UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LOS ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS Y SU INTERÉS EN MEDICINA VETERINARIA

SERVICIO PROFESIONAL
QUE PRESENTA:

JOSÉ ALFREDO ALANÍS REYES

PARA OBTENER EL TITULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

ASESOR:

MC. FERNANDO PINTOR RAMOS
PROFESOR INVESTIGADOR

MORELIA, MICHOACÁN. ABRIL DEL 2007

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LOS ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS Y SU INTERÉS EN MEDICINA VETERINARIA

SERVICIO PROFESIONAL
QUE PRESENTA:

JOSÉ ALFREDO ALANÍS REYES

PARA OBTENER EL TITULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

MORELIA, MICHOACÁN. ABRIL DEL 2007

U.M.S.N.H.
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

www.vetzoo.umich.mx

Coordinación de Titulación UMSNH-FMVZ
Documento No. 1504/2007

Se dictamina APROBAR la impresión definitiva del documento

Morelia, Mich., a 18 de Mayo del 2007

C. MVZ. ALBERTO ARRÉS RANGEL
Director de la FMVZ-UMSNH
P R E S E N T E

Por este conducto hacemos de su conocimiento que la tesis titulada:**"REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LOS ANTIBIÓTICOS Y SU INTERÉS EN MEDICINA VETERINARIA"**, del P. MVZ. **JOSÉ ALFREDO ALANÍS REYES**,dirigida por el asesor **MC. FERNANDO PINTOR RAMOS**, ue ***revisada y aprobada*** por esta mesa sinodal, conforme a las normas de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

A T E N T A M E N T E

MVZ. JOSÉ ADAUCTO DE NIZ GARCÍA
PRESIDENTE

MVZ. JOSÉ FARÍAS MENDOZA
VOCAL

MC. FERNANDO PINTOR RAMOS
VOCAL

UNIDAD ACUEDUCTO
Av. Acueducto y Tzintzuntzan
Col. Matamoros C.P. 58130
Morelia, Michoacán
Teléfono y FAX: (01443) 314 1463
C.E. direccion@urantia.vetzoo.umich.mx
subdireccion@urantia.vetzoo.umich.mx

UNIDAD POSTA
Carretera Morelia-Zinapecuaro Km. 9.5
Teléfono: (01443) 312 5236 FAX: 312 4176
Municipio de Tarímbaro, Michoacán
C.E.ssecretario.academico@urantia.vetzoo.umich.mx
secretario.administrativo@urantia.vetzoo.umich.mx
secretario.tecnico@urantia.vetzoo.umich.mx

AGRADECIMIENTOS

A LOS PROFESORES:

M.C. FERNANDO PINTOR RAMOS
QUE CON SU APOYO HIZO QUE ESTE TRABAJO SE LLEVARA ACABO

M.V.Z. JOSÈ ADAUCTO DE NIZ GARCÌA
POR SU APOYO, CONOCIMIENTOS Y SABIOS CONSEJOS QUE DE EL RECIBO

M.V.Z. JOSÈ FARÌAS MENDOZA
POR SU APOYO, ATENCIONES Y CONSEJOS QUE DE EL RECIBO

DEDICATORIA

AGRADESCO AL CIELO Y AL SEÑOR MI DIOS POR DARME LA OPORTUNIDAD DE LLEGAR HASTA ESTE MOMENTO.

EN AGRADECIMIENTO A TODOS AQUELLOS SERES QUERIDOS, CON LOS QUE HE COMPARTIDO, PARTE DE MI VIDA ACADEMICA Y PERSONAL.

CON RESPETO, GRATITUD Y CARIÑO; A MIS PADRES QUE ME BRINDARON TODO SU APOYO INCONDICIONAL, SIN ESPERAR NADA A CAMBIO.

ALFREDO ALANIS FLORES
SABINA REYES SILVA

A MIS HERMANOS POR SU APOYO

CARMEN ALANIS REYES
EZEQUIEL ALANIS REYES

A MI AMIGO QUE CON SU APOYO INCONDICIONAL ME ALIENTA A SEGUIR SUPERANDOME

DR. ARTURO SAUCEDO PINEDA

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Páginas

Introducción.....1 - 2
Objetivos……....3
Conceptos Básicos.....4 - 6
Clasificación de Antibióticos.....7 - 10
Macrólidos.....11 - 18
Eritromicina.....19 - 27
Claritromicina.....28 - 30
Azitromicina.....31 - 33
Roxitromicina.....34 - 35
Espiramicina.....36 - 38
Otros Antibióticos de Interés.....39
Fosfomicina.....39 - 44
Vancomicina..... .....45 - 47
Teicoplanina.....48 - 49
Bacitracina.....50 - 52
Polimixinas..... .....53 - 55
Conclusiones 56
Bibliografía citada.....57 - 59

INDICE DE TABLAS

Pág.

Tabla No. 1 Clasificación de los antibióticos según su tinsión y espectro….. 9

Tabla No. 2 Clasificación de los Macrólidos . …….. 15

Tabla No. 3 Principales parámetros farmacocinéticos de la eritromicina …….20

Tabla No. 4 Principales parámetros farmacocinéticos de la claritromicina 28

Tabla No. 5 Principales parámetros farmacocinéticos de la azitromicina …... 32

Tabla No. 6 Principales parámetros farmacocinéticos de la raxitromicina…… 34

Tabla No. 7 Principales parámetros farmacocinéticos de la espiramicin …….37

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos se pueden definir como sustancias químicas producidas por microorganismos y que tienen la capacidad, en las concentraciones adecuadas, de inhibir el crecimiento (efecto bacteriostático), o bien de matar (efecto bactericida), a otros microorganismos. En la actualidad la definición incluye sustancias sintéticas y semisintèticas, algunas existiendo en ciertas plantas superiores y otras producidas por animales, hongos y bacterias.

La palabra antibiótico tiene su origen en "anti " y " bios " , palabras griegas que significan " contra " y " vida "cualquier compuesto químico utilizado para eliminar o inhibir el crecimiento de organismos infecciosos. .

El mecanismo de acción de los antibióticos no ha sido conocido de forma científica hasta el siglo XX; sin embargo, la utilización de compuestos orgánicos en el tratamiento de la infección se conoce desde la antigüedad. Los extractos de ciertas plantas medicinales se han utilizado durante siglos, (En la civilización egipcia era corriente el uso de aceite de ricino, menta, opio, aloe, así como distintos minerales. También era conocido el uso de la ipecacuana por los indios del Amazonas, o de la quinina y la cocaína por los incas.) y existe evidencia de la utilización de los hongos que crecen en ciertos quesos para el tratamiento tópico de las infecciones. La primera observación de lo que hoy en día se denominaría efecto antibiótico fue realizada en el siglo XIX por el químico francés Louis Pasteur, al descubrir que algunas bacterias saprofíticas podían destruir gérmenes del carbunco (enfermedad también conocida como ántrax). Hacia 1900, el bacteriólogo alemán Rudolf von Emmerich aisló una sustancia, capaz de destruir los gérmenes del cólera y la difteria en un tubo de ensayo. Sin embargo, no eran eficaces en el tratamiento de las enfermedades.

En la primera década del siglo XX, el físico y químico alemán Paúl Ehrlich ensayó la síntesis de compuestos orgánicos capaces de atacar de manera selectiva a los microorganismos infecciosos sin lesionar al organismo huésped. Sus experiencias permitieron el desarrollo, en 1909, del salvarsán, un compuesto químico de arsénico con acción selectiva frente a las espiroquetas, las bacterias responsables de la sífilis.

El salvarsán fue el único tratamiento eficaz contra la sífilis hasta la purificación de la penicilina en la década de 1940. En la década de 1920, el bacteriólogo británico Alexander Fleming, que más tarde descubriría la penicilina, encontró una sustancia llamada lisozima en ciertas secreciones corporales como las lágrimas o el sudor, y en ciertas plantas y sustancias animales. La lisozima presentaba una intensa actividad antimicrobiana, principalmente frente a bacterias no patógenas.

La penicilina, el arquetipo de los antibióticos, es un derivado del hongo *Penicillium notatum.* Fleming descubrió de forma accidental la penicilina en 1928; esta sustancia demostró su eficacia frente a cultivos de laboratorio de algunas bacterias patógenas como las de la gonorrea, o algunas bacterias responsables de meningitis o septicemia. Este descubrimiento permitió el desarrollo de posteriores compuestos antibacterianos producidos por organismos vivos. Howard Florey y Ernst Chain, en 1940, fueron los primeros en utilizar la penicilina en seres humanos.

Actualmente poseemos una amplia variedad de antibióticos que nos permiten enfrentarnos a las más diversas infecciones bacterianas y el gran reto es asegurar la sanidad y bienestar de los animales, produciendo carne y derivados seguros, sanos y de gran calidad para el consumo, utilizándolos de forma prudente y racional para evitar la aparición de resistencias en humanos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Hacer una revisión bibliográfica sobre antibióticos del grupo de los macròlidos para uso veterinario y sus aplicaciones practicas.

OBJETIVOS PARTICULARES

-Investigar características, manejo y aplicaciones de antibióticos del grupo de los macròlidos en medicina veterinaria.

-Conocimiento y descripción de los diferentes antibióticos macròlidos y su importancia en la medicina veterinaria.

-Contribuir con los médicos en ejercicio profesional así como con los alumnos en transito de formación, para brindar una información reciente sobre este grupo de antibióticos y tener una nueva alternativa en la terapéutica.

Conceptos Básicos

MIC (Concentración Mínima Inhibitoria): Es la concentración de un antibiótico requerida para impedir el crecimiento bacteriano. La prueba de susceptibilidad en agar (antibiograma) fue creada para estimar la MIC y está valorada mediante métodos estandarizados, consistiendo en la difusión de los antibióticos desde un disco a medios específicos en los que se le ha inoculado una suspensión estandarizada de bacterias. Hay otras técnicas similares, como las de diluciones seriadas, que permiten mejorar o contrastar los inconvenientes que se presentan al hacer la prueba (velocidad de crecimiento alta, error en el medio de cultivo etc.).
El diámetro que se obtiene en la zona de inhibición que se crea alrededor del disco es correlacionado con los valores MIC estándares, pudiendo de esta manera catalogar a la cepa testada como sensible o susceptible, intermedio y / o resistente. El dato obtenido es siempre orientativo, ya que se precisa además tener otros datos y analizarlos, así como la vía de acción de cada antibiótico, como se difunde en el organismo, como se acumula, etc. (Recursos Terapéuticos 2007)

Biodisponibilidad: Es la tasa y grado en que el antibiótico administrado alcanza intacto la circulación sistémica. Va a depender de distintos factores como son la vía de administración, la absorción, la concentración sérica, la unión a proteínas séricas, la liposolubilidad, en el ph del tejido, el pKa del antibiótico, la forma de presentación del mismo etc. (Recursos Terapéuticos 2007)

Distribución**:** Cada antibiótico tiene unas características de distribución en el organismo que normalmente son parecidas a las generales del grupo o familia al que pertenece, pero con trazos distintos característicos de cada molécula. Algunos antibióticos son principalmente intracelulares, mientras que otros son extracelulares. Hay antibióticos que se distribuyen por todo el organismo, mientras otros se concentran en determinados órganos, pudiendo no estar en otros.

