



ACADEMIA  
NACIONAL DE  
MEDICINA

COMITÉ DE  
EVALUACIÓN  
CLÍNICA-  
TERAPÉUTICA

Coordinador:  
Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García  
Raúl Carrillo Esper  
Teresa Corona  
Guillermo Díaz Mejía  
Luciano Domínguez Soto  
Julio Granados Arriola  
Gerardo Heinze Martín  
Mariano Hernández Goribar  
Enrique Hong  
Carlos Lavalle  
Alberto Lifshitz  
Armando Mansilla Olivares  
Roberto Medina Santillán  
Nahum Méndez  
Miguel A. Mercado Díaz  
Manuel Morales Polanco  
Jorge Moreno Aranda  
Adalberto Mosqueda Taylor  
Ricardo Plancarte  
Ma. Eugenia Ponce de León  
Hugo Quiroz Mercado  
Manuel Sigfrido Rangel  
Miguel Ángel Rodríguez Weber  
Jorge Sánchez Guerrero  
Juan José Luis Sierra Monge  
Manuel Torres Zamora  
Juan Urrusti Sanz  
Juan Verdejo Paris

# Boletín de Información Clínica Terapéutica

VOLUMEN XVI, NÚMERO 3 • MAYO-JUNIO • 2007

## Contenido

Los procesos más primitivos de memoria y aprendizaje .....	1
Nuevos antibióticos en pediatría .....	4

## Los procesos más primitivos de memoria y aprendizaje

La sensibilidad inicialmente y la percepción posteriormente son los mecanismos que utiliza el sistema nervioso central (SNC) para procesar la información e integrar el conocimiento del medio ambiente que nos rodea. Sin embargo, a pesar de su complejidad, no representan más que el primer paso en la construcción del pensamiento creativo. La memoria de hecho, cuya eficiencia depende de la calidad de la percepción, almacenamiento y recuerdo, es sólo uno de los múltiples mecanismos involucrados en este proceso. La inferencia, en cambio, permite al SNC comparar, reunir y entrelazar los distintos conceptos almacenados en diferentes áreas de su estructura, facilitando la aparición de una respuesta de naturaleza motora o exclusivamente sensitiva, en cuyo caso el proceso se limitará a los alcances del propio pensamiento, sin ejecutar una acción motora que permita su expresión.

La meta fundamental de esta revisión estriba en abordar los procesos más primitivos de la memoria y su relación con la influencia que las proteincinasas AMPc-dependientes ejercen sobre el control de los túbulos iónicos del K<sup>+</sup> y la generación del potencial de acción, con el objeto de sustentar la importancia de los mecanismos de autofosforilación en los procesos de potenciación a largo plazo, y en esta forma, poder insistir y llamar la atención

del clínico al estudio de las áreas serotoninérgicas, además de las del propio sistema colinérgico, en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades degenerativas del SNC.

## Aprendizaje y memoria

Considerando que el aprendizaje es el procedimiento que utiliza el cerebro para obtener la información que le permite percibirse del medio ambiente que le rodea, y la memoria el fenómeno por medio del cual las neuronas lo almacenan, se acepta a la habituación y a la sensibilización a corto plazo como los mecanismos más primitivos dentro de este proceso. De hecho, forman parte del aprendizaje no asociativo, que conjuga una serie de fenómenos biológicos desencadenados por un estímulo o experiencia única o repetitiva, del mismo tipo y características fundamentales. Partiendo de este precepto, el aprendizaje entonces no necesariamente es un cambio en el comportamiento, sino una modificación intrínseca del pensamiento en sí mismo, que puede o no manifestarse a través del comportamiento, pero que sólo puede ser medido mediante su expresión motora.

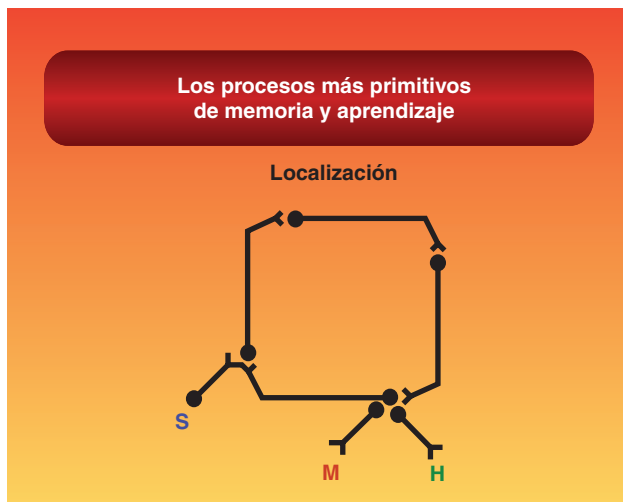
No existe un área específica dentro del SNC en la que se almacene el conocimiento aprendido, sino que las vías sensi-

