicial de elección cuando es por causa de neumonías atípicas”⁷⁹

4.3 Asma y macrólidos

- Es un estado patológico caracterizado por presentar episodios intermitentes de disnea paroxística, causada por la disminución generalizada de la luz bronquial; casi siempre se asocian edema y secreción anormal de moco que junto con el espasmo, son responsables de los signos y los síntomas de obstrucción generalizada de las vías respiratorias bajas.
- Este complejo síndrome puede ser agudo o crónico; agudo sobreañadido o crónico benigno o grave, de etiología múltiple o desconocida. En este apartado se hace énfasis al asma por complicación infecciosa.
- El asma es una enfermedad no curable, sin embargo puede controlarse por medio de la prescripción de fármacos adecuados a algunas características que se mencionan más adelante.

- Las personas que padecen de esta patología, tienen vías respiratorias muy sensibles y reaccionan a muchos factores ambientales, tales como el humo del cigarro, smog, distintos tipos de alergias u otros condicionantes donde obviamente las infecciosas son las mas peligrosas y frecuentes.
- Esta enfermedad esta caracterizada por el estrechamiento de los bronquios debido al aumento de la reactividad bronquial frente a diversos estímulos, esta reactividad bronquial responde produciendo inflamación, MECANISMO donde los macrolidos actuarían produciendo desinflamacion.
- El asma afecta la capacidad respiratoria de la persona que la padece y puede, incluso provocar la muerte, por eso es imprescindible que la enfermedad sea tratada bajo ciertas condiciones y criterios tanto agudos como crónicos para lograr una mejoría clínica.

El asma es una enfermedad cada vez más frecuente entre los niños y los jóvenes, del mismo modo en el adulto joven y los ancianos. "Se calcula que la padece el 10 por ciento de la población infantil en países industrializados, y en muchos casos la enfermedad aparece como respuesta a determinados estímulos como el polen, los ácaros de polvo o ciertas partículas de la piel del perro y del gato"^{80 63 64 66}

- Se caracteriza por la aparición de episodios de dificultad respiratoria, generalmente asociados a otros síntomas como tos, sibilancias y disnea⁸⁰
- Los síntomas varían según la edad.
- De esta manera, en los niños prevalece principalmente la tos nocturna ,mientras que en los adultos los tres principales síntomas son:
 - Dolor retroesternal
 - Sibilancias y
 - Fatiga crónica
 - Cinaosis

"En los últimos años se ha registrado una mayor prevalencia y un aumento progresivo de casos en niños y adolescentes, así como en ancianos lo cual pone de manifiesto la necesidad de tomar medidas preventivas"^{81,66} Como ya se mencionó el asma no tiene cura, solamente puede alcanzarse en algunos casos de asma alérgica o relacionada con el lugar de trabajo del paciente, evitar el agente causal.

"La alteración funcional más característica del asma es el aumento en la resistencia de las vías aéreas (Raw), particularmente de aquéllas situadas en la periferia (< 2 mm de diámetro)"⁸² Los principales factores que originan la disminución de su luz son:

- Contracción del músculo liso
- Hipersecreción de moco
- Engrosamiento de la pared por inflamación y/o remodelación.

Sin embargo, existen otros dos factores que también favorecen el cierre de las vías aéreas en el asma:

- Alteraciones del surfactante producidas por el proceso inflamatorio y
- Disminución de la presión transpulmonar (PL), también llamada presión de retracción elástica.

“Durante una exacerbación asmática el disminuye la distensibilidad pulmonar, es decir, se acentúa la disminución de la PL, haciendo que el punto de equilibrio entre el pulmón y la caja torácica se logre a volúmenes más altos (aumento de la capacidad funcional residual [FRC]), lo que implica que el paciente respire tal vez su mismo volumen corriente, pero con los pulmones con mas contenido de aire^{66,67}

Durante una espiración forzada el cierre prematuro de las vías aéreas origina atrapamiento de aire, un aumento en el volumen residual. Si la exacerbación asmática es grave, las alteraciones regionales de la ventilación pueden quedar en desequilibrio con respecto a la perfusión sanguínea ocasionando hipoxemia; asimismo el aumento del trabajo respiratorio puede conducir a fatiga muscular, hipoventilación e hipercapnia.

El asma es una enfermedad de las vías aéreas en el que la inflamación desempeña un papel fundamental, los mecanismos responsables solo se conocen parcialmente y hay algunos indicios de que la infección crónica por patógenos intracelulares como Chlamydia pneumoniae podrían desempeñar un papel fundamental en la etiopatogenia.⁸³

4.3.1 Causas

- El agente causal del asma infecciosa es : Chlamydia Pneumoniae siendo este el mas común.
- Otros agentes son: polvo, determinados alimentos, plantas, determinados ambientes, todos estos de tipo alérgico.

4.3.3 Mecánica pulmonar normal y alteración de la mecánica pulmonar en el asma

La principal función de los alveolos es el intercambio de gases y para que se lleve a cabo es necesario movilizar el aire desde el ambiente hasta los alvéolos y viceversa.

Esta movilización durante la inspiración debe vencer dos resistencias: la resistencia elástica del pulmón que se opone a la distensión y la resistencia de la vía aérea que se opone al paso del aire.

Los pulmones y la caja torácica se encuentran en equilibrio; si ambos se independizaran, los pulmones tenderían a colapsarse y la caja torácica a expandirse. “Esta tendencia pulmonar al colapso se denomina presión de retracción elástica (Pel), también llamada presión transpulmonar (PL) cuyo origen radica en la malla de fibras de elastina y colágena tipo I del tejido conjuntivo, así como en la tensión superficial de los alvéolos”^{84 68,69}.

La capa lipídica de surfactante que los recubre disminuye esa tendencia, pero no la anula por completo. Esta capa, además, evita que la vía aérea periférica acumule líquido en su interior y se obstruya.

Ambas tendencias, la del pulmón a colapsarse y la de la caja torácica a expandirse, se equilibran al final de una ESPIRACIÓN tranquila, cuando los músculos respiratorios están relajados y no hay flujo de aire en la vía aérea. A este punto se le conoce como “capacidad funcional residual (FRC)”^{85 ,67,64}.

Durante la inspiración, la contracción del diafragma y demás músculos inspiratorios aumentan el volumen de la caja torácica. La presión negativa intratorácica que se genera es transmitida a todo el tórax y son los pulmones los que sufren más cambios de tamaño por ser las estructuras más elásticas.

4.3.4 Signos y síntomas

Durante las crisis asmáticas la mucosa bronquial que recubre los conductos respiratorios se inflama y se produce un moco espeso que obstruye los conductos de las vías aéreas. Como consecuencia, los músculos que rodean estos conductos se contraen y estrechan disminuyendo su diámetro, impiden el paso del aire y complican la respiración.

“Las características básicas de la enfermedad son las siguientes”⁸⁶

- Inflamación:

Aumenta la sensibilidad bronquial y la obstrucción. Normalmente su origen es alérgico. Produce un incremento de las secreciones y la contracción de la musculatura bronquial.

Aumento de la sensibilidad bronquial: Tras la exposición a diversos estímulos (humos, gases, olores, aire frío o ejercicio), los bronquios de los asmáticos se contraen produciendo broncoconstricción.

Obstrucción bronquial: Es variable y reversible de manera espontánea o con tratamiento. Durante las crisis la inspiración se torna dificultosa y el aire circula con dificultad produciendo sibilancias y sensación de fatiga o ahogo. En el momento en el que la crisis se resuelve el aire puede moverse normalmente por los bronquios y desaparecen los síntomas. Existen también diferentes clasificaciones del asma. “En cuanto a su origen se puede dividir en asma intrínseca y asma extrínseca o alérgica. El origen del asma intrínseca es desconocido y se detecta con mayor frecuencia en la edad adulta. Tiene un peor pronóstico que el de carácter alérgico y tiende a cronificarse. El asma extrínseca, por su parte, consiste en una reacción antígeno-anticuerpo que desencadena el proceso. Afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, se caracteriza por ataques reversibles y breves de broncoespasmos con sibilancias y dificultad respiratoria, y se controla con un tratamiento adecuado”⁶⁸ El asma también se puede clasificar como leve, moderada o grave, según la frecuencia e intensidad de los síntomas, la manera en la que repercute en la actividad cotidiana y el grado de obstrucción bronquial. El asma leve se puede controlar mediante tratamiento farmacológico y no suele alterar la vida cotidiana de los enfermos; el asma moderada requiere tratamientos más severos e interfiere con las actividades diarias de los pacientes; y el asma grave exige un control continuo y puede poner en peligro la vida de las personas que la sufren.

4.3.5 Diagnóstico

En primer lugar hay que hacer el diagnóstico clínico, basado en la historia clínica donde se ponen de manifiesto los síntomas descritos con anterioridad. Además hay que indagar en las características de las crisis, forma de presentación, intervalo entre las crisis, desencadenantes, periodo estacional, evolución de la enfermedad y una anamnesis general al objeto de poder hacer un diagnóstico diferencial de otras patologías respiratorias que pueden cursar con los mismos síntomas que el asma.

Con el fin de poder objetivar la obstrucción al flujo aéreo, se hace el diagnóstico funcional, que consiste en una prueba de función respiratoria (espirometría). “En todo niño en el que se sospeche un asma bronquial hay que realizar la espirometría basal y con broncodilatador (dar al niño a inhalar un fármaco) con el fin de demostrar que la obstrucción de la vía aérea es reversible (característica del asma)”⁸⁷ Por último, un diagnóstico etiológico, dirigido a buscar la causa que desencadena los síntomas; el identificar la causa es el paso más importante para poder controlar la enfermedad.⁸⁷

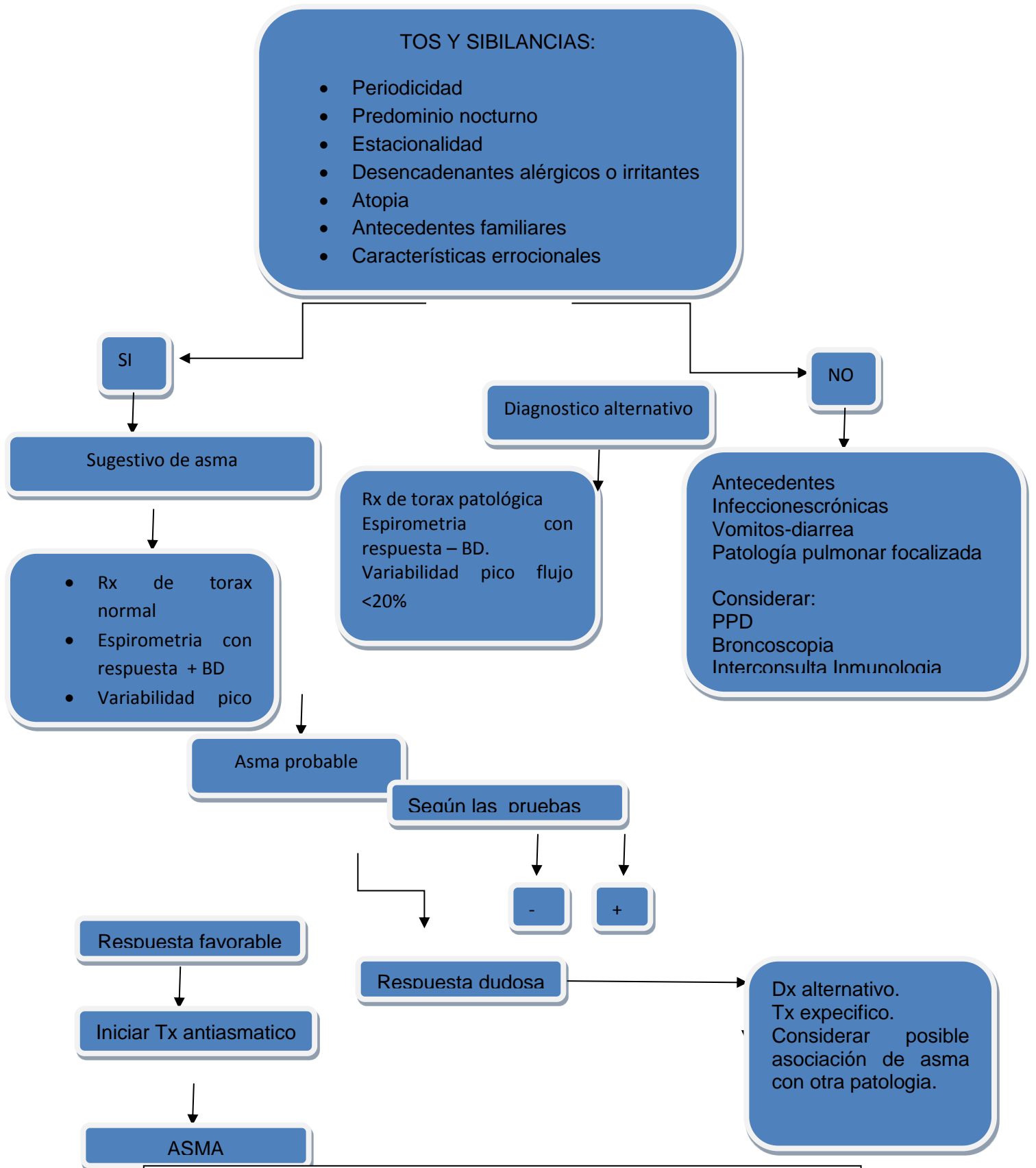


Fig . Moreno Pérez D, Baquero Artigao F, Rodríguez C. Asma: tratamiento y prevención. Elsevier España, vol. 6, núm. 1, 2008.

4.3.6 Tratamiento

“En el año de 1958 se empezó a utilizar la eritromicina en algunos pacientes con asma, pero no fue hasta 1980 que se comprobó su efectividad en el control del asma. A raíz de la sorprendente mejoría de la supervivencia entre los afectados de asma y bronquiolitis difusa tratados con eritromicina que produjeron efectos antiinflamatorios, se continuaron estudios”⁸⁹

Dichos nuevos estudios a partir de los sucesos de mejoría tras la aplicación de eritromicina se estudiaron a otros macrólidos, incluyendo nuevamente a la eritromicina, así como roxitromicina, claritromicina y azitromicina, intentando evidenciar estos supuestos efectos antiinflamatorios.