Por otro lado, conocer datos como la vía de excreción es vital ya que las repercusiones en el resultado esperado de la molécula pueden depender de ellos. .(Recursos Terapéuticos 2007)

pKa de una molécula: Es el grado de ph en el que esta disociada el 50% de la misma. Cuando el ph está una unidad por debajo del pKa una base esta ionizada el 91 %, y un ácido lo esta en un 9 %, en este caso la absorción de la base será baja y la del ácido será alta. (Recursos Terapéuticos 2007)

Absorción de un antibiótico : Es la capacidad de distribuirse de la forma no ionizada por difusión pasiva a través del organismo. (Recursos Terapéuticos 2007)

Vida media de un antibiótico: Es el tiempo en que se elimina la mitad de la dosis inicial. Una vida corta nos indica una eliminación rápida del organismo. Una de las razones por las que suministramos una molécula a través del pienso o del agua es asegurar el aporte de una manera lo más constante posible. El antibiótico se va acumulando en sus tejidos diana hasta ser iguales sus velocidades de absorción y excreción, lo que es el estado de equilibrio. (Recursos Terapéuticos 2007)

Volumen de distribución: Nos da una idea aproximada de si el antibiótico se distribuye por el organismo o si se concentra en uno o varios puntos del mismo. (Recursos Terapéuticos 2007)

Biotransformación de una molécula: Son las distintas transformaciones que sufre la misma (procesos enzimáticos), hasta que se puede excretar por una o varias vías. (Recursos Terapéuticos 2007)

EPA (Efecto Post Antibiótico): Es la supresión persistente del crecimiento bacteriano posteriormente a una exposición breve a un antibiótico. (Recursos Terapéuticos 2007).

Residuos de medicamentos**:** Son todas las sustancias farmacològicamente activas, ya sean principios activos, excipientes o productos de degradación o sus metabolitos, que permanezcan en los productos alimenticios obtenidos a partir de animales a los que se ha administrado el medicamento veterinario de que se trate.
(Recursos Terapéuticos 2007)

LMR (Limite Máximo de Residuos, o MRL): Es la máxima cantidad de una molécula permitida en un órgano para asegurar una total inocuidad en los productos destinados a consumo humano, y que puede ser distinta según sea el órgano del animal (órgano diana). Normalmente los órganos dianas son músculo, piel, grasa, hígado y riñones, así como huevos, si estos van destinados a consumo. Se expresa en μg/kg (microgramos por kilo) o en ppb (utilizando la expresión del inglés americano partes por billón, equivalente a partes por mil millones o millardo). En algunos casos se considera como el residuo de la molécula que está sumada a algunos metabolitos de ella, normalmente compuestos activos.
(Recursos Terapéuticos 2007)

Tiempo de espera (Período de Retirada o de Carencia). Es el tiempo que se considera necesario para que un compuesto administrado a los animales por cualquier vía (durante el periodo y a la dosis recomendados por el fabricante del mismo) esté por debajo de sus LMR (o LMRs). Según la técnica de fabricación de cada molécula se obtienen distintos periodos de retirada de la misma, que son responsabilidad de cada fabricante (si se siguen las normas recomendadas por este). Si un técnico altera la dosificación, el período de medicación recomendados, o usa además otra molécula durante este período, debe prescribir un período de retirada de 28 días, siendo responsabilidad suya la no aparición de residuos por encima de los LMR. (Recursos Terapéuticos 2007)

Clasificación de Antibióticos

El conocimiento y manipulación de los antimicrobianos hace 30 años eran relativamente sencillos por el escaso número de que se disponía en la práctica médica. Pero la carrera de los antimicrobianos ha ampliado el arsenal terapéutico de tal forma que para un correcto conocimiento y utilización es necesario clasificarlos.
Los criterios de clasificación son diversos, lo que origina varias claves que han permitido agruparlos según su origen, estructura química y actividad. (USAL 2007)

Así los podemos clasificar por su origen:

-Biológico - Los obtenidos por bacterias y hongos
-Sintéticos.- Son producidos exclusivamente por síntesis química.
-Semisintéticos**.-** En la actualidad constituyen el grupo más numeroso e importante. Sobre el núcleo básico del antibiótico, producido por el microorganismo, se engarzan en la posición más adecuada radicales obtenidos por síntesis, confiriendo: mejora del espectro, de la farmacocinética, disminución de la toxicidad etc. (USAL 2007)

En base a su mecanismo de actuación tenemos:
- Por inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana y activar enzimas que destruyen su estructura: son las penicilinas, cefalosporinas y otros

-Por incrementar la permeabilidad de la membrana celular en la bacteria: β–lactámicos, glucopèptidos y otros.

-Por interferir la síntesis de proteínas en la bacteria a nivel del ribosoma, como los que actúan sobre la subunidad 30 S (amino glucósidos, tetraciclinas, etc.), y los que actúan sobre la subunidad 50 S: macrólidos, anfenicoles, lincosaminas etc.

(Es importante no asociar antibióticos que actúan en el mismo nivel ya que compiten por el sitio de unión y pasan a ser antagónicos).

-Por interferir el metabolismo de los ácidos nucleicos de la bacteria: quinolonas y otros

-Por ser agentes antimetabolitos que antagonizan la síntesis del ácido fólico: sulfonamidas y el trimetropin. (Recursos Terapéuticos 2007)

Según hemos visto en la definición de antibiótico, éstos pueden actuar como bacteriostáticos (Bloquean el desarrollo y multiplicación de las bacterias, pero no las lisan, por lo que al retirar el antimicrobiano su efecto es reversible), y bactericidas (Que provocan la muerte bacteriana, con lo que el proceso es irreversible). Por tanto, también podemos clasificarlos en dos grandes grupos:

1.- Bactericidas:

- -β– Lactámicos
- -Amino glucósidos
- -Quinolonas
- -Polipéptidos

2.- Bacteriostáticos:

- -Macròlidos
- -Tetraciclinas
- -Anfenicoles
- -Lincosaminas
- -Sulfonamidas

Esta clasificación es sólo orientativa ya que un mismo antimicrobiano puede actuar de ambas maneras (bacteriostático o bactericida), en función de la sensibilidad específica frente a cada germen. (Recursos Terapéuticos 2007)

Otra clasificación de lo antibióticos es según la tinción de Gram.:

Las bacterias son microorganismos unicelulares que pueden diferenciarse por su capacidad de fijar un colorante básico (violeta de cristal), tras su fijación con yodo y posterior decoloración con alcohol (Reacción de Gram), dividiéndose en grampositivas y gramnegativas. Las bacterias grampositivas conservan el colorante al reaccionar con los ácidos teicoicos que contiene su pared celular, mientras que las gramnegativas se decoloran con en alcohol y después se colorean de rojo con safranina, debido a que tienen una membrana externa adicional que contiene un lipopolisacárido que fija el colorante. (Recursos Terapéuticos 2007)

Tabla No.1 Clasificación de los antibióticos según su tinción y espectro:..(Recursos Terapéuticos 2007)

Grampositivas	**Gramnegativas**	**Amplio espectro**
Penicilinas	Amino glucósidos	Cefalosporinas
Macrólidos	Polipéptidos	Anfenicoles
Glicopéptidos		Quinolonas
Lincosaminas		Tetraciclinas

Por el espectro de acción

1.- De amplio espectro, como el cloranfenicol y las tetraciclinas que interfieren en el crecimiento de numerosas especies bacterianas. (USAL 2007)

2.- De espectro menos amplio o intermedio, que actúan frente a un número más limitado de especies (p.ej., penicilinas, macrólidos). (USAL 2007)

3.-De espectro corto que, como las polimixinas, sólo tienen un comportamiento eficaz frente a un numero limitado de especies. (USAL 2007)

Macrólidos

a) Generalidades

EL grupo antimicrobiano, conocido como macrólidos, agrupa una serie de antibióticos que se caracterizan por la presencia de un anillo lactónico de gran tamaño. Se conocen más de 2000 compuestos en los que el tamaño del anillo varía desde 8 hasta 62 átomos. (Kanenguiser 2007)

En sentido estricto, son macrólidos algunos antifúngicos como los polienos (anfotericina B), antiparasitarios (ivermectina), inmunomoduladores (sirolimus, tacrolimus) y procinéticos (ABT-229), sin embargo, en la práctica, el nombre de macrólidos se reserva para denominar a la familia de antibióticos formada por compuestos con anillo de 14, 15 y 16 átomos de carbono al que se unen, mediante enlaces glucosídicos, uno o varios azúcares neutros o básicos. (Kanenguiser 2007)

Los antibióticos macrólidos son sustancias cristalinas incoloras. Aunque son poco hidrosolubles, se disuelven en solventes orgánicos más polarizados. Los macrólidos con frecuencia son activados en ambientes básicos

(pH >10) así como en ambientes ácidos (pH <4 para eritromicina).

Poseen efecto postantibiótico, es decir que su actividad antibacteriana persiste aún después de que las concentraciones hayan descendido por debajo de la concentración inhibitoria mínima.

Son mucho más eficaces contra bacterias grampositivas que contra gramnegativas.

También son activos contra micoplasmas y algunas rickettsias.

(Merck y Fraser, 1993)

b) Origen

Los macrólidos fueron descubiertos en 1942 por Gardner y Chain cuando describieron la pricomicina, primer antibiótico de este grupo (Escolar et al 1998). En 1952, McGuier y colaboradores aislaron la eritromicina entre los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus*, obtenida de un cultivo de tierras filipinas, inicialmente destinada ser utilizada en medicina humana.

Estos antibióticos actúan como bacteriostáticos o bactericidas, según las diferentes especies bacterianas sobre las que actúen, la fase de crecimiento en la que se encuentran las bacterias, la densidad de población bacteriana y la concentración que alcanzan en el sitio de la infección. (Giner 1995)

c) Mecanismo de acción

Los macrólidos son agentes bacteriostáticos que actúan inhibiendo la síntesis proteica de los microorganismos sensibles al unirse reversiblemente a la subunidad 50s del ribosoma bacteriano.

Los macrólidos que disponen de catorce y quince átomos de carbono (grupo eritromicina) actúan bloqueando el transporte del peptidil-ARN de transferencia desde el lado dador, locus P, al aceptor, locus A.

Los fármacos que presentan un anillo lacónico de 16 átomos (grupo de la espiramicina) impiden la formación de la cadena peptídica mediante la inhibición de la enzima que cataliza el enlace peptídico (peptidil transferasa).

Las diferencias en el mecanismo de acción se explican por la existencia de distintos sitios de fijación: los fármacos del grupo de eritromicina se unen a la proteína L22, mientras que los del grupo de espiramicina lo hacen a la proteína L27. Ambas proteínas forman parte de la subunidad 50s ribosomal.