tivas que normalmente se encargan de la conducción del estímulo forman circuitos reverberantes en distintas áreas del sistema nervioso, tanto central como periférico, capturando la información obtenida del medio ambiente y procesándola para su almacenamiento a corto o largo plazo. De tal forma que la información capturada a través de la vía visual es almacenada dentro de sus propios circuitos, tal y como sucede con la que es capturada por la vía auditiva, la olfatoria, la táctil, etc. Estos circuitos están conformados por una neurona sensitiva aferente, un grupo de entre 3 y 7 neuronas que constituyen el circuito reverberante y un par de neuronas eferentes que conectan al circuito en cuestión con diferentes estructuras dentro del SNC, o bien con la médula espinal, para ejercer una rápida respuesta de naturaleza motora (figura 1).

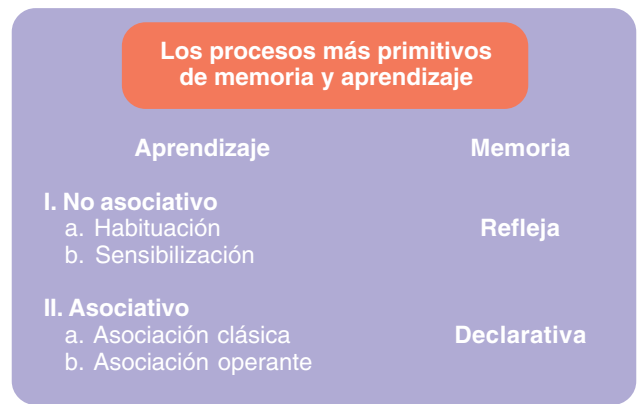
Con base en la clasificación de aprendizaje, la que puede consultarse en la figura 2, se considera que éste es no asociativo cuando depende de la presencia de una experiencia o estímulo único o repetitivo, y se subclasifica en:

**Habitación.** Es un fenómeno que se caracteriza por el decremento en la magnitud de la respuesta a la acción de un estímulo simple, repetitivo y no nociceptivo; sin embargo, cuando en forma simultánea se presenta otro estímulo simple pero de distinta naturaleza, la respuesta a la acción del primer estímulo reaparece como resultado del fenómeno de deshabitación (figura 3). Por ejemplo, cuando un individuo dentro de un auditorio escucha atenta y detenidamente la presentación de un concertista, deja en un momento dado de percibir el cuchicheo e incluso la presencia de las demás personas que le rodean, aprendiendo en esta forma a evitar una serie de estímulos simples, repetitivos y no nociceptivos; pero si por alguna razón otro estímulo de distinta naturaleza distrae su atención, recupera de inmediato su capacidad para percibir el o los estímulos iniciales.

**Sensibilización.** En la sensibilización, en cambio, el individuo incrementa la magnitud de su respuesta a la acción de un estímulo inicial simple, intenso y nociceptivo al que le siguen una serie de estímulos no nociceptivos. Esto sucede, por ejemplo, cuando un conferencista, al percatarse de que la monotonía de su voz comienza a provocar la pérdida de interés por su exposición, decide modular e



**Figura 1.** La memoria es almacenada dentro del SNC en circuitos reverberantes constituidos por grupos neuronales que forman parte de las vías sensitivas que capturaron inicialmente la información (S). Una vez que el estímulo ha sido procesado, un fenómeno de facilitación sináptica desencadena la salida del estímulo a través de una motoneurona que genera una respuesta poco elaborada (M) pero sustancialmente rápida, o bien conduce la información a centros nerviosos superiores como el hipocampo (H), en donde se procesa e integra respuestas mucho más elaboradas.



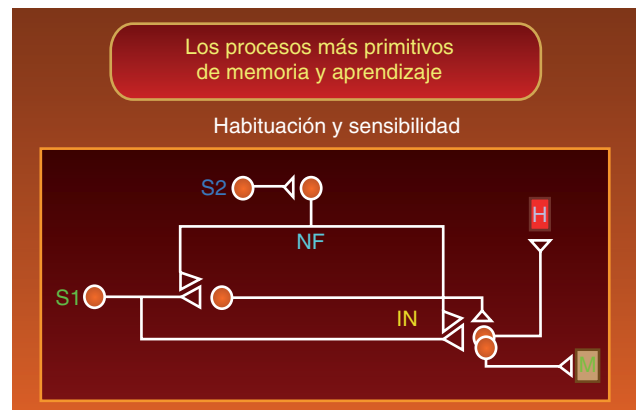
**Figura 2.** El aprendizaje no asociativo depende fundamentalmente de procesos de inhibición o de facilitación intersináptica. El aprendizaje asociativo, en cambio, requiere de la participación de grupos de redes neuronales situados en áreas sensitivas de diversa índole. Por otro lado, los mecanismos que la neurona utiliza para almacenar la información que ha obtenido del medio ambiente pueden depender de actos repetitivos y automáticos, o bien de un proceso analítico en el que interactúan simultáneamente distintas áreas del SNC.

incrementar la intensidad y volumen de su discurso, logrando con ello atraer nuevamente la atención del público (figura 3).