Y en efecto, se ha comprobado que los macrólidos pueden reducir la inflamación en las vías aéreas de pacientes que presentan dicha patología. “El estudio en pacientes con asma demostró que había mejoría en los signos y síntomas nocturnos y diurnos así como en la disminución de la eosinofilia y de la hiperrespuesta bronquial”⁹⁰

Se conjetura que las propiedades antiinflamatorias de los macrólidos son debido a su capacidad de inhibir el factor nuclear KB y la proteína activadora con lo que se disminuye la secreción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas. Así mismo “disminuyen la expresión de la enzima, óxido nítrico sintasa inducible; la secreción del óxido nítrico además de la capacidad de acumularse en el neutrófilo e interferir en su quimiotaxis y migración del foco inflamatorio al regular en su superficie celular la expresión de selectinas, integrinas y otras moléculas de adherencia intracelular y vascular logran disminuir la respuesta inflamatoria”^{90,65} Además de facilitar la apoptosis del neutrófilo y su aclaramiento celular por los macrófagos, logran la broncodilatación que se debía a la inflamación de la mucosa bronquial.

Ese mecanismo anti-inflamatorio consta de varios procesos:

Modulación de la cascada inflamatoria. “Los macrólidos inhiben la producción y secreción de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF α) tanto en modelos *in vitro* como en muestras de sangre y lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes con PBD”^{91 70 65} “Se cree que este efecto se produce por la inhibición del factor nuclear kappa B (NF-Kb), una proteína esencial para la transcripción de genes que codifican moléculas pro-inflamatorias como IL-8, la cual es liberada como respuesta a los lipopolisacáridos, complejos inmunes y otras citoquinas. La IL-8 es un potente factor quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos y otros mediadores inflamatorios”^{92 70 77}. En general, “los macrólidos inhiben la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible disminuyendo la formación de anión superóxido y de radicales libres”⁹², lo que puede tener algún rol en condiciones pulmonares crónicas con predominio del componente oxidativo como la FQ.

Efecto en los Neutrófilos. Diversos estudios han mostrado una disminución de la migración y actividad quimiotáctica de los neutrófilos luego de la exposición con macrólidos, ya que inhiben la formación de citoquinas, leucotrieno B₄ y otras macromoléculas necesarias para la adhesión de estas células, como las ICAM. “En

modelos in vitro, la eritromicina incrementa los niveles de AMPc en neutrófilos a manera dosis-dependiente, lo cual acelera los fenómenos de apoptosis celular, con una marcada reducción del número de neutrófilos en el esputo⁹³.

El biofilm. “La colonización permanente por *P. aeruginosa* (mucoide y no mucoide) ocurre en casi el 70% de los pacientes con PBD y alrededor del 80% de los pacientes con asma en algún momento de la enfermedad⁹⁴. Esta colonización reduce la supervivencia de los pacientes a medida que se incrementa el número de polimorfonucleares y proteasa en el esputo y por consiguiente se incrementa el daño pulmonar. “Los macrólidos modifican la virulencia de la *P. aeruginosa*, disminuyendo la liberación de elastasa, proteasa, fosfolipasa y exotoxinas”⁹⁵ La *P. aeruginosa* mucoide produce alginato, formando un biofilm que hace difícil la erradicación de esta bacteria; se comporta como un antígeno que induce una reacción antígeno-anticuerpo específica en la superficie de la vía aérea. “Recientemente se ha reportado la producción de alginato en otras formas de *P. aeruginosa*”⁹⁵ La azitromicina disminuye los complejos inmunes séricos, la inflamación secundaria y la adherencia de la *P. aeruginosa* al epitelio respiratorio de la vía aérea.

“Algunos estudios randomizados y controlados en pacientes con asma, demostraron que el tratamiento diario con azitromicina por al menos 3 meses, disminuye el número de exacerbaciones respiratorias sin alterar significativamente la flora respiratoria”^{96 70,71,72} Este efecto es más evidente en los pacientes infectados por *P. aeruginosa*. Las dosis empleadas son inferiores a la concentración inhibitoria mínima contra este germen, lo cual hace suponer que el efecto antibacteriano no es el responsable y sugiere la presencia de algún otro mecanismo. Un estudio que comparó, in vitro, la combinación ciprofloxacina y azitromicina vs ciprofloxacino demostró que “la terapia combinada incrementó la erradicación de *P. aeruginosa*, sugiriendo una mayor penetración de la quinolona al biofilm, probablemente favorecida por la acción del macrólido”⁹⁷.

Aspectos del moco. “Los macrólidos inhiben la expresión de genes productores de mucina de las células del epitelio bronquial, disminuyendo por lo tanto, la producción de moco por las células caliciformes”^{98 71 72} En los pacientes con asma colonizados por *P. aeruginosa*, los macrólidos disminuyen hasta un 80% la viscosidad del moco comparado con placebo, probablemente relacionado con la disminución en la producción de alginato.

Rubin y colaboradores, compararon la secreción de mucus en pacientes sanos vs. rinitis purulenta; después de 2 semanas de terapia con claritromicina, se observó una disminución de la secreción del mucus en ambos grupos pero en el grupo con rinitis purulenta, disminuyó también la viscosidad.

Broncoconstricción. Los macrólidos disminuyen la expresión de endotelina-1, un potente vasoconstrictor y broncoconstrictor natural. Un estudio in vitro demostró que “la administración de eritromicina inhibe la contracción de las células musculares lisas del epitelio bronquial humano en respuesta al estímulo eléctrico”^{71,72} Esta acción la ejercería probablemente al inhibir la respuesta colinérgica, ya que la administración de acetilcolina bloquea este efecto biológico.

Mecanismos de acción implicados en la actividad antiinflamatoria de los macrólidos.

Efectos y características

Mecanismos de acción de macrólidos en las células huésped

Producción mucoide y propiedades reológicas	Menor secreción, mayor elasticidad y movimiento ciliar
Funcionalidad de las células del sistema inmunitario	Disminución en neutrófilos y macrófagos de la quimiotaxis, la migración y de la activación celular. Aumento de apoptosis Disminución de la expresión de moléculas de adherencia celular: Mac-1, ICAM-1, beta-2-integrinas (CD11b/CD18), E-selectina, LFA-3 y VCAM-1
Producción de citocinas	Disminución de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, IL-5, TNF- α , IFN- γ , PGF _{1α} , PGE ₂ y GM-CSF. Sin alteración de IL-2 y LTB ₄
Producción de especies oxidantes	Disminución de anión superóxido, NADPH oxidasa y nitroso-sintasa
Factores de transcripción nuclear y vías de regulación génica	Alteración de la unión a ADN de NF- κ -B y AP-1, promotores de genes de citocinas proinflamatorias Inhibición en la expresión de genes de proteínas mucoides vía ERK
Vías metabólicas de señalización intracelulares	Alteración de la vía de proteincinasas (MAPK): JNK
Transportadores de la membrana	Incremento de la expresión de MPR1 y MDR1
Uniones celulares	Incremento en la expresión de moléculas <i>tight junctions</i> : claudins, occludins y JAM
Anticuerpos plasmáticos	Sin efecto en BPI-ANCA

Mecanismos de acción de macrólidos en poblaciones bacterianas

Efectos en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Alteración de factores de virulencia; disminución de producción de <i>biofilm</i> (biocapa) y menor movilidad Alteración del sistema <i>quorum sensing</i> (sistema de percepción por quorum); reducción de la transcripción de genes
--	--

ADN: ácido desoxirribonucleico; AP-1: activator protein-1 'activador de proteína 1'; BPI-ANCA: antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against bactericidal permeability-increasing protein; CD: cluster of differentiation; ERK: extracellular signal regulated kinase 'cinasa regulada por señal extracelular'; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony stimulating factor 'factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos'; ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1 'molécula de adhesión intercelular 1'; IFN: interferón; IL: interleucina; JAM: junctional adhesion molecules 'moléculas de adhesión para la unión'; JNK: c-jun N-terminal kinase; LFA-3: lymphocyte function-associated antigen 3 'antígeno asociado a la función linfocitaria 3'; LTB₄: leucotrieno B-4; Mac-1: macrophage adhesion molecule 1; MAPK: mitogen active protein kinase 'mitógeno activador de proteincinasas'; MDR1: multidrug resistance protein 1 'proteína de resistencia a múltiples fármacos 1'; MPR1: multidrug resistance associated protein 1; NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced 'dinucleotido de nicotinamida y adenina, fosfato reducido'; NF- κ -B: nuclear factor-kappa B 'factor nuclear kappa B'; PGE₂: prostaglandina E-2; PGF_{1 α} : prostaglandina F-1 α ; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule 1 'molécula de adhesión a célula vascular'.

La eritromicina como tratamiento para la infección durante 3 días demostró efectividad terapéutica clínica en los síntomas por infección en pacientes con asma de igual manera con la reducción de los síntomas agudos del asma. "Al alargarse el tratamiento con azitromicina con dosis de 600mg/semana por 6 semanas se observó que los niveles de IgA anti-Clamidia elevados se asociaron positivamente a peores síntomas del asma por lo que la eritromicina mostró su efectividad aunque no fue significativa"⁹⁹

En la siguiente tabla se muestran los efectos de los macrólidos y sus efectos sobre la musculatura bronquial.

TABLA 9

Gerhardt et al, 2003 ¹⁰⁸	Abierto, prospectivo	6; 39,6 (23–53)	AZM; 250 mg/día × 5 días, seguido de 250 mg/3 × semana; 3,19 (1,63–4,76)	↑ FEV ₁ del 17,1% (absoluto de 0,5 l)
Verleden et al, 2004 ¹⁰⁹	Abierto, prospectivo	8; 36 (5–61)	AZM; 250 mg/día por 5 días, seguido de 250 mg/3 veces por semana; 5,95 (2,8–8,4)	↑ FEV ₁ del 18,3% (absoluto de 0,328 l) a las 12 semanas; del 22,0% (absoluto de 0,353 l) a las 24 semanas; del 33,3% (absoluto de 0,533 l) a las 36 semanas
Khalid et al, 2005 ¹¹⁰	Abierto, prospectivo	8; 36 (18–63)	AZM; 500 mg/día por 3 días, seguido de 250 mg/3 veces por semana; 2,8	↑ FEV ₁ del 20,58% (absoluto de 280 ml) ↑ FVC del 21,57% (absoluto de 410 ml). Sin efectos adversos
Yates et al, 2005 ¹¹¹	Retrospectivo	20; 38 (17–59)	AZM; 250 mg/48h; 3–11	↑ de FEV ₁ a los 3 meses de 110 ml
Shitrit et al, 2005 ¹¹⁴	Abierto, prospectivo	11; 53,5 (40–67)	AZM; 250 mg/3 veces por semana; 10	No se encuentran mejoras en la función pulmonar
Stover et al, 2005 ¹¹⁸	Abierto, prospectivo	6; 63,3 (± 7,11)	Claritromicina; 250 mg/12 h por 2 meses, seguido de 250 mg/24 h; 3–6	Pacientes con bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa. Mejoras clínicas y radiológicas mantenidas
Angel et al, 2006 ¹¹⁵	Abierto, prospectivo	8; ND	AZM; dosis no especificada; 12	Un abandono por rash cutáneo
Verleden et al, 2006 ¹¹²	Abierto, prospectivo	14; 47,7 (± 12,5)	AZM; 250 mg/día por 5 días, seguido de 250 mg/3 veces por semana; 3	No se encuentran mejoras en la función pulmonar
Gottlieb et al, 2008 ¹¹³	Abierto, prospectivo	81; 47 (± 12)	AZM; 250 mg/3 veces por semana; 16,36 (± 5,5)	↑ FEV ₁ , ↓ neutrófilos, ARNm e IL-8. Correlación de los resultados en función de la neutrofilia previa en BAL

ARNm: ácido ribonucleico mensajero; AZM: azitromicina; BAL: labado broncoalveolar; DE: desviación estándar; FEV₁: forced expired volumen in first second 'volumen espiratorio forzado del primer segundo'; FVC: forced vital capacity 'capacidad vital forzada'; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IL: interleucina; inh-mTOR: mammalian target of rapamycin 'diana de mamíferos para rapamicina'; ND: no datos; VPN: valor predictivo negativo.

“Los tratamientos que se aconsejan para el tratamiento del asma son los propuestos en España para la mejoría de la sintomatología del asma a base de claritromicina (500mg/12hrs) a esta dosis se demostró una reducción de IL-8 y del número de neutrófilos sin mostrar cambio en el número de eosinófilos. asimismo la disminución de sibilantes, sin mostrar cambios en el FEV1 pero sí de episodios agudos asmáticos”^{99 71,72,75}

“En niños se realiza administración de azitromicina a razón de (15mg/kg/día) durante 5 días logrando exacerbación aguda del asma. Se disminuye TFN-alfa, IL-1b, e IL-10 junto con la disminución de adquisición de infección por C. pneumoniae, se comprobó la eficacia de la disminución de la disnea, tos, estertores, sibilancias”^{99 73}

El tratamiento adecuado, permite establecer una evolución adecuada en tiempo y en forma, evitando por lo tanto, complicaciones.

4.4 Fibrosis quística

- Trastorno monogenético que se presenta con una enfermedad multiorgánica.
- Dicha enfermedad, es autosómica recesiva producida por mutaciones del gen que codifica la proteína reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística ubicada en el cromosoma 7.
- Existiendo 3 tipos de clases; de la clase I a la IV que se consideran graves por la insuficiencia pancreática y la concentración elevada de NaCl en el sudor.