Los macrólidos penetran en el interior de las células fagocitarías concentrándose en los lisosomas, lo que constituye una cualidad muy importante, ya que de esta forma se justifica su eficacia en el tratamiento de las infecciones producidas por algunos microorganismos intracelulares.

La entrada de los macrólidos en la célula bacteriana se produce por difusión pasiva, haciéndolo a mayor velocidad en su forma no ionizada para la cual la membrana celular es más permeable; esta característica explica el incremento de la actividad antibacteriana observada a pH alcalino.
Estos antibacterianos, considerados primariamente bacteriostáticos, también pueden comportarse como bactericidas, dependiendo del microorganismo, de las concentraciones del antibióticos y del tiempo de exposición.

Su efecto bactericida puede estar en relación con alteraciones de la pared celular provocadas por la desregulación de la síntesis proteica o la acumulación tóxica de aminoacil-ARN que induce la activación de autolisinas. Todos los fármacos de esta familia producen un efecto post-antibiótico prolongado. (Escolar et al1998)

d) Mecanismo de Resistencia.
La resistencia inducible de este tipo de antibióticos es alta y en pocos escalones, siendo más importante para *Staphylococcus* que para otros cocos grampositivos.
La aparición de resistencias in vitro se ha observado sobre todo en tratamientos prolongados.
La aparición de resistencias puede deberse a diferentes mecanismos:

1. Impermeabilidad de la membrana externa de la pared bacteriana al paso de los macrólidos. Es el mecanismo más evidente entre los bacilos gramnegativos.

2. Modificaciones en el ARN de la subunidad 50s del ribosoma bacteriano, mediadas por transferencia de plásmidos que contienen el código genético para la síntesis de una metilasa capaz de metilar la adenina.
Esta situación reduce la fijación del antibiótico a la subunidad ribosómica.
Este mecanismo es inducible por pequeñas concentraciones de antibiótico, insuficientes para ejercer su acción antibacteriana.

3. Mutación cromosómica del lugar de fijación a la unidad 50s del ribosoma bacteriano, de tal manera que se impide la unión del antibiótico a la misma.

Este tipo de resistencia se produce en un solo paso y se ha demostrado en *Streptococcus pyogenes* y en *Escherichia coli*.

Es el mecanismo de resistencia más característico de los grampositivos a los macrólidos.

4. El último mecanismo es la inactivación enzimática producida a través de esterasas o fosforilasas bacterianas, que a diferencia del anterior mecanismo transforma el macrólido en una sustancia bacteriológicamente inactiva, al hidrolizar su anillo lactónico.

Las resistencias pueden ser cruzadas entre los diferentes componentes del grupo, y son más frecuentes entre los macrólidos que poseen catorce o quince átomos de carbono en su anillo.(Escolar et al 1998)

Clasificación de macrólidos.

Tabla No. 2 Clasificación de los macrólidos. (Portillo 2003)

De 14 Naturales	átomos Sintéticos	De 15 átomos Semisintéticos	De 16 Naturales	átomos Semisintéticos
Eritromicina	Claritromicina	Azitromicina	Espiramicina	Rokitamicina
Oleandomicina	Roxitromicina		Josamicina	Miocamicina
Esporeamicina	Diritromicina		Midecamicina	
	Fluritromicina		Kitasamicina	
			o Leucomicina	

Macrólidos de 14 átomos

Naturales:

a) Eritrotromicina: Su estructura fue determinada en 1957 (Wiley et al., 1957). La molécula de eritromicina consta de una lactona de 14 átomos, denominada eritronólido, a la que se une un amino azúcar, D-desosamina, en el C-5 y un azúcar neutro en el C-3 (L-cladinosa o L-micarosa). En el complejo de eritromicina consta de seis moléculas denominadas eritromicina A, B, C, D, E y F . Excepto la eritromicina E y F , el resto son intermediarios de la síntesis de eritromicina A, que es la más activa frente a patógenos comunes. (Portillo 2003)

b) Oleandomicina: Su estructura química fue descrita en 1958 (Celmer et al., 1958 Els et al., 1958). La molécula de olendomicina posee una lactona de 14 átomos, oleandólido, con un grupo epoxi en el C-8. Al núcleo de lactona se unen dos azúcares (L-holean rosa en el C-3 y D-desosamina en el C-5). La introducción de un grupo acilsulfonamida en el C-4 hace que esta molécula tenga mayor actividad frente a animales, pero no frente a humanos. (Portillo 2003)

c) Esporeamicina: Es un macrólido de 14 átomos, aislado de un cultivo filtrado de *Saccharopolyspora* (Yaginuma et al., 1992). En medio ácido es más estable que la eritromicina A, pero menos activo que ésta. (Portillo 2003)

Semisintéticos: El grupo hidroxilo en C-6 de la eritromicina está implicado en la inactivación por ácido de esta molécula. Al pH ácido del estomago se pierde ese grupo hidroxilo y se forma rápidamente anhidroeritromicina, un derivado bacteriológicamente inactivo. (Portillo 2003)

a) Claritromicina: Es un derivado semisintético de la eritromicina que contiene un grupo metoxilo en vez del hidroxilo del C-6 (es la 6-O-metileritromicina), lo que la convierte en una molécula resistente a la degradación por ácido, al tiempo que mejora su espectro antibacteriano in vitro e in vivo. (Portillo 2003)

b) Roxitromicina: Es otro macrólido semisintético de 14 átomos en el que el anillo principal ha sido modificado para prevenir la inactivación por el medio ácido gástrico, así como para mejorar la toxicidad gastrointestinal de otros macrólidos. (Portillo 2003)

c) Diritromicina: En su molécula, el grupo 9-ceto del eritronólido A ha sido sustituido por un grupo amino. (Portillo 2003)

d) Fluritromicina: Es otro derivado semisintético de la eritromicina en el cual se ha introducido una fluorina en C-8 del eritronólido A. (Portillo 2003)

Macrólidos de 15 átomos

Bright et al. (1988) sintetizaron un serie de macrólidos con un anillo de 15 átomos y propusieron el nombre de azálidos para designarlos de modo general. El representante de este grupo es la Azitromicina, que posee un átomo más (N) en el anillo lactónico, lo que le confiere características especiales (mejor farmacocinética y actividad que la eritromicina). (Portillo 2003)

Macrólidos de 16 átomos.

Naturales:

a) Espirimicina: Su molécula está compuesta por una lactona de 16 átomos (platenólido), dos amino azúcares (D-micaminosa y D-forosamina) y un azúcar neutro (L-micarosa). El complejo de espiramicina consta de tres componentes mayores (I, II y III) y tres menores (IV; V y VI). Su estructura química y configuración fue determinada por varios equipos (Paul et al,1985; Kuehne et al.,1965; Omura et al.,1969; Mitscher et al.,1973; Freiberg et al.,1974).

b) Josamicina: Es un macrólido con un anillo de lactona de 16 átomos al que se unen dos azúcares: D-mica miñosa y L-micarosa). (Portillo 2003)

c) Midecamicina: Incluye cuatro componentes: A1, A2, A3 y A4. Las midecamicinas A2,A3 y A4 son los componentes minoritarios de la mezcla producida por *Streptomyces mycarofaciens*. El componente mayoritario, midecamicina A1, ha sido comercializado. Su espectro antibacteriano es similar al de los otros macrólidos relacionados, pero su actividad es menor que la de la eritromicina A, similar a la de la Josamicina y mejor que la de la espiramicina. (Portillo 2003)

d) Kitasamicina o leucomicina: Se divide en cinco grupos, que se diferencian estructuralmente en las posiciones C-9 (cetona o hidroxilo), C-12 y C-13 (presencia o ausencia de un grupo epoxi) del anillo de lactona. (Portillo 2003)

Semisintéticos:

a) Rokitamicina: Es un derivado semisintético de 16 átomos que se obtiene añadiendo propionato a la posición 3” de la leucomicina A5 (Sakakibara et al.,1981a; Sakakibara et al.,1981b).

b) Miocamicina: Es un macrólido semisintético de 16 átomos derivado de la midecamicina A1 por la introducción de dos grupos acetilo en las posiciones C-3 y C-9 (Omomo et al.,1976).

Eritromicina

Características

La Eritromicina es un antibiótico macrólido producido por el actinomiceto Streptomyces *erythreus*. Tiene la propiedad de ser una base débil, poco soluble en agua, con un pKb (constante de disociación) de 7,8. Se diferencia de otros antibióticos porque sus moléculas no ionizadas son altamente liposolubles, atravesando las barreras biológicas fácilmente por difusión pasiva, para alcanzar idénticas concentraciones en ambos lados de la membrana. (Engormix 1987)

Farmacocinética

Se distribuye a través del cuerpo en la mayoría de los fluidos, células y tejidos incluyendo próstata, pulmón, macrófagos, neutrófilos PMN, glándula mamaria y líquido cefalorraquídeo. La penetración de este fármaco a los tejidos de difícil acceso es debida a su gran liposolubilidad, de tal manera que la concentración que alcanza en ellos está influenciada por su unión a proteínas plasmáticas (73% a 81%), y por la velocidad con que disminuye su concentración en plasma. (Engormix 1987)

Tabla No. 3 Principales parámetros farmacocinéticos de la eritromicina (Escolar et al1998)

Fármaco	F %	Tmax h	Vd(l/k)	Cl(ml/m/kg)	t½ h	U %	M %	FP %
Eritromicina	50	1.5-2.4	0.8	4.6-6.1	1.5-2	5	80	70-90

F: Biodisponibilidad; Tmáx: Tiempo que tarda en alcanzarse la Cmáx; Vd: Volumen de distribución; Cl: aclaramiento; t ½ : semivida de eliminación; U: porcentaje del fármaco que se eliminad por riñón; M: porcentaje del fármaco que se metaboliza; FP: porcentaje del fármaco que se haya unido a proteínas

.

Farmacodinamia

En altas concentraciones (10 mg/KPV), se comporta como un agente bacteriostático y contra organismos susceptibles es bactericida.

Este macrólido actúa uniéndose a la subunidad ribosomal 50 S de las bacterias inhibiendo a la síntesis proteica y desacoplando los puentes de aminoácidos. Tiene actividad contra cocos Gram+ (*Staphylococcus, Streptococcus*), bacilos Gram+ (Bacillus *anthracis*, *Corynebacterium*, *Clostridium spp*, *Listeria*, *Erysipelothrix*), y algunas cepas de bacilos Gram- incluyendo *Haemophilus*, *Pasteurella*, y *Brucella*. Ciertas cepas de *Actinomyces*, *Micoplasma*, *Chlamydia*, *Ureoplasma* y *Rickettsia* también son inhibidas por este antibiótico.