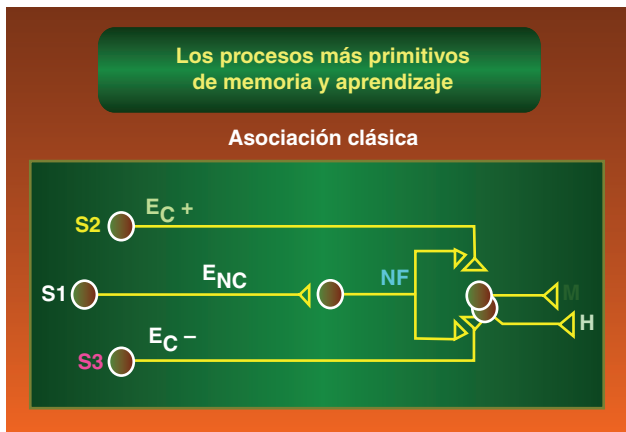
En el aprendizaje asociativo, en cambio, se hace uso de un proceso de correlación entre diferentes estímulos. En términos generales, se acepta la existencia de dos grandes tipos de asociación:

**Asociación clásica.** El mejor ejemplo es el de los perros de Pavlov. Cuando al modelo experimental se le presenta un trozo de carne (estímulo no condicionado [Enc]), se produce salivación (respuesta no condicionada [Rnc]). Si en estas circunstancias se continúa aplicando el Enc, pero precedido invariablemente por el sonido de un timbre (estímulo condicionado [Ec]), después de un tiempo, y a pesar de la ausencia del Enc, el Ec por sí mismo es capaz de despertar salivación, respuesta que en estas circunstancias recibe el término de condicionada (RC) (figura 4).

**Asociación operante.** Es más compleja y depende de la asociación de distintos estímulos con el comportamiento o respuesta del mismo organismo; es decir, se trata de la interacción entre la respuesta, la presentación del Enc y el resultado obtenido con la respuesta dada. Por ejemplo, cuando un niño pequeño trata de alcanzar un juguete co-



**Figura 3.** En la habituación, la neurona sensitiva S1 deja de transmitir la información que ha capturado del medio ambiente, al disminuir el influjo iónico del  $Ca^{++}$ . En la sensibilización, en cambio, la neurona S2, al transmitir información sensitiva distinta a la de la neurona S1, activa a neuronas facilitadoras (NF) y a interneuronas (IN), que permiten que fluya el estímulo procedente de S1.



**Figura 4.** La asociación clásica es la característica del reflejo condicionante de Pavlov. En este proceso intervienen una neurona S1 que transmite el estímulo no condicionante (Enc), una neurona S2 que transmite el estímulo condicionante (Ec+), una neurona S3 que transmite el estímulo condicionante (Ec-), una neurona facilitadora (NF) y una neurona H que transmite la respuesta.

locado en lo alto de una mesa, inicialmente acerca una silla; si ésta resulta insuficiente, coloca otro objeto sobre la superficie de la misma, acercándose aún más al juguete, hasta que logra, mediante ensayo y error, alcanzar finalmente su objetivo.

Por otro lado, tomando en consideración la respuesta a lo largo del tiempo, la memoria puede ser:

1. **Primaria, lábil o a corto plazo**, ya que su duración es breve, lo que requiere sólo de simples modificaciones covalentes de las proteínas ya existentes.
2. **Secundaria, estable o a largo plazo**, ya que perdura días, años o décadas, pero utiliza procesos fisiológicos más complejos, que requieren de la expresión genética y la síntesis de nuevas proteínas, provocando verdaderas modificaciones estructurales. Ahora bien, desde el punto de vista de los mecanismos por medio de los cuales se adquiere la memoria, ésta puede ser:
  - a. **No declarativa o reflexiva.** La que es automática, acumulativa y mejora como consecuencia de la repetición. Es justamente lo que sucede cuando una persona aprende a caminar, proceso que integra mediante la combinación de una asociación simple (habitación o sensibilización) con un acondicionamiento clásico.
  - b. **Declarativa o primaria.** En este caso se trata de un proceso consciente que requiere de la capacidad de evaluación, comparación e inferencia, como sucede cuando un pianista comienza a estudiar una nueva partitura.