- Las mutaciones de la clase IV son leves se acompañan de una disfunción leve pancreática y una concentración leve de NaCl en el sudor.
- Los primeros signos y síntomas aparecen en forma típica en la infancia, a pesar de eso el 5 % de los adultos son diagnosticados.
- El promedio de vida en los pacientes es de 30 años y la esperanza de vida en personas con esta patología ya con un tratamiento instalado es 41 años.
- Se caracteriza por una infección crónica de las vías respiratorias que finalmente conduce a bronquiectasias y bronquiolectacicas, insuficiencia pancreática exocrina, disfunción intestinal, funcionamiento anormal de las glándulas sudoríparas y disfunción urogenital.

4.4.1 CAUSAS

- La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad congénita de transmisión autosómica recesiva, que se caracteriza por una disfunción de las glándulas exocrinas, ocasionando secreciones anormalmente espesas.

“La infección crónica persistente inicialmente es por Staphylococcus aureus y Haemophilus influenzae y finalmente es colonizada por Pseudomonas aeruginosa. La intensa respuesta inflamatoria del huésped a esta endobronquitis crónica produce más daño hístico y da por resultado las bronquiectasias y la falla respiratoria”¹⁰⁰ Los organismos que tienen un papel secundario en la enfermedad del pulmón de los FQ incluyen virus respiratorios, tales como “virus syncytial respiratorio y virus de la gripe; Influenzae; y Aspergillus fumigatus. El mycobacterium spp. Mycobacterium atípicas (MNT) Burkholderia cepacia o Stenotrophomonas maltophilia, se está viendo con el aumento de frecuencias en pacientes de los FQ”

4.4.2 Evolución de la enfermedad

“La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad congénita potencialmente letal, más común en la población de raza blanca, que se transmite de forma autosómica recesiva” y se caracteriza por una disfunción de las glándulas exocrinas, con alteraciones hidroelectrolíticas y de las mucoproteínas, produciendo secreciones anormalmente espesas.

“Las manifestaciones clínicas son secundarias a la obstrucción de los órganos afectados, primordialmente pulmón, páncreas, intestino, hígado, vía biliar y genitales”

“Su incidencia es de 1 afectado por 2.000-4.000 nacimientos, dependiendo del origen étnico y la zona geográfica de procedencia, y es probablemente, la enfermedad crónica en la que la supervivencia se ha incrementado más llamativamente en los últimos 25 años”. Cuando se describió la enfermedad en 1938, la mortalidad oscilaba alrededor del 70 % en el primer año de vida, pasando la mediana de supervivencia de 4 años hacia la década de 1960, a 19 años en la de 1970, alcanzando los 33 años en 2001, según datos de la Fundación Americana de Fibrosis Quística.

Al aumentar por tanto sus expectativas de vida, los pacientes que eran estudiados principalmente por pediatras en un comienzo, serán controlados por médicos de adultos en la actualidad. “Debido a este cambio de la esperanza de vida, el número de pacientes mayores de 18 años aumentó desde el 8% en 1970 al 39,5% en 2001 en EE.UU”

Esta espectacular modificación de las expectativas de vida de estos enfermos se debe, sin lugar a dudas, a los recientes avances en la asistencia con la puesta en marcha de unidades de fibrosis quística especializada, establecimiento de una correcta monitorización y a la utilización de nuevas modalidades terapéuticas, así como también el soporte nutricional del paciente.

“El gen de la FC localizado en el brazo largo del cromosoma 7 se identificó y clonó en 1989 y codifica una proteína denominada CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)”^{78,79}. Dicha proteína CFTR “se comporta como un canal del cloro activado por el AMPc, y permite el paso del cloro desde el citoplasma a la luz de las glándulas exocrinas. Las mutaciones en la CFTR producen un defecto del transporte iónico, que se caracteriza por una impermeabilidad al cloro en las membranas apicales de las células epiteliales de las citadas glándulas y por una incrementada reabsorción de agua y sodio desde su luz, mientras permanecen intactos los canales del cloro activados por el calcio”⁷⁸. Esto se traduce en unas secreciones insuficientemente hidratadas, de elevada viscosidad, que pueden obstruir los conductos de los órganos afectados.

Las células epiteliales en las glándulas del sudor, glándulas salivales, vías aéreas, epitelio nasal, conductos deferentes, de bilis, páncreas, epitelio intestinal, también como muchos otros sitios expresan normalmente CFTR. La función de CFTR es importante en muchos de estos órganos, porque su ausencia es la causa de la enfermedad. Sin embargo, se considera que el sitio más afectado responsable de la alta morbilidad y de la mortalidad en FQ, es el pulmón.

La enfermedad fibroquística del pulmón, es caracterizada por la obstrucción de la vía aérea, la infección bacteriana crónica, y una respuesta inflamatoria excesiva, y es la responsable de la mayor parte de la morbilidad y de la mortalidad.

“La infección crónica persistente inicialmente es por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* y finalmente es colonizada por *Pseudomonas aeruginosa*. La intensa respuesta inflamatoria del huésped a esta endobronquitis crónica produce más daño hístico y da por resultado las bronquiectasias y la falla respiratoria. Los organismos que tienen un papel secundario en la enfermedad del pulmón de los FQ incluyen virus respiratorios, tales como virus syncytial respiratorio y virus de la gripe; *Influenzae*; y *Aspergillus fumigatus*.”⁷⁸ “El *mycobacterium* spp. *Mycobacterium* atípicas (MNT) *Burkholderia cepacia* o *Stenotrophomonas maltophilia*”^{78,77} se está viendo con el aumento de frecuencias en pacientes de los FQ, en parte debido al aumento de la supervivencia de estos pacientes y del uso implacable de agentes antimicrobianos. Sin embargo, el papel de los últimos organismos en la enfermedad del pulmón de los FQ no se ha determinado claramente.

4.4.3 Signos y síntomas

Las exacerbaciones se caracterizan por aumento de signos y síntomas pulmonares y de las secreciones de vías aéreas, manifestaciones generales e infiltrados en la radiografía. Se refiere a un cambio en la clínica habitual del paciente que hace necesaria una intervención terapéutica con el fin de revertir los cambios observados en relación con su situación basal previa.

“Las exacerbaciones infecciosas son la principal causa de mortalidad en la fibrosis quística. En los pacientes afectados se incrementan las exacerbaciones y los ingresos a partir de la segunda década de la vida”¹⁰¹ La edad del paciente va a estar íntimamente relacionada

con las diferentes posibilidades de colonización o infección y es fundamental el control seriado de las secreciones respiratorias para valorar el tipo de tratamiento a llevar a cabo.

La valoración de la gravedad de la exacerbación es imprecisa, ya que depende en gran parte del grado de alteración pulmonar previa del paciente. En general, “la exacerbación se considera leve, moderada o grave, en función de que el paciente presente o no afectación del estado general, disnea a mínimos esfuerzos u ortopnea, o hipoxemia respirando aire ambiental”¹⁰¹. Pequeñas recaídas infecciosas pueden descompensar llamativamente a un paciente con enfermedad pulmonar avanzada, mientras que infecciones importantes pueden perturbar escasamente a otro con una enfermedad inicial.

4.4.4 Manifestaciones tempranas

La mayoría de los pacientes con fibrosis quística presenta signos y síntomas de la enfermedad en la infancia, “cerca del 20% comienza en las primeras 24hrs de vida con obstrucción del aparato digestivo, el denominado ileo meconial”¹⁰⁰

Otros cuadros comunes durante los dos primeros años de vida son síntomas respiratorias con predominio de tos persistente, infiltrados pulmonares así como retraso del crecimiento. Sin embargo un grupo significativo de pacientes se diagnostica después de los 18 años de edad.

4.4.5 Diagnóstico

“El diagnóstico de fibrosis quística se basa en la combinación de criterios clínicos y la función anormal de la función sistémica según se demuestra mediante la prueba de sudor, determinaciones de la diferencia de potencial nasal y el análisis de la mutación CFTR. la concentración del cloruro y sodio en el sudor varía con la edad pero en los adultos una concentración de Cl menor a 70meq/L permite distinguir la fibrosis quística de otras patologías”

El diagnóstico de una exacerbación infecciosa no siempre es fácil. Primeramente se define por una asociación de síntomas, signos y resultados de exploraciones complementarias.

Entre los síntomas compatibles destacan: “aumento en la frecuencia y duración de la tos, aumento de la producción de esputo, así como cambios en la consistencia y coloración de éste, aumento de la disnea, disminución de la tolerancia al ejercicio, astenia y anorexia, pérdida de peso, fiebre y hemoptisis”

Los criterios diagnósticos son los siguientes

1) Criterios clínicos:

- Cambios en la intensidad y características de la tos.
- Aumento del volumen y cambio en las características del esputo.
- Aumento o aparición de disnea.
- Disminución de apetito y pérdida de peso.
- Disminución de la tolerancia al ejercicio.
- Fiebre.
- Incremento de la frecuencia respiratoria basal.
- Cambios en la auscultación pulmonar habitual.

2) Criterios radiológicos:

- Aparición de nuevos infiltrados pulmonares.

3) Criterios analíticos:

- Aumento de la velocidad de sedimentación globular o de la proteína C reactiva (son muy inespecíficos).
- Alteración de la gasometría arterial (hipoxemia con/sin hipercapnia).
- Valoración microbiológica del esputo.

4.) Criterios espirométricos:

- Disminución de, al menos, un 10% en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) respecto a su valor anterior.

4.4.6 Tratamiento

- Los principales efectos de los macrólidos en la fibrosis quística, son favorecer la eliminación de las secreciones y controlar la infección pulmonar, disminuyendo la sintomatología de la fibrosis quística siendo estos utilizados como antiinflamatorios.

Efectos de los macrólidos en la fibrosis quística:

Referencia	Diseño del estudio	N.º de pacientes; edad media (intervalo \pm DE) en años	Fármaco; posología; duración media (intervalo) en meses	Resultados y comentarios
Jaffé et al, 1998 ⁶⁹	Abierto, no aleatorizado	7; 12,1 (5,8–16,8)	AZM; ND; 7,2 (3,6–14,4)	Δ FEV ₁ : 11% Δ FVC: 11,3% Δ FEV ₁ : 21%
Anstead et al, 1999 ⁷⁰	Abierto, no aleatorizado	20; ND	AZM; 250mg/48 h; 9,4 (2–18)	Sin efectos adversos destacables
Anstead et al, 2000 ⁷¹	Abierto, no aleatorizado	14; 24 (12–36)	AZM; 250mg/48 h; 22,3 (16–33)	Δ FEV ₁ : 18,9%; Δ FVC: 10,4% Sin alteración de peso, colonización ni patrón
Saiman et al, 2003 ⁷⁸	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	185; 20,4 (ND)	AZM; 250mg/día, 3 días a la semana (si \leq 40 kg) o 500 mg/día 3 días a la semana (si $>$ 40 kg); 5,6	La colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> es criterio de inclusión. Δ FEV ₁ : 6,2%; Δ FVC: 5% (respecto al grupo placebo) En el grupo con AZM: menos exacerbaciones, menor estancia hospitalaria, mayor incremento de peso y sin cambios en marcadores de inflamación
Hansen et al, 2005 ⁷⁵	Observacional, prospectivo, estudio de cohortes	45; 29 (17,5–50)	AZM; 250mg/día; 12	Mejora del estado nutricional e IMC; mejora en FEV ₁ y FVC \downarrow cepas <i>P. aeruginosa</i> mucosas; \downarrow PCR; sin cambios en tratamiento ATB. Escasos efectos adversos
Clement et al, 2006 ⁸⁰	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	82; 11 (\pm 3,3)	AZM; 250mg/día, 3 días a la semana (si \leq 40 kg) o 500mg/día 3 días a la semana (si $>$ 40 kg); 12	Δ FEV ₁ sin diferencias significativas entre los 2 grupos \downarrow n.º de exacerbaciones en grupo de AZM y subgrupo colonizado \downarrow n.º de ATB oral en grupo de AZM y subgrupo colonizado Sin efectos adversos destacados
Steinkamp et al, 2008 ⁸²	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	38; 23,7 (\pm 7,6)	AZM; 20–29 kg: 500 mg, 30–39 kg: 750 mg, 40–49 kg: 1.000 mg, \geq 50 kg: 1.250 mg. Una vez/semana; 8	La colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> es criterio de inclusión. Δ FEV ₁ : –3,7% \downarrow en marcadores de inflamación: PCR, IL-8 y LBP \downarrow de cultivos de <i>P. aeruginosa</i> y alginato en esputo Mejora en calidad de vida. Escasos efectos adversos

Δ FEV₁: diferencia entre final e inicio del volumen espiratorio forzado del primer segundo; Δ FVC: diferencia entre final e inicio de la capacidad vital forzada; ATB: antibiótico; AZM: azitromicina; DE: desviación estándar; IL: interleucina; IMC: índice de masa corporal; i.v.: intravenoso; LBP: proteína de unión a lipopolisacárido; ND: no

“Más del 95% de los pacientes con fibrosis quística fallece por complicaciones como resultado de una infección pulmonar”. El uso de los antibióticos es con el fin de reducir la cantidad de bacterias presentes en el pulmón de esos pacientes.

“Se conjetura que las propiedades antiinflamatorias de los macrólidos son debido a su capacidad de inhibir el factor nuclear KB¹⁰¹ y la proteína activadora con lo que se disminuye la secreción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas. Así mismo disminuyen la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa inducible y la secreción del óxido nítrico además de la capacidad de acumularse en el neutrófilo e interferir en su quimiotaxis y migración del foco inflamatorio al regular en su superficie celular la expresión de selectinas integrinas y otras moléculas de adherencia intracelular y vascular. Así como facilitar la apoptosis del neutrófilo y su aclaramiento celular por los macrófagos.

“Los estudios realizados en niños de 8 a 18 años que recibieron azitromicina a dosis de 250mg o 500mg cada 24hrs durante 6 meses pacientes que recibieron azitromicina de 250mg cada 24hrs durante tres meses de 18 a 44 años donde el 90% estaban colonizados por *P. aeruginosa* los cuales mostraron una mejoría de la función respiratoria”¹⁰¹

La hipótesis del círculo vicioso de las bronquiectasias se sustenta en que la colonización bacteriana del aparato respiratorio prolonga los cambios inflamatorios y el daño pulmonar.