La MCI (Mínima Concentración Inhibitoria) de la Eritromicina es del orden de 0,28 a 0,50 mcg/ml y si la misma actúa en presencia de Lactoferrina (Glucoproteína de alto peso molecular, fundamental en el proceso inmunomodulador de la mama), la misma desciende a 0,12 mcg/ml.(Engormix 1987)

La Eritromicina estimula la motilidad gastrointestinal. La actividad prokinética de este fármaco se ejerce principalmente sobre el cuerpo abomasal, antro pilórico y duodeno proximal, este efecto es beneficioso en el periparto, período en el cual es muy frecuente la hipomotilidad rumino intestinal, por lo que su actividad es preventiva del desplazamiento abomasal. (Engormix 1987)

Espectro

La eritromicina puede ser bactericida o bacteriostática, dependiendo de la naturaleza del microorganismo y de la concentración del antibiótico. Su actividad antibiótica es muy similar a la de las bencil-penicilina. Es muy eficaz contra cocos grampositivos como *Staphylococcus aureus* tipo A; *Streptococcus pyogenes* y *faecalis*, y *Pneumococcus*; ataca incluso a los siguientes: *Neisseria gonorrae*, *Hemophilus influenzae, Corynebacterium, Lisreria, Pasteurella multicida suis, Rickettsia, Erisipelotrix*, *Bacillus antrhacis*, *Clostridium*, etc.

La eritromicina es eficaz contra microorganismos sensibles y resistentes a la penicilina, también posee actividad contra bacterias que han adquirido resistencia a la estreptomicina. Son raras las resistencias entre bacterias sensibles para la eritromicina que no se han puesto antes en contacto con el antibiótico.

No hay resistencia cruzada entre la eritromicina y otros antibióticos, excepto la carbomicina. La administración por vía oral del fármaco no altera la flora coliforme intestinal, pero la grampositiva disminuye y las bacterias del género *Clostridium* desaparecen prácticamente. (Engormix 1987)

Indicaciones:

La Eritromicina está indicada para el tratamiento de infecciones causadas por organismos susceptibles en bovinos, potrillos, cerdos, ovejas, perros y gatos.

Es muy eficaz contra ciertos microorganismos, principalmente Staphylococcus aureus Coagulasa Positivo en la mastitis bovina, en infecciones por *Rhodococcus* equi en el potrillo y en pleuroneumonía fibrinosa por Pasteurella en los terneros.

En el tratamiento de las mastitis clínicas, es de muy alta eficacia el uso parenteral de este antimicrobiano liposoluble, con óptima difusión desde la circulación sistémica hacia el tejido glandular para lograr altas concentraciones (fenómeno de atrapamiento) en el foco infeccioso. El mecanismo habitual de distribución de la Eritromicina en la glándula mamaria, está relacionado a su constante de disolución o pK, que es el grado de ionización y liposolubilidad a un mismo pH de la leche (6,8). Como la Eritromicina está poco ionizada al pH plasmático (7,4) se difunde en la leche, se ioniza y queda retenida al encontrar un pH más ácido de (6,5 a 6,8). La relación leche / plasma de la Eritromicina es de 8,70 por presentar el pKb más alto y la liposolubilidad mayor.

La penetración y acumulación del antibiótico a nivel celular y fundamentalmente en las células blancas (PMN), es necesaria para su actividad específica. La Eritromicina es el ATM de mayor difusión a nivel de los neutrófilos. Si expresamos esta virtud como relación celular / extracelular, la misma es de 11,46 al ser comparada con la penicilina cuyo pico llega a 1,76, en ambos antibióticos dentro de los 60 minutos de exposición...(Engormix 1987)

La eficacia de la terapia antibiótica depende tanto de la acción del propio fármaco como de la eficiencia de las defensas celulares específicas.

La actividad fagocítica de los PMN está marcadamente disminuida con el uso de algunos antibióticos (Cloranfenicol, Amikacina, Novobiocina-Penicilina, Tiamulina). La Eritromicina es el antimicrobiano de mayor penetración y uno de los que menos afecta la fagocitosis, sólo un 0,2% de disminución, comparada con el 20% de disminución de la combinación Novobiocina-Penicilina.

Estos efectos sobre la actividad fagocítica en la glándula mamaria y el pulmón, contribuyen a producir superinfecciones si existiera resistencia microbiana a los antibióticos utilizados y los mismos inhiben la fagocitosis. (Engormix 1987)

Contraindicaciones

Está contraindicada en equinos adultos con daño hepático.

La inyección intramuscular puede ocasionar reacción local y dolor en el punto de la aplicación.

En los potrillos puede provocar una leve diarrea y un estado de hipertermia de corta duración.

La eritromicina a las dosis indicadas no tiene efectos colaterales; con una sobredosis pueden ocurrir cuadros de shock en lechones menores de dos meses.

(Engormix 1987)

Efectos indeseables

Acompañan a la administración oral los siguientes efectos gastrointestinales: anorexia, náusea y vómito.

El estolato de eritromicina y la troleandomicina pueden producir hepatitis aguda colestática con fiebre e ictericia o mal funcionamiento hepático subclínico.

Es probable que ésta sea una reacción de hipersensibilidad específica que pueda ser desencadenada de manera repetida con el uso de los mismos medicamentos. (Engormix 1987)

Eliminación

Las eritromicinas son excretadas en gran parte por la bilis, en la cual los valores pueden ser 50 veces mayores que en sangre. Una porción del medicamento excretado en bilis es absorbida en el intestino. Sólo 5 % de las dosis administrada se excreta en orina. La excreción urinaria de eritromicina en forma activa es relativamente constante, ya que guarda relación directa con la magnitud y frecuencia de la dosis administrada. La eliminación de la eritromicina que se suministre por vía oral puede producir concentraciones más o menos altas en heces. (Engormix 1987)

Usos clínicos:

-Mastitis clínicas, agudas y crónicas
-Bronconeumonía y neumonías fibrinosas con pleuroneumonías
-Poliartritis y artritis
-Síndrome mastitis/ metritis sobreaguda puerperal (síndrome endotóxico)
-Afecciones respiratorias
-Infecciones respiratorias
-Erisipela porcina. (Engormix 1987)

Dosis:

Es totalmente atóxica aún en altas dosis (20 mg/ KPV o mayores) en bovinos y ovinos. No tiene efectos teratogénicos, pudiéndose aplicar también durante la gestación. (Engormix 1987)

Bovinos:

4 a 8 mg/ KPV (2 a 4 ml cada 100 kg KPV) cada 12 a 24 horas, de acuerdo a la gravedad del cuadro a tratar. (Engormix 1987)

Equinos :

Para el tratamiento de las infecciones originadas por Rhodococcus equi en los potrillos. 10 mg/ KPV (5 ml cada 100 KPV) cada 12 horas hasta la mejoría de los síntomas. (Engormix 1987)

Cerdos :

Para afecciones respiratorias. 2,2 a 6,6 mg / KPV (de 1 a 3 ml cada 100 KPV) una vez al día. (Engormix 1987)

Ovinos:

Para infecciones respiratorias. 2,2 mg / KPV (1 ml cada 90 KPV) cada 24 horas. Para prevenir la " disentería " en los corderos recién nacidos. 125 mg KPV (0, 625 ml KPV) inmediatamente después del parto. (Engormix 1987)

Perros y Gatos:

5 a 10 mg/ KPV (0,25 a 0,50 ml cada 10 KPV) cada 8 horas. (Engormix 1987)

Vías de administración:

- Intramuscular, repartiendo el total de la dosis en dos puntos de inyección. (Engormix 1987)

Tiempo de restricción:

Industrialización o consumo de leche: bovinos 5 días (10 ordeñes).Industrialización o consumo de carne: 14 días en bovinos, 3 días en ovinos y 7 días en cerdos. (Engormix 1987)

Algunas marcas de productos de uso veterinario usadas comúnmente son:.
(USPC 2007)

-Erythro-200 (Base eritromicina)
-Erythromed (Fosfato de eritromicina)
-Gallimycin 50 (Tíocianato de eritromicina)
-Gallimycin 100 (Base eritromicina)
-Gallimycin 100P (Fosfato de eritromicina (para solución oral))
-Gallimycin 200 (Base eritromicina)
-Gallimycin PFC (Fosfato de eritromicina)

Aplicaciones:

Coriza infecciosa. Causada por organismos susceptibles (Profilaxis)

-Pollos. Tíocianato de eritromicina esta indicado como ayuda en la prevención. (USPC 2007)

Coriza infecciosa. Causada por organismos susceptibles, incluyendo *haemofilus gallinarum* (Tratamiento).

-Pollos. Fosfato de eritromicina (para solución oral) esta indicado en el control y tratamiento. (USPC 2007)

Enteritis: Causada por organismos susceptibles (Tratamiento).

-Lechones de una semana o mayores. Eritromicina inyectable esta indicada.

-Pavos. Fosfato de eritromicina (para solución oral) esta indicado en el control de enteritis (cresta azul). (USPC 2007)

Enterotoxemia: (Profilaxis).

-Corderos recién nacidos. Eritromicina inyectable esta indicada en la prevención de disentería. (USPC 2007)

Metritis: Causada por organismos susceptibles (Tratamiento).

-Ganado Vacuno: Carne. Eritromicina inyectable esta indicada en el tratamiento. Sin embargo regímenes terapéuticos, con frecuencia enfatizan la evacuación del contenido uterino como tratamiento primario. (USPC 2007)

Neumonía bacterial.(Tratamiento)

-Ganado vacuno: Eritromicina inyectable esta indicada en el tratamiento de la neumonía y la enfermedad respiratoria bovina, causada por organismos susceptibles incluyendo *Pasteurella multocida.*

-Cerdos: Eritromicina inyectable esta indicada en el tratamiento del síndrome respiratorio (neumonía, bronquitis y rinitis). (USPC 2007)

Pododermatitis: Causada por organismos susceptibles (tratamiento).

-Ganado vacuno carne. Eritromicina inyectable esta indicada en el tratamiento.

Enfermedad respiratoria crónica (tratamiento)

-Pollos, consumo y reposición: Fosfato de eritromicina en polvo (para solución oral) y Tíocianato de eritromicina en el alimento están indicadas para el control de la enfermedad respiratoria crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum.*
(USPC 2007)

Infecciones bacterianas del tracto respiratorio: (tratamiento)

-Cerdos: Eritromicina inyectable esta indicada en el tratamiento del síndrome respiratorio (bronquitis, neumonía y rinitis).

-Ovinos: Eritromicina inyectable esta indicada en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior. (USPC 2007)

Sinusitis Infecciosa (tratamiento)

-Pavos: Fosfato de eritromicina en polvo(para solución oral) es indicado para mantener la ganancia de peso y la eficiencia del alimento en presencia de sinusitis infecciosa causada por *M. Gallisepticum.* (USPC 2007)

Sinovitis infecciosa (profilaxis).

-Pollos y Pavos. Fosfato de eritromicina en polvo (para solución oral) es indicado en el manejo de sinovitis infecciosa. (USPC 2007)

Enteritis Campilobacteriana: (tratamiento).