## Depresión homosináptica

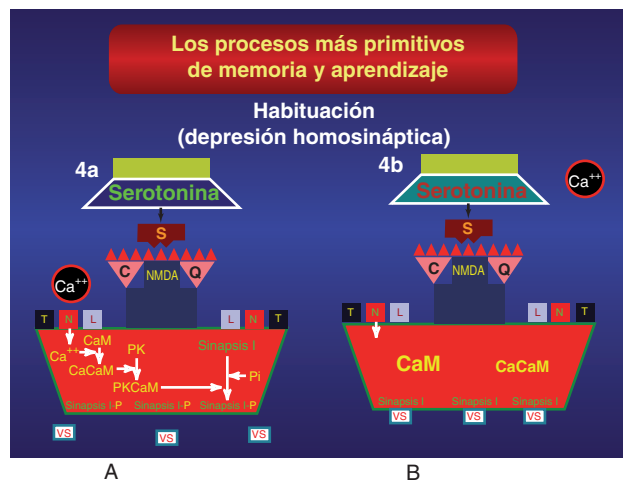
Se ha demostrado que la habituación a corto plazo es una depresión homosináptica mediada por la inhibición de la liberación de neurotransmisores (NTs) en las neuronas sensitivas o aferentes al circuito reverberante en cuestión, tal y como sucede cuando el estímulo continuo y repetido del “ceceo” producido por la reproducción de música en un antiguo tocadiscos disminuye la neurotransmisión en las neuronas aferentes a los circuitos reverberantes de las vías auditivas, permitiendo escuchar la emisión de música sin percibir el “ceceo”; pero si en estas circunstancias el sujeto es repentinamente distraído por la acción de un estímulo diferente, la neurotransmisión se reestablece, desencadenando nuevamente la percepción del “ceceo”. Dado que este proceso de neurotransmisión puede reaparecer súbitamente cuando se aplica otro es-

tímulo concomitante, el fenómeno no es secundario a la pérdida de NTs, sino a un decremento en el influjo iónico de  $Ca^{++}$  y a una disminución en la cantidad de vesículas sinápticas (VS) disponibles en el espacio interneuronal y que no migran a la zona activa. El mecanismo que disminuye el influjo de este ion durante la habituación se desconoce.

Durante la transmisión eléctrica del impulso, el influjo de  $Ca^{++}$  permite la liberación de las VS y de su neurotransmisor, de tal forma que la neurona, al incrementar el influjo de este ion, promueve la formación del complejo  $Ca^{++}$ -calmodulina ( $CaCaM$ ), que activa por sí mismo a una proteína quinasa  $CaCaM$ -dependiente ( $PK-CaCaM$ ). Este fenómeno conduce a la fosforilación de la sinapsina-I, sustrato proteico que antes de su fosforilación muestra gran afinidad por las VS, evitando que sean liberadas del citoesqueleto; sin embargo, una vez que la sinapsina-I ha sufrido la acción de la  $PK-CaCaM$  pierde su afinidad por las VS, las que al separarse del citoesqueleto se fusionan entre sí en el espacio intersináptico liberando al NT (figura 5A), de tal forma que al inactivarse los túbulos N del  $Ca^{++}$  durante el fenómeno de habituación las VS no se desprenden del citoesqueleto y, como consecuencia, no se libera el NT. Es por este motivo que la inactivación de los túbulos N del  $Ca^{++}$  ( $N-Ca^{++}$ ) en el área presináptica evita la fusión de las VS, disminuyendo, por ende, la liberación de NTs (figura 5B). Este fenómeno puede perdurar por minutos en las conexiones sinápticas entre las neuronas sensitivas, las interneuronas y las unidades motoras del circuito reverberante involucrado, produciendo memoria a corto plazo para la habituación. Es decir, se trata de memoria reflexiva preformada en diferentes sitios a lo largo del SNC, de tal forma que, cuando el estímulo es capturado por la vía visual, se almacena en los circuitos de esa vía; cuando es capturado por la vía táctil, se almacena en los circuitos reverberantes de la misma; y así sucesivamente. Cuando cualquiera de estos circuitos recibe una experiencia repetitiva, se presentan cambios plásticos en las conexiones neuronales preexistentes de una vía refleja ordinaria.

## Facilitación heterosináptica

Mientras que la habituación se fundamenta en una depresión homosináptica, la sensibilización es producto de



**Figura 5. A.** La serotonina, al interactuar con su receptor, estimula el influjo iónico de  $Ca^{++}$  a través de los túbulos N, permitiendo la formación del complejo  $Ca^{++}$ -calmodulina, el que, al activar a un PK que introduce moléculas de fosfato en la estructura de la sinapsina I, permite que ésta pierda su afinidad por las vesículas sinápticas, liberándolas al espacio interneuronal. **B.** Al disminuir el  $Ca^{++}$  intersticial abate su influjo, evitando con ello la liberación de las vesículas sinápticas y produciendo el fenómeno de habituación.