“En los estudios realizados, en un doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyeron 24 adultos con bronquiectasias a quienes se le administraron eritromicina 500mg cada 12hrs durante 8 semanas observaron mejorías significativas en el FEV₁ la capacidad vital forzada y el volumen del esputo en 24hrs y el trabajo donde se administró una dosis de roxitromicina durante 12 semanas se mostró una mejoría significativa en la función pulmonar, además de una importante disminución de la hiperrespuesta, disminución de la purulencia del esputo y de la cantidad de leucitos”

Es importante el tratamiento antibiótico agresivo de las infecciones respiratorias para evitar el deterioro pulmonar, sin olvidar que el control de la enfermedad broncopulmonar debe tener un enfoque multidisciplinario y va a depender de la gravedad de la exacerbación y de los microorganismos habituales detectados en el esputo y de su sensibilidad en un paciente determinado.

A continuación se exponen los diferentes microorganismos que se pueden hallar en pacientes con fibrosis quística y el tratamiento antibiótico a utilizar (no todos los agentes son sensibles a macrólidos):

H. influenzae: se debe tratar con amoxicilina-clavulánico o una cefalosporina de segunda o tercera generación, Ceftriaxone 50-100mg/kg en niños y 1-2 gr en adultos, durante 10-14 días^{101,75,63} Otros cloramfenicol (70-100mg/kg en niños, 1-2 gr en adultos) 40 mg de SMS (sulfametoxazol)+ 6-10 mg TMP (trimetoprima) en niños y 1,6 SMS + 0,36 TMP en adultos

S. aureus: se utilizará cloxacilina por vía oral en casos leves, o cloxacilina intravenosa asociada a un aminoglucósido en exacerbaciones graves. Antibióticos alternativos son amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas de primera o segunda generación, (Cefalexina 50-100 mg/kg en niños, 2gr en adultos) y cotrimoxazol; algunos autores utilizan también rifampicina o ácido fusídico. Si se trata de *S. aureus* resistente a meticilina

se pueden utilizar cotrimoxazol, ácido fusídico, rifampicina o, en casos graves, vancomicina, (30-45mg/kg en niños 2gr en adultos) o teicoplanina.

P. aeruginosa: debe ser tratada durante 2 semanas con ciprofloxacino por vía oral en exacerbaciones leves o moderadas (20-40mg /kg en niños y 1-2 gr en adultos) con ceftazidima y aminoglucósidos intravenosos o una penicilina antipseudomonas con un aminoglucósido en casos más graves o se recomienda la administración parenteral de 2 antibióticos durante 14 a 21 días⁷⁹. Esta combinación resulta sinérgica y puede evitar la aparición de resistencia. Se necesitan altas dosis de antibiótico, ya que estas drogas no alcanzan buen nivel en el esputo y los fibroquísticos las metabolizan más rápido. La capa de alginato de la Pseudomonas mucoides también constituye una barrera al paso del antibiótico¹⁰¹.

La terapia antipseudomonas inhalada también ha demostrado mejorar la función pulmonar y reducir la frecuencia de exacerbaciones.

B. según cepas: el tratamiento consistirá en antibióticos intravenosos según antibiograma, pudiéndose utilizar ceftazidima, piperacilina-tazobactam o meropenem. Casos más leves se benefician del uso de ciprofloxacino.

Microorganismos multirresistentes: Se tratarán según antibiograma. El tratamiento variará según la bacteria aislada: M. kansasii: isoniazida, rifampicina y etambutol. M. avium complex: claritromicina o azitromicina, rifampicina o rifabutina y etambutol.

Micobacterias de crecimiento rápido: tobramicina, amikacina, ciprofloxacino, sulfonamidas, imipenem, claritromicina, cefoxitina. El tratamiento se prolonga durante 12-18 meses.

Hongos: Si existen signos clínicos de afectación generalizada por estos microorganismos se deben tratar con anfotericina B liposomal intravenosa, con fluconazol si hay candidiasis o con itraconazol si hay aspergilosis.

De acuerdo con la respuesta clínica y/o la susceptibilidad del patógeno identificado, se modificará el tratamiento impuesto. "Queda claro, sin embargo, que las fluorquinolonas por vía oral, tan efectivas en las exacerbaciones leves, no están indicadas en las graves y que ciclos repetidos de ciprofloxacino en un mismo paciente deberían alertar al médico sobre la necesidad de administrar tratamiento parenteral".

En las exacerbaciones leves se tratará con antibióticos por vía oral dependiendo del microorganismo habitual o actual, incrementando la fisioterapia respiratoria, el ejercicio aeróbico y una nutrición adecuada.

En las exacerbaciones graves se ingresará al paciente con tratamiento antibiótico por vía parenteral, habitualmente perfundiendo un aminoglucósido y un betalactámico durante 2 semanas con reposo en cama, programa de ejercicio progresivo y fisioterapia respiratoria intensiva. Si la evolución es favorable se puede continuar el tratamiento intravenoso en el domicilio con control riguroso de su evolución. La nutrición debe ser estrictamente controlada.

La vía intravenosa es la forma de administración habitualmente utilizada como tratamiento agresivo en una reagudización infecciosa pulmonar, ya que logra mayores valores sanguíneos del antibiótico. Sin embargo, a pesar de la carencia de publicaciones al respecto, la vía inhalada se ha empleado empíricamente durante las exacerbaciones pulmonares. Con ella se intenta que el antibiótico alcance, en el lugar de la infección, valores superiores a la concentración inhibitoria mínima del patógeno, con menores efectos

secundarios. No obstante, frente a estas ventajas hay que advertir que el fármaco sólo se deposita en las áreas del tracto respiratorio inferior adecuadamente ventiladas, y dado que en la FQ, particularmente durante las exacerbaciones, existe una obstrucción bronquial y trastornos de la ventilación, la viabilidad y eficacia clínica de los antibióticos inhalados va a verse limitada.

Los antibióticos de primera línea para utilizar nebulizados son colistina y tobramicina. También pueden emplearse gentamicina y ceftazidima, No está indicada en las exacerbaciones como alternativa a la administración intravenosa. “Los estudios en adultos han demostrado broncoconstricción en respuesta a nebulizaciones con colistin sin embargo, hasta la fecha ningún estudio ha identificado el grado del problema en niños”^{79,75}

La farmacocinética de muchos antibióticos difiere en los pacientes con FQ respecto a los no afectados por esta enfermedad. En ellos, el aclaramiento corporal y el volumen de distribución de muchos fármacos hidrofílicos, como penicilinas, aminoglucósidos y cefalosporinas, están incrementados, por lo que tanto su vida media como las concentraciones alcanzadas en sangre y en esputo son menores se entiende que sea necesario incrementar la dosis de antibióticos y reducir sus intervalos de administración.

“La decisión de mantener más o menos tiempo la antibioticoterapia suele apoyarse en el grado de recuperación de la función pulmonar (FP), en la disminución de la carga bacteriana en el esputo o en la mejoría de los escores clínicos”^{79,75} Marcar una duración estándar puede no ser apropiada para todos los pacientes^{79,75}. Lo ideal sería mantener el tratamiento hasta que la FP retornase al valor previo.¹⁰¹

4.5 Tosferina

La tos ferina es una enfermedad infecto-contagiosa aguda que afecta al aparato respiratorio, cuyo síntoma típico es una tos en accesos o paroxismos.

“La tosferina es una enfermedad de salud pública la cual causa muerte de 17 millones de de casos y 180 000 fallecimientos anuales principalmente en países en vías de desarrollo”¹⁰²

- La tos ferina es una infección aguda de las vías aéreas respiratorias causada por Bordetella Pertusis .
- La denominación tos ferina , que significa tos violenta, que denota de manera contante el signo mas constante y destacado de la enfermedad: el sonido inspiratorio emitido al final de un paroxismo de tos se denomina “gallo” sin embargo ; esta cracteritica es variable y es infrecuentes en niños menores de 6 meses de edad, por lo gnarl da en niños mayores y en adultos.
- El nombre es chino de la tosferina es “ la tos de los 100” que indica con precisión la evolución clínica de la enfermedad.

4.5.1 Agente causal y transmisión

El causante habitual de la tos ferina es un bacilo del género Bordetella, llamado Bordetella Pertusis, que tiene una apetencia especial por el aparato respiratorio. Produce inmunidad pero ésta va disminuyendo con el tiempo, por lo que se puede volver a padecer la

enfermedad. Otras Bordetellas como parapertusis, bronquioséptica y otros agentes como Mycoplasmas o virus, pueden ser causantes de tos prolongada, pero ninguno de ellos es causa importante de tos ferina.

“Antes de la utilización de la vacuna, la edad de mayor incidencia era entre 2-5 años. Ahora es más frecuente en niños menores de 1 año y ha aumentado entre adolescentes y adultos. La inmunidad no se transmite desde la madre gestante a su hijo”¹⁰²

Las personas que tienen tos ferina por lo general transmiten la enfermedad cuando tosen o estornudan cerca de otras personas, quienes a su vez inhalan las bacterias que causan la enfermedad. Muchos bebés que se contagian de tos ferina la adquieren de sus padres, hermanos mayores u otras personas que los cuidan, quienes a veces desconocen que presentan la enfermedad.

4.5.2 Evolución natural de la enfermedad. Signos y síntomas

1.- Periodo de incubación: dura entre 1-2 semanas. Es asintomático.

2.- Periodo catarral o de inicio: dura 2 semanas con síntomas catarrales inespecíficos: rinitis, estornudos, febrícula (si la hay), lagrimeo, tos leve, seca e irritativa, que se va haciendo cada vez más intensa, de predominio nocturno y que puede provocar vómitos. La tos comienza a ser en accesos provocados por el mínimo estímulo.

3.- Periodo de estado, convulsivo o asfíctico: dura unas 4-6 semanas. La tos se vuelve paroxística o convulsiva en accesos o “quintas”: el enfermo, encontrándose bien, nota que va a tener un acceso, realiza una inspiración profunda y comienza con una tos a crisis. Al terminar la crisis aparece una inspiración ruidosa (al pasar el aire por una faringe muy estrecha) que es lo que se llama “gallo” de la tos ferina.

La tos va cediendo, al final de acceso se expulsa un esputo mucoso blanquecino y con mucha frecuencia vómitos.

Tras unos días la cara está edematosa, con los párpados inflamados: facies tosferinosa.

Debido a las “quintas” o crisis de tos pueden aparecer:

- Pequeñas hemorragias subconjuntivales,
- Petequias en cara, epistaxis,
- Pérdida de conciencia (si la apnea o falta de respiración es prolongada, ulceración en el frenillo de la lengua (al golpearse con los dientes),
- No hay fiebre.

4.- Periodo de convalecencia o remisión: dura entre 1-3 semanas. Las crisis de tos se van haciendo menos frecuentes hasta desaparecer. Pueden aparecer nuevas crisis de tos convulsiva después de varios meses de “superada la enfermedad”, ante la presencia de faringitis o faringoamigdalitis aguda.

Aunque esta es la forma de presentarse normalmente podemos encontrar variaciones o distintas formas clínicas.

- Abortiva: muy frecuente actualmente debido al uso de vacuna: el cuadro es menos intenso y duradero, a veces de difícil diagnóstico, pareciéndose más a un resfriado prolongado.

- Del recién nacido y lactante: más breve. No existe “gallo”, con frecuentes crisis de apnea (que pueden ser graves) y frecuentes complicaciones respiratorias y neurológicas.
- Del adulto: tos irritativa de predominio nocturno. Sensación de opresión en el pecho, no se diferencian los periodos y faltan características típicas de la enfermedad.¹⁰³

4.5.3 Manifestaciones tempranas

- La manifestación temprana es la presencia de síntomas de resfriado común: fluido nasal, etc.

4.5.4 Diagnóstico

- Fundamentalmente por la clínica (difícil en el periodo resfriado común).
- Búsqueda de Bordetella Pertusis en las secreciones faríngeas, que nos sirven para diferenciarlas de otras enfermedades con tos irritativa, intensa y repetida (laringitis, traqueitis, tuberculosis, mucoviscidosis...) y la presencia de cuerpos extraños aspirados en vías respiratorias. El diagnóstico definitivo se hace mediante cultivo y clínica.

4.5.5 Tratamiento

- Los macrólidos son los fármacos de primera elección.
- El uso temprano de éstos en los casos indicados, puede reducir la sintomatología parcialmente, y casi nulo si se inicia a partir del día 14-21 del inicio de la tos.
- Los principales macrólidos utilizados en la tosferina son eritromicina, claritromicina y azitromicina.
- La elección de estos medicamentos involucra edad del paciente y más aun el costo de la adquisición de este. Siendo mayor la utilización de eritromicina por costo del fármaco.

“En menores de 1 mes, la eritromicina causa estenosis hipertrófica de píloro sobre todo cuando se emplea en los primeros 15 días de vida, con riesgo calculado del 1-5%”^{102,70}. Se ha considerado que el fármaco de elección para menores de 1 mes es la azitromicina. A partir del mes de vida, se puede emplear cualquiera de los tres macrólidos. Al momento de emplear eritromicina la duración debe ser de 14 días, siendo eficaz el uso de claritromicina por 7 días y la de la azitromicina por 5 días.

- Los fármacos de segunda elección: trimetoprim sulfametoxazol
- Está indicado si hay alergia o intolerancia a los macrólidos.
- “No está indicado por sospechar resistencia a los macrólidos ya que es excepcional recomendando a razón de 8mg /kg/ día cada 12hrs durante 7 – 14 días”¹⁰³
- Contraindicada en menores de 2 meses. Mas la combinación en lactantes pequeños con pausas de apnea secundarias a la tosferina, estaría justificado emplear estimulantes del centro respiratorio, como salbutamol oral o cafeína.