-Perros: El estearato de eritromicina es usado en el tratamiento de diarrea que se cree estar causada por especies susceptibles de *Campylobacter.* (USPC 2007)

Pioderma. (tratamiento)

-Perros. Tabletas de eritromicina son usadas en el tratamiento de pioderma causada por especies susceptibles de *Stafilococus.* Sin embargo un efecto secundario indeseable de la administración es que induce el vomito, por lo que no se considera el tratamiento de elección. (USPC 2007)

Claritromicina

Características

Macrólido desarrollado para uso humano, es mejor tolerado que la eritromicina por los pacientes humanos, tiene un espectro de actividad más amplio que la eritromicina, y al igual que la azitromicina se concentra en los leucocitos. En un estudio in Vitro y un estudio clínico retrospectivo, la claritromicina ha demostrado ser al menos tan efectiva como la eritromicina en el tratamiento de infección por *Rhodococcus equ*i en potrillos. En perros la claritromicina ha mostrado tener una vida media más corta que la azitromicina, pero la información para su uso clínico en animales es limitada. (USPC 2007)

Farmacocinética y Farmacodinamia:

La claritromicina inhibe la síntesis proteica en organismos susceptibles penetrando la pared celular y uniéndose a las subunidades ribosómicas 50S inhibiendo con esto la translocación de la RNA-aminoaciltransferasa y la síntesis polipeptídica.(Wyeth 2007)

Tabla No. 4 Principales parámetros farmacocinéticos de la claritromicina
(Escolar et al1998)

Fármaco	F %	Tmax h	Vd(l/k	Cl(ml/m/kg)	t½ h	U %	M %	FP %
Claritromicina	60	2.9	-	-	4-5	20	80	70

Absorción:

La claritromicina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, los alimentos causan un ligero retraso en el inicio de la absorción de la claritromicina y en la formación del metabolito 14-hidroxiclaritromicina; no obstante la cantidad total absorbida del fármaco no se ve afectada por la ingestión concomitante con los alimentos.

Como el macrólido de mejor absorción tiene una biodisponibilidad del 50 % (WYETH)

Espectro:

Claritromicina es activa *in vitro* frente a:

Bacterias sensibles:

Microorganismos aerobios Gram-positivos:

- *Staphylococcus aureus* meticilín sensibles.
- *Streptococcus pyogenes* (0-31%)
- *Streptococcus pneumoniae* (1-57%)
- *Listeria monocytogenes* .(CINFA 2006)

Microorganismos aerobios Gram-negativos:

- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Neisseria gonorroheae*
- *Legionella pneumophila* . (CINFA 2006)

Otros microorganismos:

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae* . (CINFA 2006)

Mycobacterias:

- *Mycobacterium leprae*
- *Mycobacterium kansasii*
- *Mycobacterium chelonae*
- *Mycobacterium fortuitum*
- *Mycobacterium avium complex (MAC)* formado por *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracellulare.* (CINFA 2006)

Bacterias resistentes:

Los datos in vitro indican que los siguientes microorganismos no son sensibles a claritromicina: enterobacterias, *Pseudomonas spp.* y bacilos gram-negativos no fermentadores de lactosa. (CINFA 2006)

Indicaciones:

La claritromicina es un antibiótico macrólido con actividad bactericida indicado en el tratamiento de infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores infecciones de la piel y otitis media causadas por microorganismos sensibles.(WYETH)

-En potros: Eritromicina, Azitromicina y Claritromicina, administrados en combinación con Rifampin, han sido usados en el tratamiento de *Rhodococcus Equi Pneumonia.* En un estudio retrospectivo la claritromicina combinada con Rifampin ,parece ser el más efectivo de los tres macrólidos. Estudios de eficacia para comparar su administración con o sin Rifampin no han sido desarrollados. (USPC 2007)

Azitromicina

Características:

Otro macrólido desarrollado para uso humano, tiene algunas ventajas sobre la eritromicina en el tratamiento de infecciones en animales, incluyendo mejor absorción oral, una vida media mayor y un espectro de actividad más amplio.

Sin embargo, la actividad de la azitromicina contra Strafilococci no es tan buena como la de la eritromicina.

La azitromicina se concentra en el tejido suave, particularmente en leucocitos, macrófagos y fibroblastos y es liberado lentamente de los leucocitos.

El depósito intracelular de azitromicina aparentemente produce concentraciones de droga efectivas en los fluidos intersticiales aún después que las concentraciones en plasma han declinado por debajo de niveles detectables; los parámetros farmacocinéticos en plasma tienen una pequeña correlación con la eficacia en vivo de la azitromicina. La azitromicina puede ser enviada a los tejidos suaves infectados y abscesos cercanos vía los leucocitos. (USPC 2007)

Farmacocinética

La azitromicina se administra por vía oral e intravenosa. Después de la administración oral la absorción del antibiótico es rápida. La distribución de la azitromicina es muy amplia. La azitromicina muestra una elevada penetración intracelular y se concentra en los fibroblastos y fagocitos. Como resultado, las concentraciones tisulares son más elevadas que las plasmáticas.

Sin embargo, la penetración en el sistema nervioso central es pequeña

La unión a las proteínas del plasma depende de las concentraciones: el 52% del fármaco se une a las proteínas cuando las concentraciones son pequeñas (0.02 µg/ml) mientras que sólo el 7% se encuentra unido cuando las concentraciones son más altas(2 µg/ml). La semivida de la azitromicina es muy larga debido a un captación por los tejidos seguida de una lenta liberación. (IQB)

El fármaco no se metaboliza y es eliminado sobre todo por las heces. La eliminación urinaria supone menos del 10% de la dosis. (IQB)

Tabla No. 5 Principales parámetros farmacocinéticos azitromicina
(Escolar *et al* 1998)

Fármaco	F %	Tmax h	Vd(l/kg)	Cl(ml/m/k	t½ h	U %	M %	FP %
Azitromicina	37	2.5	23	6.6	40	>5	>10	10-50

Espectro:

La Azitromicina actúa sobre gérmenes grampositivos y gramnegativos aerobios y anaerobios productores o no de ß-lactamasas.Se une de forma reversible a la subunidad 50S de los ribosomas 70S de los microorganismos susceptibles, interfiriendo con la síntesis de proteínas RNA-dependientes.

Es bactericida para *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*; y bacteriostático para *Streptococcus aureus, S. epidermis* y la mayoría de especies aeróbicas gramnegativas (*Moraxella catarrhalis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis, Legionella pneumophila, Haemophilus ducreyi, Campylobacter spp, Helicobacter pylori, Brucella melitensis y Bordetella pertusis).* (VITROFARMA)

Indicaciones:

Es potencialmente efectivo contra:

Infecciones por *Chlamidya* (tratamiento)

-Gatos: Estudios in Vitro y ensayos clínicos de azitromicina en el tratamiento de infecciones por *Chlamidya* del tracto respiratorio y urinario, en pacientes humanos demostrado eficacia. Sin embargo, un estudio controlado en gatos sugiere que la azitromicina es menos efectiva que la doxiciclina en el tratamiento de chlamydofilosis y solo debe ser considerada en pacientes que no toleran la terapia con doxiciclina. (USPC 2007)

Enteritis por Campylobacter:(Tratamiento)

-Perros: Estudios in Vitro han demostrado que la azitromicina puede tener mas de 6 veces la actividad de la eritromicina contra cepas *Campylobacter* susceptibles, haciéndolo un tratamiento potencial para este tipo de enteritis en perros, sin embargo, no se han hecho estudios clínicos al respecto. (USPC 2007)

Roxitromicina

Características:

-Concentraciones tisulares mayores que la eritromicina.

-Vida media 12 horas. (SERRAL)

-Fue descubierta en 1987 por la compañía farmacéutica alemana Hoechst.(FDA)

-Este antibiótico ha sido aprobado como droga de prescripción en Europa y América Latina, sin embargo. aún no ha sido aprobado su uso en Estados Unidos por la US FDA.(FDA)

Farmacocinética:

-La Roxitromicina es más estable en medio ácido que los demás macrólidos.

-Se absorbe rápidamente.

-Entre 16 y 28 % de Roxitromicina se fija en forma débil e inespecífica a la albúmina sérica. La difusión es buena sobre todo en el tejido pulmonar, las amígdalas y el tejido prostático

-La Roxitromicina sufre poca biotransformación.

-La eliminación es esencialmente fecal. (SERRAL)

Tabla No. 6 Principales parámetros farmacocinéticos de la raxitromicina (Escolar *et al* 1998)

Fármaco	F %	Tmax h	Vd(l/kg)	Cl(ml/m/kg)	t½ h	U %	M %	FP %
Roxitromicina	90	1.3-2	0.4	0.4	12	10	85	95

Espectro:

-Especies habitualmente sensibles:

Streptococcus A, Streptococcus mitis, Streptococcus sanguis, Streptococcus viridans, Streptococcus agalactiae, Pneumococcus, Meningococcus, Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes, Clostridium, Mycoplasma pneumoniae, Pasteurella multocida, Chlamydia trachomatis, Chlamydia psittacci, Ureaplasma urealyticum, Legionella pneumophilia, Campylobacter, Gardnella vaginalis. (SERRAL)

-Especies inconstantemente sensibles:

Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis, Vibrio cholerae, Staphyloccus aureus, Staphylococcus epidermidis. (SERRAL*)*

-Especies resistentes:

Enterobacteriaceae y Pseudomonas. (SERRAL)

Absorción:

Se absorbe rápidamente y se difunde en la mayoría de los tejidos suaves y los fagocitos.(Redpoll Pharmacy)

Indicaciones:

Antibióticos como la roxitromicina pueden frecuentemente ser empleados contra diversas infecciones, incluyendo las del tracto respiratorio superior e inferior, infecciones urinarias y de los tejidos suaves e infecciones bacterianas asociadas con el estomago y ulceras intestinales. (Redpoll pharmacy)

Espiramicina

Características:

Antibiótico aislado del *Streptomyces aureofaciens*, cuyas características son muy similares a las de Eritromicina y la Oleandomicina, pero es más activo que éstos.

La Espiramicina es un antibiótico macrólido con peso molecular de 83, y bacteriostático que a dosis bajas actúa como profiláctico y a dosis altas como bactericida.

Actúa contra grampositivos específicamente, aunque también ataca a otros microorganismos como especies de *Clostridium*, de *Streptococcus*, de *Staphylococcus, Diplococcus pneumoniae, Erysipelotrix rhusopathiae* y algunas bacterias gramnegativas como: especies de *Brucella*, de *Neisseria* y de *Hemophillus*. También contra rickettsias, toxoplasma, treponema y micoplasma. Esto se debe al efecto moderado que tiene la espiramicina sobre el metabolismo de los carbohidratos en la síntesis bacteriana.

La Espiramicina se prepara en forma de embonato para su uso en mezclas alimenticias. El ácido embónico suprime el sabor amargo de la espiramicina. Esta última se considera como un factor de crecimiento, ya que al adicionarla a la ración de cerdos, tanto en la etapa de iniciación como en la de crecimiento en proporción de 40 ppm, incrementa el peso de los mismos de manera significativa; asimismo, también aumenta la ganancia de peso en la etapa de engorda, a razón de 10 ppm.