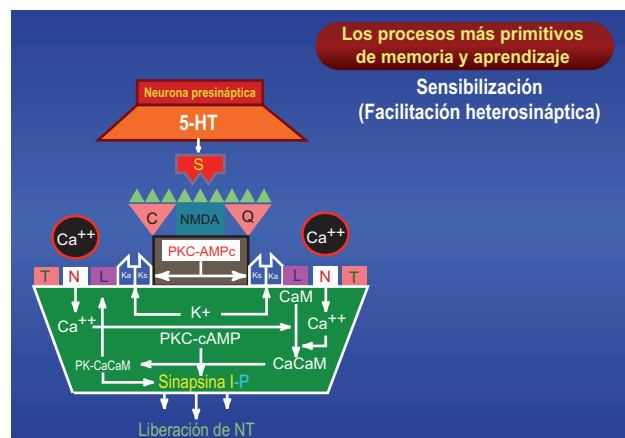
facilitación heterosináptica, de tal manera que este proceso involucra al área presináptica comprendida entre las neuronas sensitivas y motoras del circuito reverberante. El estímulo específico excita a un grupo de neuronas modulatorias cuyo neurotransmisor es habitualmente la serotonina (5-HT), la que desencadena un proceso de facilitación presináptica.

Cuando la 5-HT alcanza a su receptor en la neurona sensitiva, la adenilato ciclasa produce AMPc, el que a su vez activa a una proteincinasa "A" AMPc dependiente (PKA-AMPc), que promueve la fosforilación de la proteína S del túbulo iónico del K<sup>+</sup> (Ks) desencadenando su cierre. La reducción en el flujo de K<sup>+</sup> prolonga el potencial de acción, incrementa el influjo de Ca<sup>++</sup> y activa a los túbulos N del Ca<sup>++</sup> (N-Ca<sup>++</sup>) liberando NTs específicos por parte de la neurona sensitiva. No obstante que la 5-HT no regula directamente a los túbulos N-Ca<sup>++</sup>, el influjo de este ion es directamente responsable de la magnificación del potencial de acción (figura 6).

## Conclusión

La perpetuación de estas modificaciones representa el mecanismo de retención o de almacenamiento de un componente de la memoria a corto plazo. Tanto la sensibilización como la habituación pueden perdurar por lapsos de minutos, o incluso de horas, o bien puede presentarse un fenómeno a largo plazo con un alcance hasta de días y quizá de semanas, dependiendo de muy diversas variables, entre las que destacan el número de estímulos, los periodos interestímulo y, desde luego, la calidad de los estímulos aplicados. Estos eventos fisiológicos de ninguna manera explican la memoria a largo plazo y mucho menos los mecanismos que utiliza el SNC para construir y organizar el pensamiento a través de los actos de recepción, percepción, almacenamiento, recuerdo, evaluación, comparación, inferencia y, como resultado, el razonamiento y la creación. La sensibilidad y de hecho la percepción, el más elevado y último de los mecanismos que se llevan a cabo en el SNC para procesar la información y conformar el conocimiento del medio ambiente en el cual nos encontramos inmersos, es tan sólo el primero de los pasos en la construcción del pensamiento creativo y depende, fundamentalmente, de la activación de complejos mecanismos fisiológicos, entre los que destacan los fenómenos de potenciación e inhibición a largo plazo.

En las enfermedades degenerativas del SNC provocadas por insuficiencia vascular cerebral, como sucede en la inadecuadamente denominada demencia senil, que es más bien una demencia vascular, o en la enfermedad de Binswanger, provocada por infartos cerebrales múltiples, o en la enfermedad de Parkinson o bien en aquellas provocadas por verdaderas manifestaciones genotípicas, como sucede en la mal y sobrediagnosticada enfermedad de Alzheimer, la primera alteración que se presenta en cuanto a los procesos de memoria y aprendizaje es precisamente un trastorno en la dinámica del calcio y del potasio en los circuitos reverberantes de las diferentes vías sensitivas, impidiendo, por un lado, que el enfermo presente



**Figura 6.** La serotonina, al activar a los receptores N-metil D-aspartato dependientes, promueve la función de una proteincinasa A dependiente de AMPc (PKA-AMPc). Esta PKA ejerce su actividad enzimática sobre los túbulos K<sub>a</sub> y K<sub>s</sub> y, al fosforilarlos, bloquea el flujo de K, prolongando la duración del potencial de membrana y con ello las posibilidades de incrementar aún más el influjo iónico de Ca<sup>++</sup>.

una adecuada calidad de recepción y por ende de percepción, y por otro lado, evitando que los circuitos sensitivos involucrados en el proceso sean activados o inhibidos en concordancia con la demanda requerida por el sujeto ante los diferentes retos del ambiente en el cual se encuentra inmerso.