Atención profiláctica

Se centra la administración temprana de macrólidos a los contactos de los casos indicados, esta indicación debe llevarse con mayor énfasis y se debe llevar un seguimiento terapéutico; estas indicaciones serían:

- Menores de 12 meses
- Mujeres en el tercer trimestre del embarazo
- Pacientes geriátricos

TABLA 11

ERITROMICINA	CLARITROMCINA	AZITROMICINA	
Erradicación	+++	+++	+++
Dosis al día	4	2	1
Duración	14 DIAS	7 DIAS	5 DIAS
Efectos adversos Gastrointestinales	40-60%	20-40%	<20%
Cumplimiento Terapéutico	55-88%	>90%	>90%

4.6 Faringoamigdalitis aguda

EL termino faringitis puede ser descrito también como faringitis aguda, amigdalitis, amigdalitis exudativa aguda, faringoamigdalitis aguda, etc. Para el propósito de este escrito, estos términos son tratados como sinónimos. En esta guía utilizaremos el término faringoamigdalitis aguda.

- “Se denomina como Inflamación de la mucosa de la faringe, incluyendo el anillo de Waldeyer (amígdalas palatinas, linguales y faringeadas (adenoides), la cual puede ser o no de origen infeccioso y de curso agudo o crónico”.¹⁰⁴

4.6.1 Agente causal y transmisión

La patogenia esta aun en discusión pero el criterio mas aceptado menciona que las infecciones virales con infección bacteriana secundaria pueden ser el origen de la enfermedad crónica Agentes etiológicas mas frecuentes: “Bacterianos (30%) Aerobios Estreptococo B hemolítico grupo A, Estreptococos grupos B, C, G, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella Catarrhalis, Neisseria sp. , Mycobacteria sp. , Anaerobios: Bacteroides sp., Peptococcus sp., Peptostreptococcus sp., Actinomycosis. Virales (70%)”¹⁰⁴

4.6.2 Evolución natural de la enfermedad

No se encontró información sobre la historia natural de las faringitis que observe de manera diferenciada entre adultos y niños. La mayoría de las infecciones del tracto respiratorio superior tienden a mejorar y esto aparenta ser igual en las faringitis, pero no se ha encontrado evidencia epidemiológica de esto, tampoco sobre si las recurrencias de las faringoamigdalitis en los adultos. Es importante al considerar las recomendaciones para una adenectomía, “recordar que el tiempo de resolución natural es desconocido en este grupo y debe realizar un balance cuidadoso al considerar los riesgos en comparación con los beneficios del procedimiento quirúrgico”

4.6.3 Signos y síntomas

Los síntomas incluyen:

- Dolor de garganta (dolor de glándulas), generalmente por más de 3 días.
- Anorexia, letargia, malestar general.
- Ausencia de tos (la tos es muy común en las infecciones del tracto respiratorio superior, en general asociada a linfadenopatía cervical superior).

Los hallazgos físicos son:

- Amígdalas o faringe inflamada.
- Amígdalas con exudado purulento
- Fiebre
- Linfadenopatía cervical anterior.

Adenoiditis presenta rinorrea acuosa y muco purulenta, obstrucción nasal, fiebre y finalmente se encuentra ataque al estado general y pérdida del apetito.

Amigdalitis aguda: Dolor faríngeo, fiebre, disfagia, odinofagia, hiperemia en faringe y amígdalas, exudados blanco amarillentos en criptas, halitosis, adenopatías y ataque al estado general

4.6.4 Diagnóstico

“No se ha encontrado evidencia de que las faringitis bacterianas sean más severas que las virales o que la duración de la enfermedad sea significativamente diferente en ambos casos”

- El organismo más comúnmente identificado es el *Streptococcus beta hemolítico del grupo A (SBHGA)*.
- El diagnóstico puede ser realizado de acuerdo a los hallazgos clínicos, por medio del laboratorio o prueba cercana al paciente.
- Los métodos de diagnóstico más comúnmente utilizados son el cultivo y la prueba rápida de antígenos

El diagnóstico clínico preciso es difícil de realizar en la práctica. El cuadro clínico en una faringitis individual es de utilidad limitada para distinguir entre etiología viral o bacteriana.

Varios estudios han tratado de diferenciar entre ellas, basándose en la complejidad de los síntomas incluyendo el exudado amigdalino, la linfadenopatía cervical anterior, la ausencia de tos, el eritema faríngeo y el grado de fiebre y dolor etc, pero estos resultados son conflictivos e inconclusos.

Los estudios de sensibilidad y especificidad sugieren que el diagnóstico clínico falla en un 25-50% de los casos de faringitis por SBHGA y un 20-40% de los casos negativos serán etiquetados como SBHGA”

Cultivo

Un cultivo positivo por SBHGA hace el diagnóstico de faringitis estreptocócica muy probable pero un cultivo negativo no excluye este diagnóstico. Existen casos donde se ha logrado aislar al *Streptococcus sp* de la faringe pero sin evidencia serológica de infección.

“Existe también al menos un 40% de portadores asintomáticos de SBHGA. La flora que podemos recolectar de la superficie de las amígdalas, correlaciona muy mal con lo que podemos encontrar en las criptas donde es más probable que exista la infección y los síntomas también correlacionan muy mal con los resultados de los cultivos”¹⁰⁵

De esta manera, las muestras faríngeas no son ni sensitivas ni específicas de una infección serológicamente confirmada, aumentan los costos considerablemente, pueden medicalizar la enfermedad y alteran muy poco las decisiones de manejo.

Prueba Rápida de Antígenos.

La prueba rápida de antígenos es utilizada comúnmente para identificar las faringitis SBHGA. “La sensibilidad de estas pruebas varía considerablemente (61-95%) a pesar de que la especificidad es mejor (88-100%)” “Un estudio inglés con 23 médicos de atención primaria y 250 pacientes, mostró que la sensibilidad de la prueba era cercana a un 63% y la especificidad de un 91.7%” El uso de estas pruebas impacta las decisiones de manejo de una manera muy leve, sin embargo aumenta los costos y conlleva a un mayor tiempo de espera.

Laboratorio

- Biometría Hemática completa con diferencial leucocitaria y velocidad de sedimentación globular.
- Exudado Faríngeo con cultivo y antibiograma. Pruebas reumáticas con determinación de antiestreptolisinas, factor reumatoide, prueba de látex y proteína C reactiva.

Gabinete.

- Placa lateral de cráneo para partes blandas con objeto de valorar hipertrofia adenoidea.

4.6.5 Tratamiento

A pesar de la que el *Streptococcus* del grupo A (*Streptococcus pyogenes*) es el agente más común en la faringitis bacteriana, solo un pequeño porcentaje de los pacientes con faringitis realmente están infectados. Lo que plantea el problema de generalizar un tratamiento a la mayoría de la población que con o sin antibióticos tendrá una resolución efectiva del cuadro.

La faringitis SBHGA es un de tipo de faringitis en la que el tratamiento antibiótico esta indicado. “El problema consiste en poder diagnosticar una faringitis por SBHGA ya que otros agentes bacterianos pueden también causar faringitis. Esto incluye a los *Streptococcus* Beta-hemolíticos de los grupos C y G, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis* y anaerobios”¹⁰³

La faringitis SBHGA presenta algunas características epidemiológicas y clínicas que al encontrarlas pueden indicar una mayor probabilidad de un diagnóstico adecuado. Sin embargo la evidencia existente nos muestra como estas características no son excluyentes y de esta manera es recomendable utilizarlas para seleccionar pacientes con mayor probabilidad de presentar una faringitis SBHGA al realizar un cultivo faríngeo.

TABLA 12 Características Clínicas y Epidemiológicas sugestivas de una faringitis SBHGA.

Aumenta la probabilidad de Faringitis SBHGA	Disminuye la probabilidad de Faringitis SBHGA
Aparición súbita sin tos Fiebre Cefalea Náusea, vómito, y dolor abdominal Inflamación de la faringe y las amígdalas Exudado en parches Linfadenopatía cervical anterior Edad 5–15 años Presentación durante un brote Historia de exposición	Mayores de 45 años Afebril Tos Disfonía Lesiones orales ulcerativas Conjuntivitis / Coriza Diarrea

En faringoamigdalitis aguda estreptocócica se recomienda el uso de:

- Penicilina compuesta de 1 200 000 UI una aplicación cada 12 hrs por 2 dosis, seguidas de dosis de 3 dosis de penicilina procainica de 800 000 UI cada 12 hrs intramuscular.

En casos de alergia se recomienda

- Eritromicina o cefalosporina de primera generación por 10 días.
- Eritromicina 500mg cada 6hrs por 10 días VO.
- En caso de intolerancia se debe considerar azitromicina a 12mg/kg/ día máximo 5 días o clindamicina, claritromicina.

4.8 Otitis media

Otitis media aguda (OMA) se define como la “presencia de efusión timpánica, demostrada por neumo-otoscopia, nivel hidroaéreo o impedanciometría”, acompañada de signos y síntomas de inflamación aguda del oído medio.

4.8.1 Agente causal y transmisión

“Los gérmenes que más habitualmente ocasionan este procesos son: respivirus (virus respiratorio sincicial, influenza, enterovirus y rinovirus), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catharralis*. Son poco frecuentes: *Streptococcus* grupo A, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, enterobacterias y otros. Pueden asociarse gérmenes anaerobios.

En las otitis medias crónicas supuradas la flora es polimicrobiana, aumentando la frecuencia de enterobacilos, *Pseudomonas spp.*, *S. aureus* y anaerobios”¹⁰⁶

“En estudios realizados en niños con OMA de los sectores Sur Oriente y Oriente de Santiago de Chile, se ha visto que el principal agente involucrado en OMA es *Streptococcus pneumoniae* (40%), seguido de *Haemophilus influenzae* no capsulado (29%), *Streptococcus pyogenes* (7%) y *Moraxella catarrhalis* (4%)”

En la última década, *S. pneumoniae* ha desarrollado resistencia a penicilina (PNC), principalmente, a través de mutaciones de proteínas de unión que se encuentran en la pared de la bacteria.

“*Haemophilus influenzae* y *M. catarrhalis* tienen como principal mecanismo de resistencia la producción de β lactamasas, lo que les confiere resistencia a antimicrobianos β lactámicos de primera línea. En el caso de *H. influenzae*, 10% de 156 cepas aisladas de niños con OMA en nuestro medio, fueron productoras de β lactamasa, lo que en *M. catarrhalis* ascendió a 100%. *Streptococcus pyogenes* es una bacteria que, con el paso del tiempo, mantiene intacta su susceptibilidad a PNC y otros β lactámicos, no reportándose casos de resistencia en Chile ni en el resto del mundo”

Se ha reportado, sin embargo, “resistencia de *S. pyogenes* a macrólidos, a través de un mecanismo de eflujo celular”¹⁰³

4.8.2 Signos y síntomas

Los síntomas más característicos son:

- Otagia
- Fiebre
- Irritabilidad;

Los signos clásicos son otorrea y/o alguna de las siguientes alteraciones de la membrana timpánica:

- Inflamación
- Engrosamiento y/o abombamiento
- Opacidad
- Presencia de bulas
- Depósito de fibrina
- Coloración blanco amarillenta
- Ausencia de movimiento a la neumotoscopia

4.8.3 Diagnóstico

Las infecciones respiratorias constituyen la principal causa de consulta en pediatría y, dentro de éstas, OMA representa la principal indicación de uso de antimicrobianos. El manejo racional de esta patología implica un diagnóstico acucioso y un conocimiento actualizado de las especies bacterianas involucradas en su etiología y de la susceptibilidad *in vitro* a distintos antimicrobianos.

El diagnóstico certero de una OMA parece teóricamente sencillo de acuerdo con la definición ya expuesta, sin embargo, en la práctica, existe un importante sobrediagnóstico.

El mejor consejo para un diagnóstico más acucioso, es realizar una neumotoscopia, en que la presencia de movimiento de la membrana timpánica, descarta la presencia de líquido en el oído medio y, por lo tanto, hace muy improbable el diagnóstico de OMA.¹⁰³

4.8.6 Tratamiento

TABLA 13

SINUSITIS Y OTITIS MEDIA AGUDAS COMUNITARIAS	PLAN TERAPÉUTICO y duración
Elección	Amoxicilina 10 días o amoxicilina/clav 10 d o cefuroxime-axetil 10 d
Especialmente en alérgicos a betalactámicos:	Claritromicina 10 d o azitromicina 1,5 g en 3 a 5 días o clindamicina 7-10 d
En infección grave o complicada	Cefalosporina III G (ceftriaxona o cefotaxime) i/v

Ferrer L, Raffán F. Macrólidos en procesos inflamatorios crónicos. Elsevier Doyma, 2010, 8(1), 229

- **claritromicina** 500 mg. cada 12 horas v/o
- **azitromicina:** 1500 mg en 3 a 5 días v/o

4.7 EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza esencialmente por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible. Se trata de una enfermedad infradiagnosticada, con una elevada morbilidad, y supone un problema de salud pública de gran magnitud. La EPOC es una enfermedad compleja y con una presentación clínica muy heterogénea. Dentro de lo que hoy denominamos EPOC se pueden definir diversos fenotipos con repercusión clínica, pronóstica y terapéutica

4.7.1 Causas

La relación entre el tabaco y la EPOC ha sido comprobada más allá de toda duda razonable y es la causa más determinante en el desarrollo de la enfermedad. “Los fumadores susceptibles (alrededor de un 15%) presentan una pérdida acelerada del FEV por año (unos 40-100 Ml frente a los 20-30 ml/año de los no fumadores)”¹⁰⁸ y existe además una relación con la cantidad de tabaco consumido.

La exposición laboral que presenta evidencias de relación causal con la Neumopatía incluye el cadmio, sílice y polvos inorgánicos. La polución ambiental o doméstica, aunque ha sido invocada y discutida, es un factor menos claro y al menos muy pequeño en comparación con el tabaco.

El segundo factor más comprobado son los “déficit graves de alfa 1-antitripsina (ATT), que asociados con el fenotipo PiZZ es un importante factor en la producción de enfisema”^{80,81} De todas formas, estos casos suponen una parte muy pequeña de los pacientes con Neumopatía.

El papel de las infecciones respiratorias en la EPOC se encuentra aún bajo investigación. Algunas infecciones virales (virus sincitial y adenovirus) han sido señaladas como culpables de provocar síntomas crónicos o alteración en la función. La evidencia apunta a una relación causal entre las infecciones en la primera infancia y una disminución de la función pulmonar en la edad adulta.