Se considera que la Espiramicina puede modificar la actividad metabólica de las bacterias intestinales, disminuyendo su acción catabólica en particular; por ejemplo, reduce la desaminación dela arginina por la flora (acción inhibidora sobre la producción de arginasa de la flora). Por otro lado, también se sabe que la espiramicina tiende mantener la relación lactobacilos-estreptococos, por lo que podría prevenir problemas digestivos en los cerdos alimentados con suero láctico. (Sumano, Ocampo 1999)

Farmacocinética:

La espiramicina es estable en medio ácido y no sufre alteraciones durante su paso por el estómago, se absorbe fácilmente en el intestino (70 a 80 %) y se acumula en gran cantidad en los tejidos (ganglios mesentéricos, pulmones, tejido óseo, hígado y riñón); entra en la circulación enterohepática, eliminándose casi toda por el intestino, donde no afecta a la flora intestinal. (Sumano, Ocampo 1999)

Tabla No. 7 Principales parámetros farmacocinéticos de la espiramicina.
(Escolar *et al* 1998)

Fármaco	F %	Tmax h	Vd(l/k	Cl(ml/m/kg	t½ h	U %	M %	FP %
Espiramicina	60	2	-	-	5.5	5	85	10

Toxicidad:

Su toxicidad es muy es reducida y es bajo el grado de resistencia bacteriana a este compuesto. (Sumano, Ocampo 1999)

Indicaciones:

Se administra en aves, becerros y cerdos a dosis de 5, 10 y 20 ppm/ tonelada de alimento. En la actualidad, se encuentra a la venta en combinación con sulfadiacinas y trimetoprim. Se potencializa con furoxón. Esta indicada en los siguientes casos :

Usos:

Aves :

Enfermedad crónica respiratoria (*Mycoplasma gallisepticum, E. coli*).

Coriza infecciosa (*Hemophilus paragallinarum*)

Salmonelosis (tipo aviar)

Clostridiosis (enteritis necrótica)

Pasteurelosis (cólera aviar)

Para los casos anteriores, se recomienda la administración de Espiramicina-sulfa-trimetoprim, en dosis de 2 a 3 kg/ tonelada de alimento durante cinco a siete días. (Sumano, Ocampo 1999)

Cerdos:

Complejo de neumonía enzoótica-rinitis atrófica (*Mycoplasma hyopneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica, Pasteurella haemolytica y multocida*).

Colibacilosis, complejo MMA y enteritis hemorrágica, se recomienda administrar la espiramicina-sulfa-trimetoprim de la siguiente manera:

Madres : cinco a siete días del parto, 2 kg/ tonelada de alimento

Lechones : a los 100 días de edad, 1 kg/ tonelada de alimento

Curativo : 4 kg/ tonelada de alimento durante siete días.

(Sumano y Ocampo 1999)

Otros Antibióticos de Interés:

Fosfomicina

Características

Es un bactericida de amplio espectro; actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular de las bacterias en crecimiento, por un mecanismo similar al de las penicilinas. El producto comercial es una fosfomicina cálcica (para uso oral). No se clasifica en los grupos farmacológicos tradicionales, por lo que es más difícil la aparición de resistencia cruzada; cuando esta se da, es de tipo cromosómico y no plasmídico. Puede ser utilizada en el agua o en el alimento. En el agua, se recomienda suministrarla en 60% del agua de día o en dosis sedientas (no se producen fenómenos tóxicos). Atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta; también llega al hueso y pus. Se excreta en forma masiva por el riñón en las primeras 6 horas después de la administración venosa. No se acumula en órganos; por ello, se puede utilizar en animales de consumo; en 48 horas no hay vestigios en carne y huevos. Se absorbe vía duodenal y no se inactiva por el pH gástrico, ni por el contenido del mismo. (Montoya 2007)

Mecanismo de acción:

La fosfomicina inhibe uno de los primeros pasos de la síntesis de los peptidoglicanos, al inactivar de forma irreversible la enzima bacteriana enolpiruvato-transferasa ocupando el lugar del fosfoenolpiruvato. De esta manera no puede tener lugar la reacción de la uridindifosfato-N-acetilglucosamina con el fosfoenolpiruvato, reacción que constituye el primer paso de la síntesis de la pared celular bacteriana. Aunque la fosfomicina se une a otras enzimas dependientes del fosfoenolpiruvato, no lo hace de forma irreversible. La inhibición de la síntesis de peptidoglicanos origina una acumulación de los nucleótidos precursores con la correspondiente inactivación de la bacteria. (IQB)

Farmacocinética:

La sal di sódica de fosfomicina es soluble, lo que permite su administración parenteral. La sal cálcica se ha empleado para la formulación oral, pero sufre una importante inactivación en medio ácido gástrico que se traduce en una absorción errática y una biodisponibilidad del 30%-40%. La sal de trometamol mejora la absorción oral, especialmente si se ingiere en ayunas, alcanzando una biodisponibilidad de alrededor del 60%.

La semivida de la fosfomicina es de 1,5 a 2 horas. La eliminación es mayoritariamente renal, sin metabolizar; una parte se elimina por vía biliar con recirculación enterohepática. (IQB)

Espectro:

Se considera que la fosfomicina es generalmente activa frente a los siguientes microorganismos:

-Grampositivos:

Staphylococcus spp. (incluidos los meticilín-resistentes), *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus faecalis*. (IQB)

-Gramnegativos:

Escherichia coli, Citrobacter spp., Enterobacter spp., Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus rettgeri, Serratia marcescens, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Salmonella spp, Shigella spp., Campylobacter spp. y *Yersinia enterocolitica*. (IQB)

-Son moderadamente sensibles:

Klebsiella spp. y *Providencia.*

-Son resistentes los siguientes microorganismos:

Bacteroides, Brucella, Corynebacterium, Mycoplasma, Chlamydia, Treponema, Borrelia y *Mycobacterium.* (IQB)

Algunos productos comerciales:

1.-Solución Oral

Descripción.

Fx-plus* solución oral; Es un potente antimicrobiano soluble de amplio espectro de efecto bactericida, perteneciente a la familia de los beta lactámicos, para ser utilizado en las aves de cualquier edad. (Avimex)

Formula

Cada ml de Fx-plus* contiene:

Fosfomicina ……..……100mg

Excipiente c.b.p……...1.0ml

Indicaciones

Auxiliar en el tratamiento de las enfermedades de aves y cerdos producidas por bacterias susceptibles a la fórmula. (Avimex)

AVES:

Coriza Infecciosa, colibacilosis, aerosaculitis, ERCC, salmonelosis, tifoidea aviar, cólera aviar, artritis bacteriana, etc. (Avimex)

CERDOS:

Pleuropneumonía por App, complejo respiratorio porcino, colibacilosis, salmonelosis, artritis bacterianas, erisipela, infecciones intestinales en general, cistitis, pielonefritis, metritis ó endometritis postparto.

Dosis y vía de administración.

Aplique en agua de bebida el equivalente a 10 mg de ingrediente activo por kg de peso, durante3 a 5 días consecutivos. En aves se recomienda la aplicación en terapia de choque, utilizando la cantidad total de producto a consumir en un día en el agua que las aves beberán en 3 a 5 horas, repetir por 3-5 días consecutivos. (Avimex)

Presentación.

Envases de plástico conteniendo 1 y 20 litros.

Precauciones.

Consérvese bien tapado en lugar seco y fresco, fuera del alcance de los niños y los animales.

Evite la exposición directa a la luz.

La presencia de altas concentraciones de sales minerales en el agua de bebida (mayores a 1000ppm) pueden interferir con la disolución y homogenización del producto. (Avimex)

Advertencias.

No deberá usarse este producto 10 días antes del sacrificio de los animales destinados al consumo humano.

El huevo de las aves tratadas no deberá de consumirse hasta 10 días después de terminado el tratamiento. (Avimex)

2.-Solución inyectable

Descripción.

fx-plus* 20 solución inyectable contiene un potente antibiótico bactericida de amplio espectro perteneciente a la familia de los betalactámicos para ser utilizado en aves, cerdos y bovinos en cualquier etapa de su vida. El tamaño de su molécula le permite atravesar las barreras hematoencefálica y placentaria, penetrando incluso al humor acuoso. fx-plus* 20 no presenta resistencia cruzada con ningún otro antibiótico y es activo frente a gérmenes productores de penicilinazas, cefalosporinasas y enzimas inactivantes de aminoglucósidos. (Avimex)

Formula

Cada ml de fx-plus* 20 contiene: Fosfomicina base ……200mg

Excipiente c.b.p.....…….... 1.0 ml

Indicaciones

Auxiliar en la prevención y control de infecciones bacterianas susceptibles a la acción de la fórmula en los animales domésticos. (Avimex)

AVES:

Coriza infecciosa, cólera aviar, colibacilosis, ORT, ERCC, estafilococosis, tifoidea aviar, clamidiosis, onfalitis e infección del saco vitelino. (Avimex)

CERDOS:

Neumonía enzoótica, bronconeumonía, pasterelosis, rinitis atrófica, pleuroneumonía por App, estreptococosis, colibacilosis, colisepticemia, complejo MMA, tifoidea , paratifoidea y artritis bacterianas. (Avimex)

BOVINOS:

Neumonía , bronconeumonía, mastitis, infecciones del aparato reproductor, onfalitis y artritis bacterianas. (Avimex)

Dosis y vía de administración

AVES:

10 mg activos por Kg de peso durante 3 a 5 días consecutivos por vía subcutánea.

En el diluente de Marek:: aplique de 2 a 4 ml de producto por cada 200 ml de diluente. (Avimex)

CERDOS:

4 a 8 mg activos por Kg de peso vivo durante 3 a 5 días consecutivos por vía intramuscular profunda. (Avimex).

BOVINOS:

2 a 4 mg activos por Kg de peso vivo durante 3 a 5 días consecutivos por vía intramuscular profunda. (Avimex)

Presentación

Caja individual con frasco de 100 ml.

Precauciones

Consérvese en un lugar seco y fresco fuera del alcance de los niños y los animales.

Evite la exposición directa a la luz.

Evite la contaminación del contenido esterilizando la tapa antes de ser perforada con agujas estériles. (Avimex)

Advertencias

La carne, huevos y leche de los animales tratados no deberá de consumirse hasta 5 días después del último tratamiento. (Avimex)

3.- Polvo Soluble

Descripción.

Polvo soluble Antiinfeccioso, antibiótico oral de amplio espectro (AuroFarma)

Composición.

Cada 100 g contienen: Fosfomicina cálcica 25 g Excipientes c.s.p. 100 g (AuroFarma)

Usos en:

Pollos y aves de reemplazo. (AuroFarma)

Indicaciones.

Es un antibiótico de amplio espectro, bactericida, para tratar infecciones en pollos y aves de reemplazo, producidas por E. coli, Haemophillus gallinarum, Pasteurella spp. y Staphylococcus spp. (AuroFarma)

Administración:

Oral. (AuroFarma)

Dosificación.