No obstante la complejidad de los eventos fisiopatológicos que envuelven a cada una de estas entidades nosológicas, se han propuesto diversos tratamientos de naturaleza farmacológica que actúan desde la estimulación de la actividad colinérgica hasta la modulación de diversos túbulos iónicos, como los del sodio y los del calcio, sin obtener resultados contundentes capaces de modificar, al menos en este aspecto, la evolución natural de la enfermedad. Dos son los únicos factores que en un futuro podrían ofrecer una expectativa realmente alentadora: por un lado el ejercicio constante y tenaz del intelecto y por el otro, y en asociación, el uso de drogas capaces de modificar los sistemas de fosforilación de las distintas proteincinasas que intervienen en el funcionamiento de la neurona y de los circuitos que la conforman a todo lo largo de las vías sensitivas receptoras de la información. La terapia génica en este campo dista mucho de contribuir a la solución del evento fisiopatológico, dado que la integración final del fenómeno, que corresponde a los procesos de percepción, almacenamiento, recuerdo, evaluación, comparación, inferencia y como resultado el razonamiento y la creación, requieren no de un genotipo específico sino de la interacción funcional entre los diversos genes que conforman un genotipo, y que ya han sufrido con el paso del tiempo diversas modificaciones provocadas por el conocimiento y experiencia adquiridos.

## Nuevos antibióticos en pediatría

México es considerado como un país en desarrollo; la salud de su población se encuentra en un periodo de transición, es decir, la población que se ubica en un nivel socioeconómico medio y alto padece de enfermedades propias de países desarrollados por un incremento en las

expectativas de vida de estos sujetos. Se trata de enfermedades crónico-degenerativas, neoplasias, diabetes y muchas otras; sin embargo, una gran mayoría de la población se mantiene en condiciones socioeconómicas muy deficientes en donde la poca higiene, la mala alimenta-

**Cuadro I. Aparición de resistencia bacteriana**

Antibiótico	Año del descubrimiento	Año del inicio del uso clínico	Aparición de resistencia bacteriana
Penicilina	1928	1943	1954
Estreptomocina	1944	1947	1956
Tetraciclina	1946	1952	1956
Eritromicina	1952	1955	1956
Vancomicina	1956	1972	1994
Gentamicina	1963	1967	1968
Nuevos macrólidos	Inicio 1990	Finales 1990	2000

ción y otros factores contribuyen a que las enfermedades infectocontagiosas continúen siendo un flagelo tanto en morbilidad como en mortalidad en la mayoría de los grupos etarios, tanto en hombres como en mujeres.

En la era preantibiótica los índices de morbi-mortalidad, debido a las enfermedades infecciosas en todo el mundo eran muy elevados; sin embargo, desde la aparición de los primeros antibióticos estos índices disminuyeron considerablemente, debido en gran medida al descubrimiento de la penicilina realizado por Fleming en 1928. A partir de ese momento se llevaron a cabo descubrimientos de nuevos antibióticos que representaban al inicio un tratamiento eficaz contra cada una de las bacterias que causaran infección en la población.

Por un momento la comunidad científica pensó que la época de las grandes epidemias causadas por bacterias era cosa del pasado; sin embargo, con el paso del tiempo el mal uso de los antibióticos y dosis inadecuadas, entre otros factores, originaría que las bacterias innovaran sorprendentes mecanismos de resistencia a todos los antibióticos existentes, elevando así de nueva cuenta el número de infecciones, tanto nosocomiales como adquiridas en la comunidad, pero esta vez por microorganismos capaces de resistir cualquier medicamento que se opusiera a su subsistencia (cuadros I, II y III).

En la época actual, debido a estos mecanismos de resistencia, los índices de morbimortalidad por enfermedades infecciosas se han incrementado considerablemente, principalmente en países en vías de desarrollo, pero al mismo tiempo se ha seguido el camino en la búsqueda de nuevos antibióticos que representen un tratamiento efectivo para combatir estas patologías.

A este respecto, los nuevos antibióticos que eliminan resistencias bacterianas de algunos importantes agentes etiológicos que causan enfermedades infecciosas a los niños son: linezolid, quinupristina/dalfopristina, daptomicina, tigeciclina y cefalosporina de tercera generación.

## Linezolid

Linezolid es un nuevo medicamento antibiótico de los llamados oxazolidinona, que ha demostrado eficacia en el tratamiento de organismos grampositivos, algunas micobacterias y algunos anaerobios gramnegativos.

**Cuadro II. Porcentaje de cultivos nosocomiales de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, oxacilina o nafcilina, en hospitales del Sistema de Vigilancia de Infección Nosocomial**

Capacidad del hospital	Promedio 1975-1989	Después de 1989
≤ 200 camas	3.6	3.1
> 200 camas	4.9	12.8
≤ 500 camas	5.0	16.0
> 500 camas	8.3	21.6

Tomado de: *Hospital infections*. John V. Bennett, M.D. and Philip S. Brachman, M.D. Third editions. Little, Brown and Comany, Boston, 1992:268.