La prevalencia es mayor en varones, aunque en países en los que el tabaco tiene ya larga historia entre las mujeres el riesgo parece ser equivalente.

“Factores hereditarios parecen tener alguna importancia al igual que la raza; parece que el riesgo de Neumopatía es menor entre los negros, latinoamericanos y asiáticos, aunque la mayor parte de estos datos se refieren a población americana”

La hipótesis holandesa propone un “origen común troncular para la Neumopatía, aunque no parece que esté suficientemente fundada”

Posiblemente puedan contribuir una serie de factores, algunos no bien conocidos, aunque el papel del tabaco parece determinante. El porqué la mayoría de los fumadores (85%) no desarrollan EPOC sigue siendo un problema apasionante y mal aclarado.

4.7.2 Signos y síntomas. Diagnóstico

Los síntomas clínicos no son útiles de manera aislada para establecer el diagnóstico de Neumopatía obstructiva crónica. Se podrá considerar el diagnóstico en sujetos de más de 35 años con tos crónica y con factores de riesgo para este padecimiento, con los siguientes síntomas:

- Disnea del ejercicio (Síntoma más importante). Para evaluar el grado de disnea se recomienda utilizar la escala de disnea relacionada al ejercicio de “Medical Council Research”
- Tos crónica
- Producción regular de esputo
- Bronquitis frecuente en invierno
- Sibilancias

El diagnóstico de insuficiencia respiratoria se establece con la Gasometría de Sangre Arterial.

TABLA. 14 ESCALAS DE DISNEA RELACIONADAS AL EJERCICIO. Fuente Medical Council Research

ESCALAS	
CUADRO VI. GRAVEDAD DE LA EPOC	
Nivel de gravedad	VEF1 postbroncodilatador (%)
Leve	> 80%
Moderada	> 50%, < 80%
Grave	> 30%, < 50%
Muy Grave	< 30% o con datos de insuficiencia respiratoria crónica*
*Hipoxemia con o sin hipercapnia.	
CUADRO VII. GRADO DE DISNEA RELACIONADA CON LA ACTIVIDAD FÍSICA	
Grado	Grado de disnea relacionada a la actividad física
1	Ausencia de disnea, excepto al realizar ejercicio intenso
2	Disnea al caminar de prisa o al subir una pendiente poco pronunciada
3	Incapacidad para mantener el paso de otra persona de la misma edad, caminando en llano, debido a la disnea, o tener que descansar al caminar en llano al propio paso
4	Tener que parar a descansar por falta de aire al caminar unos 100 m. O a los pocos minutos de caminar en llano
5	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

Las PRUEBAS DIAGNOSTICAS son:

- Espirometría que es imprescindible para establecer el Dx, al demostrar limitación del flujo aéreo con reversibilidad parcial, valoración inicial y seguimiento.

- La espirometría forzada se debe realizar para el Dx y evaluación de la gravedad de la obstrucción; sin embargo, la decisión del manejo posterior debe individualizarse.
- La gasometría es necesaria para determinar la gravedad de la insuficiencia respiratoria e indicar oxígeno suplementario asistencial.
- En la mayoría de los casos, la Rx de tórax no proporciona datos para establecer el Dx.
- La Rx de tórax debe realizarse en todo paciente con neumopatía obstructiva, ya que con esta se identifican comorbilidades y se excluyen otras patologías.
- La Tomografía no se considera estudio de rutina; sin embargo debe ser practicada cuando los síntomas no concuerden con los hallazgos de espirometría, en caso de anomalías vistas en Rx de tórax y en pacientes en protocolo de Qx pulmonar.
- La ecocardiografía es útil para Dx de H.T.A pulmonar.

4.7.3 Tratamiento

TABLA. 15 FARMACOS UTILIZADOS EN NEUMOPATIA CRONICA OBSTRUCTIVA ESTABLE. Fuente GOLD 2007

ANTIBIÓTICOS PARA LAS EXACERBACIONES DE LA EPOC		
CONDICIÓN	ANTIBIÓTICO	DOSIS
1. No ha recibido antibióticos en la últimas 6 semanas Menos de 4 exacerbaciones al año	Amoxicilina	500 mg x 3, durante 7 a 10 días
	Doxiciclina	200 mg el primer día, posteriormente 100mg cada 24 hr durante 7 a 10 días
	TMP/SMX	160/800 mg cada 12 hr durante 7 a 10 días
2. Uso de antibióticos en las últimas 6 semanas Más de 4 exacerbaciones al Año Falla al tratamiento 1	Cefuroxima axetil	250 a 500mg cada 12 hr durante 7 a 10 días
	Amoxicilina/Clavulanato	500 mg cada 8 hr durante 7 a 10 días
	Claritromicina*	500 mg cada 12 hr durante 7 a 10 días
	Azitromicina*	500 mg el primer día posteriormente 250 mg cada 24 hr durante 4 días
3. Exacerbación Grave EPOC grave o muy grave Falla al tratamiento 2	Levofloxacina	500mg al día durante 7 a 10 días
	Moxifloxacina	400 mg al día durante 7 a 10 días
	Gatifloxacina	400 mg al día durante 7 a 10 días

*En caso de alergia a betalactámicos.
 ** Falla al tratamiento. Deterioro clínico después de 72 hr de iniciado el antibiótico, o no mejoría después de 7 a 10 días de tratamiento con antibiótico
 Nota: El uso de Ciprofloxacina como tratamiento de primera línea en las exacerbaciones no se recomienda, por su cobertura para *St. Pneumoniae* subóptima

⁸¹Ferrer L, Raffán F. Macrólidos en procesos inflamatorios crónicos. Elsevier Doyma, 2010, 8(1), 231.

4.8 Tratamiento contra infección por *Helicobacter pylori* y susceptibilidad bacteriana en su tratamiento.

- *Helicobacter pylori* es una bacteria gram negativa que habita la mucosa gástrica humana y se estima que aproximadamente la mitad de la población mundial se encuentra infectada por ella.

- La infección por ella se relaciona íntimamente en el desarrollo de gastritis y enfermedad ulcero péptica.
- H. Pylori es un agente causal de linfoma gástrico derivado del tejido linfoide, asociado a mucosa.
- Además se considera que el adenocarcinoma gástrico tipo intestinal es el estado final de una inflamación crónica asociada con la infección por H pylori esporádicamente cuando la infección se adquiere en la niñez.
- En pacientes con enfermedad ulcero péptica asociada a H pylori tras la erradicación de la bacteria por medio de un tratamiento con antibióticos se observaba mejoría notable y favorece la cicatrización de la ulcera.

4.8.1 Agente causal y transmisión

Durante un tiempo se plantearon varias hipótesis sobre el mecanismo de transmisión, no habiéndose tenido prueba evidente para sustentar ninguna.

Johns Hopkins en Perú, halló en el agua de consumo humano el DNA de H. pylori, planteando al mundo que “el agua era fuente de contagio de esta infección”. Posteriormente en Japon y Estados Unidos de América del Norte se confirmaron estos hallazgos. Esto permitió sostener que uno de los mecanismos de infección era el oro-fecal. Los hallazgos en varios países fueron los siguientes:
BRASIL.

Correia – Silva et al. Compararon la frecuencia de colonización de mucosa oral en fomites (placa dental), mediante la técnica de PCR en donde el H. pylori fue sometido a un trasplante hematopoyético donde se vio significado importante en la frecuencia de H. pylori en la mucosa oral de los pacientes sometidos a trasplante hematopoyético.

“Mediante la técnica de PCR la presencia de H. pylori en cavidad bucal antes y después de la terapia triple de erradicación en pacientes con diagnóstico de infección en mucosa gástrica por H. pylori”⁸² Se observó que la capacidad para eliminar la bacteria de cavidad bucal, fue significativamente menor comparada con la erradicación de la mucosa gástrica, lo cual sugería que la cavidad bucal, sobre todo en pacientes con gingivitis y enfermedad periodontal crónica, serviría como reservorio de la bacteria.

Kignel et al. Evaluaron la presencia de H. pylori en la saliva y en la placa dental supragingival mediante PCR, sometidos posteriormente a endoscopia gástrica por presentar sintomatología digestiva superior.

VENEZUELA

La prevalencia de H. pylori mediante PCR en muestras de placa dental en los pacientes con endoscopia gástrica previa demostró presencia de DNA de H. pylori en placa dental y mucosa gástrica.

4.8.2 Diagnóstico

- La bacteria H. pylori podría inducir respuesta celular inflamatoria crónica en la pared arterial que potenciaría el riesgo de desarrollar arteriosclerosis, dato clínico que podría ayudar a confirmar el diagnóstico por dicha bacteria.

- Las muestras de bilis en pacientes con litiasis vesicular sirve para descartar la presencia de H. pylori mediante la técnica de PCR. Se sugiere que esta bacteria puede ser detectada en la bilis de pacientes portadores de litiasis vesicular.
- El diagnóstico gold estándar es la prueba de PCR seguido del estudio histopatológico por biopsia.

CUBA

En este país los estudios histológicos de biopsia gástrica y “test de la ureasa reportaran el hallazgo de la bacteria en 99% de pacientes con ulcera duodenal, 91% con ulcera gástrica y 94% con gastritis crónica”

ENFERMEDADES EXTRADIGESTIVAS

Se observo en pacientes con enfermedad de chagas, la presencia de cambios morfológicos y funcionales del estomago (hipomotilidad e hipocloridia), malnutrición, deficiencia inmunológica y alta prevalencia en enfermedad péptica asociada a H. pylori mediante el método de ELISA.

COLOMBIA.

Campuzano consideró que en “Japon y algunos países europeos, la infección del estomago por H. pylori y la purpura trombositopenica esta relacionado directamente después de la erradicación de la bacteria, se nota un incremento en el numero de plaquetas. El diagnóstico de purpura trombositopenica idiopática se relaciono con un 80% a la asociación de infección por H. pylori”⁸²

VENEZUELA

Tescari et al. Reportan la evaluación de pacientes con urticaria crónica a quienes se les realizo la prueba de serología para H. pylori, siendo positiva; remitiendo el cuadro dermatológico una vez erradicada la infección por H. pylori.

CUBA

Los niños de edad escolar, se relacionan con anemia e infección por H. pylori. Las asociaciones entre anemia y H. pylori se encuentran en niños pero no en niñas. Concluyendo que el H. pylori es capaz de afectar la absorción de hierro en el estomago y exacerbar así su deficiencia en niños.

VENEZUELA

“La presencia de anticuerpos IgG contra H. pylori en el suero, se relaciona un 90p% con dicha infección. Los niveles de IgA secretora especifica de anti/H.pylori en la saliva de niños con gastritis crónica histológica, fue positivo para H. pylori relacionando el aumento de IgA con la claridad del hallazgo clínico”¹⁰⁴

4.8.3 Tratamiento

- Se han propuesto numerosos tratamientos para la erradicación de H pylori de la mucosa gástrica, utilizando antibióticos con sales de bismuto o inhibidores de bombas de protones como omeprazol y lanzoprazol.

- En diversos estudios realizados “en países europeos indican que la triple terapia, basada en amoxicilina y claritromicina acompañadas de omeprazol o lansoprazol constituyen el de elección”¹⁰⁴
- Aceptado también en los países latinoamericanos, existe consenso en cuanto a los pacientes infectados con *H. pylori* que presentan úlcera duodenal, úlcera gástrica, linfoma deben recibir tratamiento de erradicación.
- El fracaso de la erradicación de *H. pylori* se puede deber a un abandono del tratamiento por parte de los pacientes, con una pronta reinfección de los pacientes tratados con éxito a la existencia de cepas resistentes a los antibióticos utilizados.

“Consiste de amoxicilina 1000mg VO cada 8hrs mas claritromicina 500 mg y omeprazol 20mg cada 8 hrs por 10 días. Para determinar la erradicación de *H. pylori* se recolectan muestras de heces inmediatamente antes de iniciar el tratamiento y entre 30 y 40 días después de finalizado”

Se considera erradicación de *H. pylori* cuando la prueba en la muestra de heces recolectada de 30 a 45 días después de finalizado el tratamiento, es negativo.

Las principales causas en el fracaso de la erradicación de *H. pylori* en la triple terapia son:

1. Incumplimiento por parte de los pacientes
2. Utilización a dosis no terapéuticas
3. Resistencia a los 2 antibióticos usados.

“Los hallazgos más frecuentes en la endoscopia de los pacientes con cultivos positivos a *H. pylori*, fueron: enfermedad ulcerosa péptica con gastritis crónica en 54%, gastritis crónica antral aislada en 46%. En el 84% de las cepas aisladas eran resistentes a metronidazol, el 93% a metronidazol, a tetraciclina en 86%, a claritromicina 60% y amoxicilina en 7%”

“La comunicación de Marshall y Warren al mundo científico en los 80’s realizan el hallazgo de una bacteria espirilada Gram negativa en la mucosa gástrica de pacientes con úlcera gástrica y duodenal”⁸², se recibió una gran incredulidad puesto que se afirmaba que en el estómago no podía sobrevivir ningún microorganismo debido al pH altamente ácido; ellos expresaron “Nuestra comunicación fue tomada con gran escepticismo” y fue hasta el congreso mundial de gastroenterología en Australia, donde se recomendó tratar a todo paciente con úlcera gástrica o duodenal que fuera *H. pylori* positivo.

Fue Perú pionero de muchos aportes del hallazgo del DNA de *H. pylori* en el agua para el consumo humano. Brito Carlos et al. Evaluaron la prevalencia de los genotipos bacterianos del *H. pylori* haciendo uso de técnicas de extracción de DNA y amplificación de genes con PCR, encontrando prevalencia en pacientes con úlcera duodenal y gastritis los genotipos *cagA* y *vacA*, los más comunes en toda la población portadora.