La dosis promedio en pollos y aves de reemplazo se ubica en 32 mg de fosfomicina cálcica x kg, en la práctica 1g de AUROPHOX® x L de agua de bebida x 5 días, o según las indicaciones del Médico Veterinario. El producto debe ser preparado en soluciones diarias. (AuroFarma)

Tiempo de retiro.

Los animales tratados no deben sacrificarse para consumo humano hasta 48 horas después de finalizado el tratamiento. (AuroFarma)

Vancomicina

Características:

La Vancomicina fue el primer antibiótico glicopéptido. Tiene actividad principal contra bacterias aeróbicas grampositivas. Es activa contra *S. aureus* (oxacilina sensible y resistente), estafilococos coagulasa negativos, *S. epidermidis* (oxacilina sensible y resistente), estreptococos, *S. pneumoniae* (penicilina-ceftriaxona sensible y resistente) y contra enterococos (incluyendo los gentamicina resistentes). (Scope 2005)

Mecanismo de Acción:

La vancomicina daña la permeabilidad de membranas y la síntesis de RNA en conjunto con la inhibición de la formación de peptidoglicán el componente principal de la pared celular bacteriana. (Scope 2005)

Mecanismo de resistencia:

La resistencia a vancomicina ocurre cuando se produce una enzima que modifica el sitio blanco principal de la vancomicina de D-alanil-D-alanina a D-alanil-lactato. Existen genes de resistencia denominados VAN A, VAN B, VAN C, y VAN D como responsables de la resistencia a glucopéptidos. El gen VAN A es el más común y afecta tanto a vancomicina como a teicoplanina. Este gen de resistencia tiene la característica de ser plasmìdico y sintetiza precursores del peptidoglicán de la pared celular formando un pentapéptido en lugar de D-alanil-D-alanina lo que ocasiona una pobre afinidad del glucopéptido hacia este depsipéptido.El gen Van B afecta únicamente la actividad antibacteriana de vancomicina y respeta la de teicoplanina. Este gen es transferible, pero se encuentra en el cromosoma bacteriano. El gen Van C es similar al anterior ya que afecta únicamente a vancomicina; sin embargo, no es inducible ni transferible y el último gen (gen D) es raro que se observe y afecta a ambos glucopéptidos. (Scope 2005)

Farmacocinética:

Este compuesto sólo se puede administrar por vía intravenosa. La Vancomicina no se absorbe por vía oral. Penetra a hígado, riñón, bazo, pulmón y corazón. Es excretada sólo por los riñones. (Scope 2005)

Farmacodinamia:

Vancomicina presenta un perfil farmacodinámico concentración independiente y tiempo dependiente ya que una vez que la concentración sérica de la misma excede 4-5 veces la CIM para un microorganismo determinado no existe evidencia de aumento significativo de la actividad bactericida.(CTI)

Espectro:

La vancomicina actúa sobre la amplia mayoría de estafilococo aureus y epidermidis tanto meticilino sensible como meticilino resistente con una CIM de 2 microgr/ml o menor. También ejerce efecto bactericida sobre estreptococos aeróbicos (incluido neumococo), *corynebacterium sp*. , *bacillus sp*. , cocos anaerobios y clostridios.

Con respecto a enterococo a concentraciones habituales ejerce un efecto bacteriostático pero la adición de un aminoglucósido ejerce una sinergia bactericida sobre el 40-70% de los aislamientos . No es efectiva contra gérmenes Gram negativos dado que por su gran tamaño la vancomicina no puede atravesar la membrana externa de los mismos. Ha surgido resistencia a este antibiótico por parte de algunos microorganismos siendo una de las primeras y más extendidas la del enterococo (VRE). (CTI)

Indicaciones:

La vancomicina es el antibiótico de elección sólo para el tratamiento de infecciones causadas por cocos grampositivos multirresistentes como *S.aureus* oxacilina resistente, estafilococos coagulasa negativa oxacilina resistente y *S. pneumoniae* penicilina y ceftriaxona resistentes. En combinación con un aminoglicósido es el tratamiento de elección para infecciones causadas por enterococos. (Scope 2005)

Contraindicaciones:

La vancomicina no se debe administrar por infusión intravenosa de menos de 60 minutos de duración, ya que una infusión muy rápida podría ocasionar serios efectos adversos, incluyendo una eritrodermia generalizada. Además, deben tomarse todas las precauciones posibles para evitar la extravasación ya que la vancomicina es muy irritante para los tejidos. (IQB)

Eliminación:

La vancomicina no se metaboliza. Se excreta por filtración glomerular, recuperándose en la orina de 24 horas el 80% de la dosis administrada y una pequeña cantidad en las heces. (IQB)

Teicoplanina

Características:

La teicoplanina es el segundo antibiótico glicopéptido introducido después de la vancomicina con la cual comparte estructura. La actividad de la teicoplanina se limita a bacterias grampositivas como la vancomicina. (Scope 2005)

Mecanismo de acción:

La teicoplanina inhibe la síntesis de pared celular impidiendo la polimerización de peptidoglicán al unirse a la terminal D-alanil-D-alanina del precursor. (Scope 2005)

Mecanismo de resistencia:

La resistencia a teicoplanina se produce cuando ocurren cambios en el sitio blanco principal. (Scope 2005)

Farmacocinética:

La administración intravenosa de 3 mg por kg producen niveles máximos de 53 mg/l. La teicoplanina tiene una vida media de 40-70 horas. Esta vida media prolongada es secundaria a la unión a proteínas en un 90% y una depuración renal lenta. La teicoplanina es excretada por vía renal. (Scope 2005)

Indicaciones:

Como la vancomicina, la teicoplanina sólo debe utilizarse para el tratamiento de infecciones causadas por cocos grampositivos multirresistentes. (Scope 2005)

Por ejemplo: Infecciones severas del tracto respiratorio inferior, Infecciones de la piel y/o tejido suave, Infecciones donde se sospeche o este documentado la presencia de Staphylococcus aureus resistente a la meticilina, e infecciones en huesos o coyunturas.

Espectro:

La teicoplanina es principalmente usada en infecciones de moderadas a severas por Gram-positivos. No es efectiva contra Gram-negativos. Es importante recordar que las infecciones por Gram-positivos son conocidas por ser sensibles a agentes simples como la penicilina o cloxalicina, estas son las drogas de elección.

Los siguientes microorganismos son usualmente o frecuentemente sensibles a la teicoplanina:

Staphylococcus aureus ,*Staphylococcus epidermis, Streptococci, Enterococci, Clostridium, Peptostreptococci,* Otros patógenos menos frecuentes como: *Corynebacteria, y Propionibacterium.*

Hay un pequeño numero de organismos que son inherentemente resistentes a la teicoplanina. Son usualmente no patogénicos, o no encontrados frecuentemente ,pero incluyen: *Erysipelothrix, Leuconostoc, Pediococcus* y algunos Lactobacilos.

Bacitracina

Características:

Esta es un antibiótico producido por una bacteria aislada por Johnson y colaboradores en 1945, a partir de una muestra del tejido dañado de una fractura expuesta de una paciente. Dicho microorganismo pertenecía al grupo de los bacilos, y actualmente se le conoce como Bacillus subtilis. (Sumano y Ocampo, 1999)

Farmacocinética:

No se absorbe de manera significativa en el intestino al ser administrada por vía oral. En heces se recupera de 91.2 a 97.5 % de la dosis oral total. El resto puede absorberse y eliminarse por orina. No se debe aplicar por vía parenteral, sin embargo en ensayos experimentales se encontró que administrado por vía intramuscular, el medicamento alcanza concentraciones terapéuticas hasta por seis a ocho horas después de la aplicación. Cerca de 10 a 40 % se excreta. En piel, en preparaciones como colirios u óticas, su absorción puede considerarse nula.

Farmacodinamia

La bacitracina es bactericida con efecto dependiente de la dosis. Su actividad no es afectada por sangre, líquidos orgánicos y detritos celulares. Actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular; produce alteraciones de esta última que hacen a las bacterias sensibles, más sensibles aún a la acción de otros antimicrobianos.

Espectro:

Es principalmente bactericida contra grampositivos, incluyendo los penicilinorresistentes. Con tan sólo 0.1 UI/ ml se inhiben Streptococcus pyogenes especies de Clostridium y de Corynebacterium. Contra especies de Staphylococcus y coagulasa positivos, Streptococcus viridans, Hemophilus influenzae se requiere 1 UI/ ml. Las especies de Fusobacterium y de Actinomyces son sensibles en un espectro de 0.5 a 5 UI/ ml.

Curiosamente, especies de Serpulina y Entamoeba histolytica son altamente sensibles a 0.1/ ml.

La resistencia de Escherichia coli a las tetraciclinas disminuye marcadamente en dietas suple mentadas con bacitracina zinc, o bacitracina metilendisalicilato o bacitracina manganeso. En varias especies, este efecto y su capacidad promotora del crecimiento ha justificado la incorporación de estas tres sales de bacitracina a razón de 2 a 120g / tonelada de alimento.

El desarrollo de resistencia bacteriana es poco común y se produce muy lentamente; de hecho, no se conocen enzimas bacterianas que la destruyan. Por otro lado, cabe señalar que no induce resistencia cruzada con otros antibióticos. Sin embargo, algunas cepas de Staphylococcus son resistentes a la bacitracina, aun sin haber tenido contacto previo con la misma; lo mismo sucedió en un ensayo con E. coli, a pesar del efecto mencionado de disminución de resistencia de esta bacteria a otros antibióticos, como las tetraciclinas.

Todos los bacilos gramnegativos y hongos son resistentes a la bacitracina; éstos incluyen Pasteurella multocida

Usos:

La bacitracina comúnmente se combina con otros antibióticos poco absorbibles y con actividad contra gramnegativos para aplicación tópica ; un sinergismo de utilidad en este sentido de la polimixina B, neomicina y bacitracina juntas en pomadas, en colirios o en soluciones de aplicación ótica a razón de 100 a 1000 UI/ ml o gramos de vehículo.

Se le utiliza como antibiótico profiláctico adicionado en el alimento contra enteritis y disentería porcina. Así mismo, es capaz de evitar la enteritis necrótica por Clostridium perfringens tipo A cuando se añade bacitracina zinc al agua de bebida a razón de 26mg/ litro.

La dosis curativa varía entre 50 y 100 mg/ L. Sin embargo, como antibiótico terapéutico ofrece poca eficacia a comparación de otros medicamentos. Como se mencionó, puede disminuir la resistencia de E. coli a otros antimicrobianos.

Al alimentar cerdos con dietas suple mentadas con bacitracina metilendisalisilato, se abate la gravedad de las diarreas producidas por Serpulina hyodisenteriae.