**Farmacocinética:** la dosis de administración de linezolid es de 600 mg, tanto por vía oral (VO) como vía intravenosa (VI). La biodisponibilidad es de 100%. Posee una concentración plasmática máxima de  $21.2 \pm 5.78$  mg/L por VO y  $15.1 \pm 2.52$  mg/L por VI. El porcentaje de fármaco eliminado por orina en las primeras 48 horas es de  $35 \pm 5\%$  y la vida media de eliminación es de  $4.8 \pm 1.7$  horas.

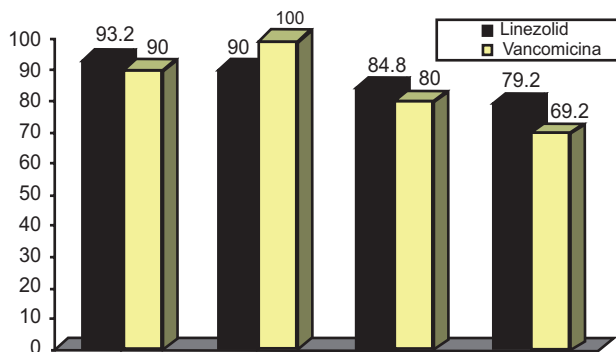
En estudios recientes se ha comprobado que tanto *in vitro* como *in vivo* linezolid es altamente eficaz contra *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente, *Staphylococcus aureus* meticilina-sensible, *Enterococcus vancomicina-resistente*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, *Staphylococcus coagulasa negativa*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, especies de *Nocardia*, otros cocos grampositivos, algunas micobacterias y algunas bacterias anaerobias gramnegativas.

En un estudio realizado en Estados Unidos se comparó linezolid vs. vancomicina y se comprobó el porcentaje de los patógenos erradicados al final del tratamiento por ambos medicamentos en pacientes hospitalizados (del nacimiento a 12 años de edad) con neumonía nosocomial, bacteremia relacionada con catéter y bacteremia de origen desconocido e infección de la piel; se pudo observar que linezolid es altamente eficaz en las infecciones por bacterias gram-positivas.

En ese mismo estudio se observó que la cura clínica debido a la administración de linezolid en infecciones de la piel es de 93.2% contra 90% de vancomicina y 79.2% de cura clínica en bacteremia de origen desconocido contra 69.2% de vancomicina (figura 1).

En otro estudio realizado en el año 2003 se comparó la eficacia de linezolid contra cefadroxil en pacientes con infección de la piel causada por bacterias grampositivas y se comprobó la erradicación de patógenos, observándose que linezolid es más eficaz en casi todos los agentes causantes de la infección (cuadro IV).

En años recientes se han realizado diversos estudios en donde se ha comprobado la seguridad de linezolid sobre todo en neumonías nosocomiales, bacteremias rela-



**Figura 1.** Cura clínica con linezolid vs. vancomicina en pacientes hospitalizados (del nacimiento a 12 años de edad) con neumonía nosocomial, bacteremia relacionada con catéter, bacteremia de origen desconocido e infección de la piel.

Cuadro III. Problemática de resistencia en el decenio de 1990		
Lugar	Bacteria	Resistencia
Hospitales generales y unidades de cuidados intensivos Unidades oncológicas Unidades geriátricas	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Especies de <i>Acinetobacter</i> <i>Xanthomonas malthophilia</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Proteus, Providencia, Morganella</i>	Nuevas cefalosporinas, aminoglucósidos Aminoglucósidos, penicilina antipseudomonas, nuevas cefalosporinas carbapenem y quinolonas Aminoglucósidos, múltiple Múltiple Meticilina, quinolonas, múltiple Gentamicina, ampicilina, vancomicina Trimetoprim-sulfametoxazol Múltiple

cionadas con catéter, bacteremias de origen desconocido, infecciones de la piel y otros tipos de infecciones; en todos los estudios se ha podido comprobar que la diarrea o vómito son los eventos adversos mayormente relacionados con la administración de linezolid (entre 1 y 4%), aunque cabe mencionar que pueden aparecer trombocitopenia, rash cutáneo, náusea, anemia, eosinofilia, moniliasis oral, fiebre, síndrome del hombre rojo y prurito, si bien estos últimos se llegan a presentar ocasionalmente.

### Quinupristina-dalfopristina

Quinupristina-dalfopristina es la primera estreptogramina inyectable, producto de la combinación de dos derivados semisintéticos: pristinamicina I y pristinamicina II, en una concentración 30/70, respectivamente.