“El genotipo *cagA* fue mayor en pacientes con gastritis crónica (69%) que en pacientes con mucosa gástrica normal, mostrando la fuerte asociación existente entre el genotipo *cagA* y el grado de respuesta inflamatoria en la mucosa gástrica”¹⁰⁵

La expresión del genotipo *cagA* fue asociada con un riesgo relativamente mayor de presentar patología gástrica severa incluyendo: enfermedad ulceropéptica, adenocarcinoma gástrico o linfoma tipo MALT.

En Chile, Araya et al. Investigaron la relación entre la prevalencia de los genotipos bacterianos *cagA*, *vacA* e *iceA* del *H. pylori* demostrando la intensidad de la gastritis en la población. *cagA* se correlaciono con la severidad del daño epitelial y la infiltración de polimorfonucleares. *vaca* fue asociado a daño leve o ausente de la mucosa gástrica.

En Colombia, Cittely et al. Evaluaron la prevalencia de factores de virulencia de *H. pylori* en cepas colombianas, determinando la presencia de genotipo *cagA* y *vacA* mediante la técnica de PCR que el 81% de las cepas de *H. pylori* fueron *cagA* positivas, cepas consideradas las mas virulentas y están asociadas a un mayor desarrollo de Ulcera péptica severa.

En Perú 3 cepas predominantes:

- TIPO 1. Distribuida principalmente en hispanos, peruanos, guatemaltecos, nativos africanos y residentes de estados unidos de america.
- TIPO 2. Predominantemente en Japoneses y chinos.
- TIPO 3. Distribuida fundamentalmente en indios de Calcuta.

Este hallazgo indica que las cepas que infectan a los diferentes grupos étnicos, tienen mayor semejanza genética a los países europeos, lo que sugiere que el *H. pylori* pudo haber sido traído al nuevo mundo por los conquistadores europeos, acerca cerca de 5 siglos.

Clásicamente, el tratamiento de la infección de *H. pylori* se basa en una triple terapia, que incluye la administración de 2 antibioticos y un antisecretor gástrico. Triples terapias basadas en supsitrato de bismuto y un inhibidor de la bomba de protones en conjunto con amoxicilina, claritromicina o metronidazol. Estas combinaciones de primera elección serian según la guía ESPGHAN/NASPGHAN la utilización en primera línea:

“Triple terapia con omeprazol mas amoxicilina mas imidazol ó omperazol mas amoxicilina, mas claritromicina ó sales de bismuto mas amoxicilina mas imidazol”

Respecto a la duración del tratamiento la guía da la opción de escoger entre 7 y 14 dias, teniendo mejores resultados con la prolongación del tratamiento a 14 dias sin falla en el tratamiendo. La primera recomendación de la guía es realizar endoscopia para cultivar la mucosa gástrica y orientar la segunda línea de tratamiento según el antibiograma en caso de no ser erradicada con la primera línea tratamiento.

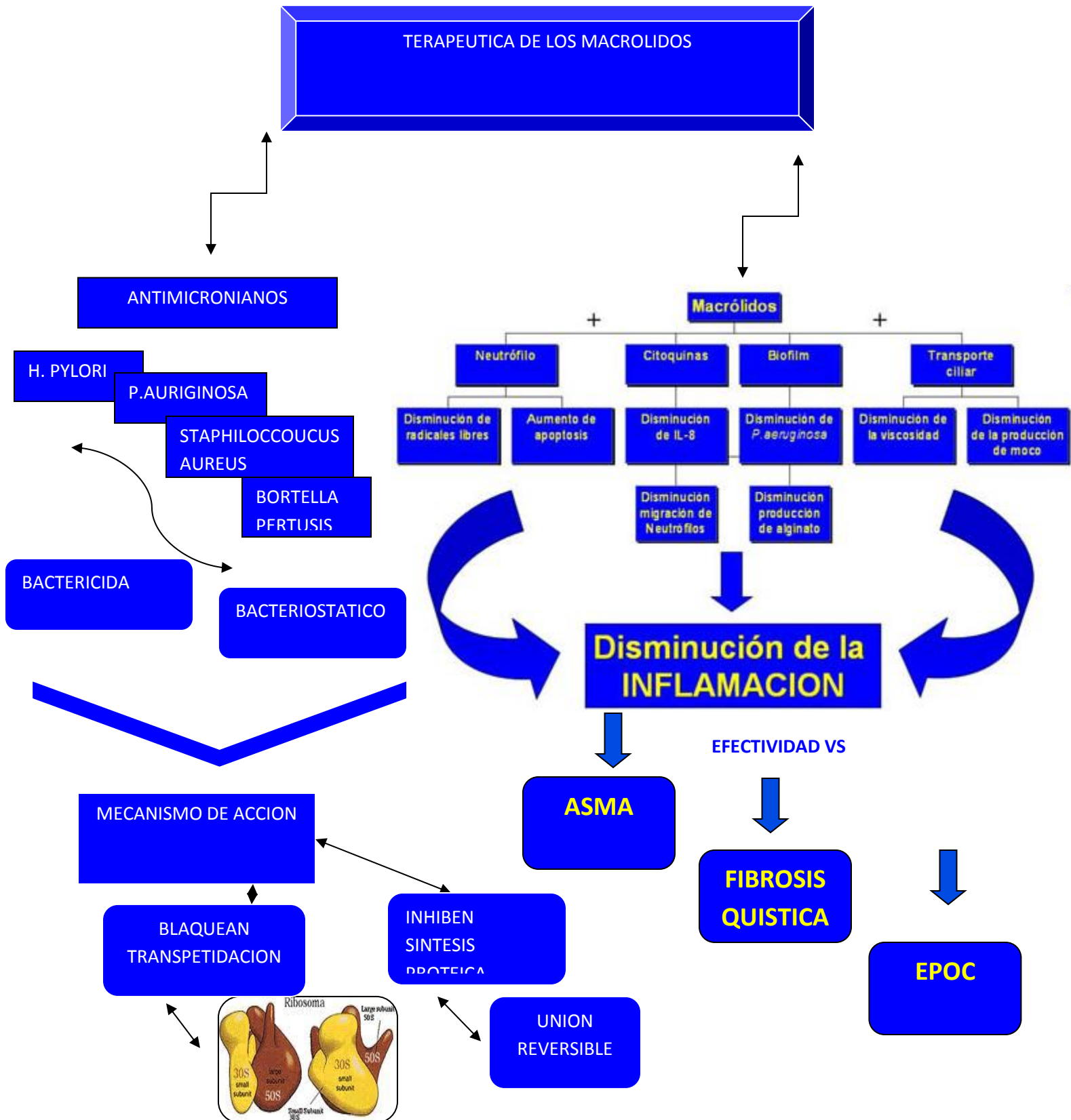
La guía sugiere dos combinaciones posibles como segunda línea de tratamiento, la cual consiste en una cuádruple terapia clásica compuesta de:

1. IBP mas metronidazol mas amoxicilina mas bismuto.
2. IBP mas levofloxacino mas amoxicilina

“Se aconseja el tratamiento para *H. pylori* con esquema triple ¹⁰⁶

1. Lanzoprazol 30mg mas tinidazol 500mg mas claritromicina 250mg. Teniendo una eficacia superior para su erradicación por primera vez de un 56%.¹⁰⁶

XI CONCLUSIONES



XII RECOMENDACIONES

En una entrevista realizada por el diario *The New York Times* en 1945, Alexander Fleming, quien obtuvo ese año un Premio Nobel por su descubrimiento de la penicilina, advirtió que el abuso de dicho fármaco podría ocasionar que se seleccionaran bacterias resistentes. Confirmando esta predicción, y si bien ha causado controversia el hecho de la resistencia bacteriana, dio lugar al comienzo de una nueva etapa de descubrimientos de nuevos antibióticos, donde se vio surgir a la pionera de los macrolidos: la eritromicina.

Dichos antibióticos han transformado la respuesta médica a las enfermedades bacterianas y han vuelto fácilmente tratables muchas enfermedades que antes eran mortales. Los antibióticos macrolidos, han llegado a ser alternativa y también vistos drogas de segunda elección en patologías actuales y de gran trayecto en la historia, transformando a la población bacteriana, cumpliendo su función antibiótica, incluso superando a fármacos que han perdido parcial o totalmente su eficacia.

En la mayoría de las publicaciones, el uso de macrólidos se ha asociado con un incremento de la sobrevida, aunque este efecto benéfico es sólo modesto para algunos sujetos debidos a la patología que presentan. Existe también, mucha evidencia in vitro e in vivo que soporta el efecto basado en las propiedades anti-inflamatorias y la efectividad clínica presentada de los macrolidos.

Es recomendable el acercamiento a la literatura y fundamentos clínicos de estas terapias con macrolidos. Se tiene bien sustentado el efecto benéfico en FQ y bronquiectasias que no respondan a terapias convencionales, podría ser considerado en el caso de asma de difícil control refractaria a tratamiento con esteroides o considerando la posibilidad infecciosa por gérmenes atípicos.

De la misma forma, es probable que los macrólidos exhiban un efecto sobre otras condiciones crónicas, podríamos mencionar las respiratorias como bronquiolitis obliterante o sinusitis crónica, otitis media aguda; sin embargo, la información presentada recoge únicamente sólo una aproximación inicial.

Aún se requieren más estudios controlados para recomendar el uso rutinario bien concientizado de estas drogas en niños, por ejemplo, con enfermedades específicas y algunas otras enfermedades de interés en la población. De tal suerte que el descubrimiento de estos fármacos, no terminó con la era de la investigación correspondiente y continúa, solo para dar mejor beneficio en la prescripción farmacológica en el ataque de agentes patológicos que conciernen a los macrolidos como antibióticos.

XIII BIBLIOGRAFIA

1. Jiménez Ramírez A, Montero Pérez FJ. Manual de tratamiento antimicrobiano: guía terapéutica. Elsevier, 4ta edición; 2009,236-41.
2. Velasco Martín A, Del Valle Asáva A, García Pundo Carvajal A, Luita Dueñas A, Sánchez de la Gala F, Méndez García P, Carravéz Jimena A, Fernández Macías J. A., Sierra Martínez R., Molina Serrano JS. Farmacología Clínica y Terapéutica Médica, McGraw-Hill, 2004, 63-69.
3. Taylor M.N.F, Reide PJ, Dawso JS. Lo Esencial en Farmacología, Elsevier, 3ª Edición, 2011, 201-09.
4. Hinter H, Nagle B. Introducción a la Farmacología, McGraw-Hill, 5ªEdición, 2007, 505-09.
5. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, Fisher BD, Cooper M. Farmacología, McGraw-Hill, Segunda Edición, 2004, 371-83.
6. Rodríguez Palomares C, Rodríguez Palomares A, Servin Hernández D. Farmacología Clínica McGraw-Hill, 2005, 405-11.
7. Rang H. P, Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J. Farmacología, ELSEVIER, 6ª Edición, 2008, 671-75.
8. Lorenzo P, Moreno A, Lizajoain I, Lean JC, Mara MA, Dortales A. Farmacología Básica, Manual Moderno, 2a Edición, 135-39.
9. Martínez Martínez L. Fundamentos Microbiológicos de la terapéutica antimicrobiana. Editorial Prous Science, 2007, 199-216
10. Garau J. Utilidad clínica de los parámetros farmacológicos. Enfermedades Infecciosas. Microbiología Clínica, Editorial McGraw-Hill, 2008. 260-271
11. Katzung B.G. Farmacología básica y clínica, Manual Moderno, 10a Edición, 2007, 774-78.
12. Martínez y Martínez R, Aceves López M, Aranda Aguilar A, Jaurequi Aguirre O. Salud y enfermedad del niño y del adolescente, manual moderno, 6ªEdición,2009, 532-34
13. Harrison TR, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Braunwald E. Principios de medicina interna. McGraw-Hill, 17ªEdición, 2009, 861-70.
14. Custer JW, Rau R. Manual de Harriet Lane de Pediatría, ELSEVIER MOSBY, 18ªEdición, 2010,792-93.
15. Brooks GF, Butel J, Morse S. Microbiología medica de Jawez, Melnick y Adelberg, manual moderno, 18ªEdición, 2005, 145-51.
16. Mendoza Patiño N. Farmacología Médica, Editorial Médica Panamericana, 2008, 649-61.
17. Jiménez Ramírez A, Montero Pérez FJ. Manual de tratamiento antimicrobiano: guía terapéutica. 4ta ed. Madrid: Elsevier; 2009,562-67.
18. Brunton, Laurence. Goodman and Gilman. Manual de Farmacología Terapéutica. 11ª edición. McGraw-Hill, 2008. 872-77.
19. Fernández L, Moreno A, Lizasoain I, Leza Velázquez JC. Farmacología Básica y clínica. 18ª edición. Panamericana, 2010, 832-41.
20. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. 5ta edición. Editorial Masson, 2008, 995-1024
21. Brooks GF, Butel JS, Stephen SA, Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg, Manual moderno, 18ª Edición, 2008, 183-84.
22. Volgeman B, Gudmunsonn S, Laggett J, Turnidge J. Correlación de los parámetros farmacológicos con la eficacia terapéutica. Editorial Trillas, 2009, 347-53.
23. Pascual A. Actividad intracelular de los agentes antimicrobiales en células fagocíticas. Revista Médica Inmunología, 2008, 8(2), 98-112.