Se le ha elegido como promotor de crecimiento debido a las siguientes características: nula absorción gastrointestinal, no induce resistencia bacteriana, ni resistencia cruzada con otros antibióticos, y poca utilización dentro de la terapéutica humana. El efecto estimulante del crecimiento de la bacitracina se atribuye a que adelgaza las paredes del intestino, por lo que se facilita la absorción de nutrimentos. No tiene efecto sobre la energía digerible del alimento. La adición de bacitracina a la dieta de cerdos incrementa 7% la ganancia de peso. (Sumano y Ocampo, 1999)

Polimixinas

Características:

Son antibióticos polipeptídicos derivados de Bacillus colistinus (coolí tina o polimixina E) y Bacillus polymyxa (polimixina B). Son compuestos hidrosolubles, estables que deben hallarse a pH ácido para mantenerse estables. En pH alcalino, se descomponen fácilmente. Su acción está dada casi exclusivamente contra bacterias gramnegativas (Sumano y Ocampo, 1999)

Farmacocinética:

Las Polimixinas se absorben lentamente y muy poco del tubo gastrointestinal. De manera tal que por esa vía pueden tener utilidad contra infecciones gastrointestinales. No se ha demostrado que la adición de coalín-pectina mejore su efecto antiinfeccioso o su eficiencia antidiarreica.

Sin embargo, existen varias preparaciones con colistina para administración por vía oral. Para aplicación parenteral, se utiliza sulfato de polimixina B o colistinmetato sódico por vía intramuscular. La aplicación por vía intravenosa puede inducir parálisis neuromuscular y es más tóxica para el riñón.

Se unen poco a proteínas plasmáticas y llegan en concentraciones moderadas a líquido intersticial y leche. Por ejemplo, de polimixina B, sólo se detecta en leche un cuarto de la concentración lograda en plasma. Al igual que en las células bacterianas, las Polimixinas se pueden unir a ciertas superficies celulares y por ello tienden a acumularse en tejidos, sobre todo con dosis repetidas. Se les excreta lentamente y sin cambio por orina. Se han calculado muchas vidas medias para la polimixina B que varían desde 8 hasta 36 h, lo que indica la dificultad para establecer tiempos de retiro para este fármaco, sobre todo en pacientes que tienen insuficiencia renal, en los que las polimixinas se acumulan a ese nivel. Esto facilita su efecto nefrotóxico en las células epiteliales tubulares.

Farmacodinamia

Las polimixinas actúan tanto en bacterias que están dividiendo, como las que se encuentran en latencia pero principalmente en las bacterias gramnegativas. De hecho, el interés en este grupo emanó de su potencial contra las especies de Pseudomonas. Se cree que actúan a nivel de la membrana celular bacteriana, interfiriendo con el equilibrio de iones y líquidos entre el medio interno y el externo.
Se liberan purinas y pirimidinas y se detiene el metabolismo celular. En muchos casos, la alteración de la permeabilidad selectiva es tal que se induce lisis.

Las polimixinas se adhieren a la membrana en grupos poli fosfatados, al igual que los cuaternarios de amonio, de ahí que se establece un antagonismo competitivo entre estos dos grupos y no se les debe combinar; por ejemplo, durante el tratamiento de una herida o en una irrigación.

Espectro

Su actividad es 10 a 100 veces más potente contra bacterias gramnegativas que contra las positivas. Es eficaz contra Escherichia coli, especies de Hemophilus, de Salmonera y Pseudomonas aeuroginosa, pero tiene baja actividad contra Proteus, Serratia y Providencia. Se desarrolla resistencia lentamente, como en las especies de Pseudomonas, que adquieren nuevas formas de controlar su permeabilidad selectiva. No hay resistencia cruzada entre las polimixinas y otros antimicrobianos, pero sí es completa entre las dos polimixinas.

Usos

La polimixina B se ha usado a dosis de 2.5 mg/ kg cada 12 h pero únicamente por vía intramuscular. Las dosis oral es de 5 mg/ kg de peso; la de colistina es de 3 mg/ kg de peso por vía intramuscular cada 12 horas.

A la polimixina B se le ha utilizado tanto por vía parenteral en el tratamiento de la mastitis por microorganismos gramnegativos, como combinada con cefalexina para lograr un producto contra la mastitis de amplio espectro.

No se recomienda la aplicación por más de tres a cuatro días debido al efecto grave a nivel renal en todas las especies. No son muy útiles por vía parenteral en la terapéutica de infecciones purulentas, dado que se inactivan en presencia de este medio.

La polimixina B logra un efecto sinérgico con neomicina y aun con bacitracina, de manera tal que se logra una pasta de gran utilidad contra infecciones cutáneas. No obstante, es importante reconocer que se requiere una limpieza previa del área para disminuir la inactivación de la polimixina y el aminoglucósido También se ha utilizado esta combinación de polimixina B con neomicina o con bacitracina en el tratamiento de otitis externa y conjuntivitis. También se le ha aplicado junto con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o con clorhexidina, y se logra un efecto sinérgico para la limpieza de heridas contaminadas, por ejemplo por especies de Proteus, de Klebsiella y Pseudomonas aeruginosa.

Se le ha usado de manera intramamaria en la terapéutica de la mastitis por microorganismos coliformes, a dosis de 100 mg por cuarto, a menudo combinada con un amino glucósido que no sea neomicina, pues esta última se ha implicado en la aparición de mastitis por Nocardia, una condición que amerita desecho del ganado. Se recomienda polimixina B o E (no las sales aminometanosulfonato) si se considera que se puede neutralizar a las toxinas de E. coli, aunque la eficacia con la que logran esto es baja, y debe aplicarse lo más temprano luego del diagnóstico. Se pueden utilizar de manera sistémica y por vía oral en becerros con colibacilosis o salmonelosis. (Sumano y Ocampo, 1999)

CONCLUSIONES:

_Los antibióticos del grupo de los macrólidos, ofrecen otras alternativas en la terapéutica veterinaria para el tratamiento de enfermedades susceptibles a ellos y resistentes a otros grupos de antibióticos.

_Son una alternativa terapéutica en los casos de intolerancia a otros antibióticos.

_En la actualidad su empleo se observa con más frecuencia, habida cuenta de que los médicos voltean a ver otras alternativas antibióticas.

_Los antibióticos convencionales del grupo de los betalactámicos han sido mal empleados por posologías incorrectas y que originaron resistencias bacterianas por lo que los macrólidos ofrecen alternativas interesantes.

_Como cualquier otra droga su administración puede ocasionar reacciones de intolerancia desde las leves hasta las graves pero se reporta que es menor la toxicidad en relación a otros grupos de antibióticos.

_ Por lo general son bien tolerados independientemente de la vía de administración que se elija.

BIBLIOGRAFIA CITADA

1.-AuroFarma Veterinaria

http://aurofarmaveterinaria.com/tienda/index.php?main_page=product_info&cPath=4&products_id=63&zenid=b6edfee27ef374eb5a9ddadc06858bcd

(Consulta realizada el 14 de abril de 2007)

2.-Avimex productos

http://www.avimex.com.mx/farmaceuticos.htm

(Consulta realizada el 16 de abril de 2007)

3.-Bases farmacológicas prácticas -Flor Angela Montoya Echeverri

htp://dasavet.com/dasa/html/pdf/basesfarmacologicas.pdf

(Consulta realizada el 5 de abril de 2007)

4.- Claritromicina Wyeth

http://plm.wyeth.com.mx/19264.htm

(Consulta realizada el 4 de abril de 2007)

5.- Scope Educación médica continua 2005

http://www.drscope.com/pac/infecto-1/c3/in1c3_p25.htm

(Consulta realizada el 2 de abril de 2007)

6.- Eritromicina .Engormix. 1987

htp//www.engormix.com/eritromicina_20_antibiotico_s_products783-37.htm

(Consulta realizada el 6 de abril de 2007)

7.- Escolar Jurado M.; Azanza Perea R. J.; Sádaba Díaz de Rada B.; Pérez J.H. Macrólidos y Lincosaminas. Medicine 1998: 7(72):3337-3343.

http://www.cun.es/areadesalud/medicamentos/infecciones/antibioticos/antibioticos-via-topica/macrolidos/eritromicina/

(Consulta realizada el 19 de abril de 2007)

8.- FDA Information.

http://www.roxithromycin.com/fda_info/

(Consulta realizada el 20 de abril de 2007)

9.- Fraser, C. M. 1993. El manual merck de veterinaria (4ª ed.) Ed. Océano/ Centrum. Barcelona, España. p.1661

10.- Giner, A. S.; Canós, C. M.; Rodilla, C. F.; Ferrer, G. C. Nuevos macrólidos ¿Superan a eritromicina?. Farm Hosp. 1995; 19 (5) :259-265

http://www.sefh.es/revistas/vol19/n5/259_265.PDF

(Consulta realizada el 8 de abril de 2007)

11.- Higiene y patología aviar recursos terapéuticos, Capitulo 20, 2007

www.avicultura.com/hp2/hp2capitulo20.pdf

(Consulta realizada el 7 de abril de 2007)

12.- Información química básica IQB

http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a064.htm
(Consulta realizada el 13 de abril de 2007)

13.-Kanenguiser Patricia. Antibióticos macrólidos 2007. *Centro de Información de Medicamentos (CENIME). Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA*
.(Consulta realizada el 7 de abril de 2007)

14.- Laboratorios CINFA claritromicina 2006

http://www.cinfa.com/es/upload/docs/ft.claritromicina.pdf
(Consulta realizada el 6 de abril de 2007)

15.-Portillo Barrios Aranzazu. Mecanismos de Resistencia a antibióticos macrólidos, Lincosaminas y estreptograminas en Streptococcus y Enterococcus Universidad de la rioja Servicio de Publicaciones 2003

-http:/www.unírioja.es/servicios/sp/tesis/pdfs/tesis09.pdf

(Consulta realizada el 1 de abril de 2007)

16.- Redpoll Pharmacy

http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=APRD01305.txt

(Consulta realizada el 8 de abril de 2007)

17.- SERRAL Laboratorios

http://www.serral.com.mx/ipps/impulso/sertrom.html
(Consulta realizada el 9 de abril de 2007)

18.-Sumano, L. H. S.; Ocampo, C. L. 1999 Farmacología veterinaria,(2ª ed) Ed. Mc Graw-Hill Interamericana. México, D.F. p. 161-178.

19.-The United States Pharmacopeial Convention 2007
www.usp.org/pdf/EN/veterinary/macrolides/pdf
(Consulta realizada el 10 de abril de 2007)
20.-USAL 2007
http://coli.usal.es/web/educativo/m_especial//principal
(Consulta realizada el 12 de abril de 2007)
21.-Uso de los antibióticos en la alimentación animal: Perspectiva actual.
Cancho, G.,B.; García, F. M. S.; Simal G. J.
htp//redalyc.uaemex.mx/redelyc/pdf/724/72430206.pdf.
(Consulta realizada el 14 de abril de 2007)
22.- VITROFARMA
http://www.vitrofarma.com/servicios_productos/productos/Macrolidos/Azitromicina_2.5_ml_Liofilizado
(Consulta realizada el 16 de abril de 2007)