24. Soriano F. Lectura farmacodinamia de la sensibilidad antibiótica a patologías infecciosas. *Revista Médica y microbiología*, 2011,6(3), 78-79.
25. Gaynor M, Mankin S. Macrolide Antibiotics: Binding Site, Mechanism of Action, Resistance. *Journal of medicine*, 2008, 3(1), 949-61.
26. Rosset P, Marriet G. Macrolides and their actual status. *Journal of medicine*, 2012, 45(3), 345-60
27. Cutiño Rodríguez E, Hernández Cruz A. Citocromo P450: biomarcador de exposición terapéutico – toxicológico- carcinogénico. *Redalyc el Caribe*, 2010,12(3), 39-51.
28. Famiglietti A, Quinteros M, Vázquez M, Marín M, Nicola F, Radice M, et al, Consenso sobre las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en Enterobacteriaceae. *Revista Argentina de Microbiología*, 2005, 37(1), 57-66.
29. García Rodríguez P, García López O. Infecciones por micobacterias de crecimiento rápido. *Elsevier doyma España*, 2008,41(39),193-99.
30. Fulopova D, Kovrack A, Kovacova R, Cupka P, Massany P. Effect of different macrolides antibiotics on various cell cultures in vitro: cell morphology and immunology system. *Journal of Medicine, biotechnology and food sciences*, 2012, 11 (4) 194-223.
31. Yurgaky J, Rodríguez Guzmán F. Macrólidos: Uso Contemporáneo. Elsevier doyma, Barcelona, 2011, 34(1), 95.
32. Ardila Medina M, Guzmán Zuluaga C, Arbeláez Montoya P. Eficacia del moxifloxacino en infecciones por gram negativos y uso de macrólidos como alternativa. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 2009, 8(3), 632-34.
33. Tzer S, Tylor R. Chylothorax- case report. *Journal of medicine*, 2012, 23(4), 521-27.
34. Serna Medrano C, Ribes E, Galván Real L. Alta a exposición en la población y sus diferencias por genero y edad, Elsevier España, 129(34), 247-51.
35. Jiménez Douglas P, Remando Patiño JC. Determinantes de la prescripción de antibióticos en atención primaria. Elsevier España, 2012, 34(2), 194-99.
36. Souza R, Blanquert D. Hot topics whit the bacteria. *Journal of medicine*, Elsevier españa, 2008, 34(6), 9-12.
37. Merriet H, Lode H. Disseminated infection due to mycobacterium abscesses in an HIV infected patient, *Journal of medicine*, 20011, 3(1), 46-52.
38. García Orihuela M, Alfonso Orta I. Guía práctica para la aplicación de una política de antimicrobianos en servicio geriátrico. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2009,3(2), 98-103.
39. Fonseca E, Prieto F. Manejo de la infección materna con VIH y del recién nacido expuesto. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 2008, 56(1), 68-81.
40. García Díaz J, Santolo Perri R. Flebitis relacionada con la administración intravenosa de antibióticos macrólidos. Estudio comparativo de eritromicina y claritromicina. *Revista hospital universitario príncipe de Austria*, 2011, 23(4), 133-134.
41. Bayona García J. Nuevos fármacos antituberculosos. *Acta Médica Peruana*, 2009, 26(4), 247-50.
42. Facundo Sierra R, Sánchez Sainz J. Resistencia in vitro de aislamientos clínicos de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en México. *Bioquimia med*, 2012, 45(1), 124-28.
43. Soriat S, Morgan T. Cutaneous infection in a tattoo due to *Mycobacterium chelonae*: a report of 2 cases and a review of the literature. *Journal of medicine*, 2012, 12(3), 840-43.
44. Morosini M, Cercenado Ramírez E. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos. Elsevier España,12(1), 326-32

45. Dolores Martínez J, Hiart Maortua A. Relación entre la resistencia bacteriana intrahospitalaria y el consumo de antimicrobianos durante un periodo de 13 años. Elsevier Doyma, 2009, 12(3), 442-446.
46. Gracia García J, Palacín E. Aumento de la Resistencia a macrólidos mediada por metilasas en *Streptococcus pyogenes* en un hospital pediátrico de Barcelona. Elsevier España, 20012, 12(2), 32-33.
47. Carrión Rodríguez A. Uso de los antibióticos macrólidos en la población pediátrica, Elsevier doyma, 2010, 109(16), 360-69.
48. Soriano García KL. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma, Elsevier, 2010, 34(3), 462-66.
49. Gisbert J. Tratamiento de rescate ante el fracaso erradicador de *Helicobacter pylori*, Elsevier doyma, 2010, 23(3), 90-98.
50. Giner Almaraz S, Canós Cabedo M, Rodilla Calvelo F, Ferrer Gómez C. Nuevos Macrólidos ¿Superan A Eritromicina?, Elsevier, 2012, 19(5), 259-65.
51. Jorin R, Cruz Avilés R. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la endocarditis infecciosa, Redalyc España, 2009, 7(1) 42-54.
52. Urruzano Telleria P. Manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en el niño, Revista gastroenterología infantil med, 2010, 23(2), 192-99.
53. Girón R, Ancochea J. Macrólidos, no sólo antibióticos. Redalyc, 2012, 44(5), 229-32
54. Ramos Ruiz J, Ramírez Pico A, Pérez Milena A. A propósito de un brote familiar de neumonía adquirida en la comunidad. Revista habanera de ciencias medicas, 2012, 1(1), 339-43.
55. Blanco Hernández N, Machado Pérez Y, García Milán A, Alonso Carbonell L. Utilización de azitromicina en el área de salud Mártires de Calabazar. Revista Habanera de Ciencias Médicas, 2010, 12(2), 310-18.
56. Ros C, Palacio M, Bosh J, Cobo T, Gratacos E. Resultados perinatales en amenazas por parto prematuro con colonización endocervical por *Ureaplasma urealyticum*. Revista, Ginecología española, 2011, 54(9), 441-45.
57. Hernández Vega P, Jiménez Estrada AD, Sánchez Ronver JR. Aborto recurrente y endometritis crónica: terapéutica. Revista argentina, 2009, 13(8), 237-48.
58. Pacheco J, Michelena M, Orihuela P. Enfoque actual del aborto, Redalyc España, 2009, 70(2), 123-34.
59. Rivera Romero A, Aguilera Simón PG. Neumonía adquirida en la comunidad, Elsevier España 2012, 12(11), 33-34.
60. Martí J, Novo I, Neumonía adquirida en la comunidad en pacientes frágiles, Redalyc España, 2010, 12(3), 389.
61. Barrera Jiménez I, Perea Cantero R, Rodríguez Salazar R. Susceptibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* causal de infecciones respiratorias comunitarias. Elsevier Doyma, 2009, 34(1), 95.
62. Pérez Luviano L, Rivera Mendiola S. *Staphylococcus aureus*. Redalyc, América latina, 2009, 12(2), 125-28.
63. Gómez perilla C, González Torres C, Valderrama Lira R. Neumonía necrosante por *Estafilococcus aureus* extrahospitalario resistente a la meticilina: reporte de dos casos en Colombia, Revista Medica Colombiana, 2010, 102(14), 523-28.
64. Clinical and epidemiological characteristics of pediatric patients with positive serology for *Mycoplasma pneumoniae*, treated in the third level hospital from 2006 to 2008, journal of medicine, 2008, 12(3), 138-43.
65. Sánchez Mateo M, Mendoza Isuzqui R. Infección por *Legionella*. Revista argentina de microbiología, 2009, 12(4), 331-35.
66. Blanco Aparicio M, Santamaría Vera H, Solano Frías K. Bronquiectasias, Revista Habanera de Ciencias Médicas, 2009, 56(23), 228-31

67. Crespo Guerra C, Bueno Rodríguez J, Fernández Franch N, Valle Sánchez T, Capote Fradera A. Macrólidos en asma en pediátricos. Elsevier doyma, 2011, 15(2), 248-60.
68. Ferrer L, Raffán F. Macrólidos en procesos inflamatorios crónicos. Elsevier Doyma, 2010, 8(1), 231-38.
69. Martínez García M, Máiz Carro L, Catalán Sierra P. Tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística, Elsevier doyma, 2011, 17(2), 62-66.
70. Mar Gapiz MA, Salvador Méndez L, Cruz Patiño P. Bronquiectasias. Arch Bronco neumología, Elsevier España, 47(12), 599-609.
71. Moreno Pérez D, Baquero Artigao F, Rodríguez C. Tos Ferina: tratamiento y prevención. Elsevier España, vol. 6, núm. 1, 2008, pp. 45-49.
72. Velasco C. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* asociada con gastritis en niños. Colombia Médica, 2009, 36(2), 32-35.
73. Salas Aguilar R, Páez Sáenz R, Avendaño Alvarado G, Alessia Avalos G. Erradicación de *Helicobacter pylori* mediante triple terapia (amoxicilina, claritromicina y omeprazole), en pacientes del hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. 2009, 45(2), 57-61.
74. Francis M, Corti R. Resistencia bacteriana del *Helicobacter pylori* en el mundo en el año 2009. Acta Gastroenterológica, Latinoamericana, 2010, 39(4), 282-90.
75. Yapes C, Rodríguez Varón A, Ruiz Morales A, Arriza Bolaños B. Resistencia antibiótica del *Helicobacter pylori* en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá. Revista Medica Colombiana, 2008, 67(1), 11-14.
76. Camarena J, Maura C, Bayona L, Khoury L. Determinación de la sensibilidad contra *Helicobacter pylori*, en portadores asintomáticos, Elsevier, 2010, 29(3), 460-72.
77. Urruzuno Telleria P. Manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en el niño. Gastroenterología infantil, 2012, 10(4), 192-200.
78. Gisbert JP. Tratamientos de rescate ante el fracaso erradicador de *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol, 2010, 32(4), 89-99.
79. Sevilla Sánchez D, So-Muner Fiss D, Soler Porcar N. Utilidad de los macrólidos como antiinflamatorios en las enfermedades respiratorias. Revista argentina, 2009, 46(5), 244-54.
80. Velasco Peña C, Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* asociada con gastritis en niños, 2008, 36(2), 32-35.
81. Alves F. Uso racional de antibióticos en las infecciones más comunes de los niños, revista hospital clínico universitario España, 2011, 23(4), 222-30.
82. Ramírez Ramos A, Sánchez Sánchez R. Contribución de Latinoamérica: un estudio del *Helicobacter pylori*, Redalyc Portugal, 2009, 39(3), 197-218.
83. Camarena Rodríguez J, Camilo Gil M. Determinación de la sensibilidad a los antibióticos del *Helicobacter pylori* en una población de portadores de lesión péptica, Redalyc santo domingo, 2012, 29(3), 460-72.
84. Castello L, Paz Líbano L. *Helicobacter pylori* y gastritis crónica activa, Redalyc argentina, 2009, 2(3), 38-41.
85. Leones Guzmán G, Mendoza Carmina L. Antibióticos sistémicos en dermatología: primera parte, Revista Habanera de Ciencias Médicas, 2011, 45(6), 345-51.
86. Sánchez Saldaña L, Sáenz Arte E, Piña Mendoza J. Antibióticos. Primera parte: betalactámicos – carbapenems – aminoglucósidos - macrólidos. Dermatología Peruana, 2008, 14(1), 20-22
87. Romani Castañeda F. Prevalencia y esquemas de tratamiento de la enfermedad de Carrión bartolinitis, en un distrito de Amazonas. Revista Habanera de Ciencias Médicas, 2008, 69(4), 227-29.
88. Sierra Fernández H, Mlaka Chultz F. Otitis media conceptos actuales, Redalyc costa rica, 2008, 46(3), 125-29.

89. Piñero Pérez J, Hinojosa Bandera F. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis y su complicación más frecuente: otitis media, Elsevier España, 20(2), 342-50.
90. Perez C, Falero A, Hung B, Ledón T, Fando R. Antibacterial effect of *Costus spiralis* leaves extract on pathogenic strains of *Vibrio cholerae*. Journal of medicine, 2011, 2(1), 1-8.
91. Corti M, Villafaña M, Muzzio E, Bava J, Aguín J, Palmero O, Criptosporidiosis broncopulmonar en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Revista Argentina de Microbiología, 40 (2), 2008,106-08.
92. Marín Doria J, Roig Rico P, Neumonía por *Corynebacteria striatum* en pacientes con VIH, Elsevier España, 2011, 1(3), 402.
93. Figando Sierra R, Sánchez Ortega A, Patricio Jáuregui J. Resistencia in vitro de aislamientos clínicos de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*. Elsevier, 31(4), 124-31.
94. Corone K, Morsella C, Romano M. *Mycobacterium avium* susceptible a macrólidos. Revista Argentina de Microbiología, 2009, 39(1), 57-68.
95. Amufan S, Bornea B. Lesiones cutáneas por *Mycobacterium marium* en un paciente por VIH positivo, 2009, 38(4), 220.
96. Rodríguez Martínez E, Sánchez Rodríguez M. Evaluación De La Actividad In-Vitro de la Roxitromicina contra *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*. Redalyc España, 2009, 8(1), 91.
97. Fierro Muriño HJ, Mando Gutiérrez JK. Tratamiento con azitromicina. Revista Habanera de Ciencias Médicas, 2008,12(3), 32-35.
98. Sanín Sevilla D, Capi Rendón T. Utilidad de los macrólidos como antiinflamatorios en las enfermedades respiratorias, Elsevier doyma, 2009, 34(12), 245-53.
99. Zavala Cornejo B, Vinitzky Bremer I, Ramírez Bochan D. Manejo estomatológico del paciente pediátrico con cardiopatía congénita. Elsevier, 2011, 30(64), 57-66.
100. Torres Martí A, Rodríguez Pascual H. Tratamiento antimicrobiano de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el anciano, revista archivos de bronconeumonía, 2009, 12(4), 65-75.
101. Quijano Jiménez A, Álvarez Banda DO, Cienfuegos Villamar AG. Tratamiento antimicrobiano de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el anciano, Redalyc España, 2010, 17(11), 362-73
102. Maravilles Mesa NJ, Ramírez Valencia VL, Bárcena Camacho J. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC: documento de consenso 2008, revista medicina interna hospital Sevilla, 2010, 3(1), 66-72.
103. Rasel Quintero G, Gracia Barrios LA. Faringitis crónica y macrólidos, revista hospital de Hellín España, 2011, 35(5), 442-45.
104. Gesso Mired J, Soto Wilton J, Hoster Perry KJ. Community-acquired *Legionella Pneumoniae* in the intensive care unit: impact In survival of combined antibiotic therapy, Elsevier Barcelona, 2012, 20(12), 2-6.
105. Miranda Ruíz J, Salmé Urrutia PO, Palencia Vela KM. Sobrevivencia de Borreliosis y enfermedad de Lyme en una población rural, Redalyc Colombia, 2009, 11(3) 480-89.
106. Cantón Rodríguez R. Lectura de un antibiograma: una necesidad clínica, 2008, 45(2), 345-51.