**Estructura química.** Está constituida a partir de una especie de *Streptomyces* y constituye un amplio conjunto de péptidos cíclicos con características muy peculiares que inhiben la síntesis proteica bacteriana, actuando sobre el dominio de la peptidiltransferasa de la subunidad ribosomal 50S.

Sin lugar a duda, una de las propiedades de estos compuestos radica en el hecho de que las moléculas de ambos grupos A y B actúan de forma sinérgica en contra de los agentes causales; ello origina su acción bactericida y reduce la posibilidad de que sobrevivan las variantes resistentes que pudiesen surgir hacia uno u otro componente.

**Farmacocinética.** La quinupristina-dalfopristina se administra a dosis de 7.5 mg/kg; su concentración plasmática máxima es de  $3.20 \pm 0.67$  para quinupristina y  $7.96 \pm 1.30$  para dalfopristina. El porcentaje de fármaco eliminado por orina en las primeras 48 horas es de 15% para quinupristina y 19% para dalfopristina.

Los dos componentes actúan sinérgicamente contra organismos grampositivos. Los estudios llevados a cabo recientemente han demostrado que quinupristina-dalfopristina es muy eficaz contra bacterias grampositivas,

especialmente *Staphylococcus coagulasa-negativa*, meticilina-resistente, *Enterococcus* vancomicina-resistente, en general bacterias grampositivas eritromicina-resistentes, lincosamida-resistentes, *Staphylococcus aureus*, teicoplanina-resistentes.

En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos se comparó la actividad antibacteriana de quinupristina-dalfopristina contra vancomicina en pacientes hospitalizados con infección complicada de la piel y sus estructuras; se comprobó el número de patógenos erradicados y se observó que estos nuevos medicamentos son igual o mayormente eficaces que los antimicrobianos comparados (cuadro V).

En protocolos de investigación llevados a cabo recientemente en diversas partes del mundo se ha observado que la administración de Q-D puede provocar ocasionalmente náusea, vómito, rash cutáneo, dolor y prurito en el lugar de aplicación del medicamento.

### Daptomicina

Es un nuevo antibiótico lipopéptido producto de la fermentación de *Streptomyces noseosporus*. En estudios recientes ha demostrado ser útil en el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y sus estructuras. *In vitro* daptomicina demuestra una rápida actividad bactericida. Es efectiva contra patógenos resistentes a los antibióticos.

**Estructura química.** Es el miembro 13 de los compuestos lipopéptidos cíclicos aminoácidos que contienen una cubierta hidrofílica, soluble al agua, con su extremo lipofílico. Posee acción dentro de la membrana citoplasmática de la pared celular de las bacterias gramnegativas.

**Farmacocinética.** La concentración máxima de daptomicina es de 77.5 µg/mL. La unión a proteínas séricas es de 92%. La eliminación sistémica es de 8.2 mL/h/kg y la excreción urinaria es de 60%.

En los últimos años se han llevado a cabo, principalmente en Estados Unidos y Europa, estudios que han demostrado que daptomicina es un antibiótico de elección contra las infecciones causadas por *Staphylococcus* resistentes a la meticilina, *Enterococcus* resistentes a la vancomicina, bacterias grampositivas y *Streptococcus* resistentes a varios antibióticos.

En un estudio llevado a cabo en Europa se demostró que la daptomicina, la quinupristina y la dalfopristina fueron más eficaces contra *Staphylococcus aureus* oxacilina-resistente que el linezolid. En este mismo estudio *Staphylococcus coagulasa* negativo oxacilina-resistente, fue también resistente a eritromicina, gentamicina, ciprofloxacina y cotrimoxazole.

**Cuadro IV. Erradicación de patógenos al final del tratamiento (linezolid vs. cefadroxil) en pacientes con infección de la piel causada por bacterias grampositivas**

	No. total	
	Linezolid	Cefadroxil
<i>Staphylococcus aureus</i>	120/134 (89.6)	111/125 (88.8)
MRSA	12/13 (92.3)	6/7 (85.7)
MSSA	108/121 (89.3)	105/118 (89.0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	32/34 (94.1)	26/27 (96.3)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1/1 (100.0)	2/2 (100.0)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1/1 (100.0)	3/3 (100.0)

**Cuadro V. Comparación de actividad antibacteriana de quinupristina-dalfopristina contra vancomicina en pacientes hospitalizados con infección complicada de la piel y sus estructuras**

Nombre del patógeno	Número de patógenos erradicados	
	Antibiótico comparado	
	Quinupristina-dalfoprostina	Vancomicina
Todos los patógenos	215 (66.6)	188/242 (77.7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	70/109 (64.2)	75/100 (75.0)
<i>S. aureus</i> meticilina sensible	45/70 (64.3)	49/64 (76.6)
<i>S. aureus</i> meticilina resistente	7/9 (77.8)	3/6 (50.0)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	18/23 (78.3)	12/15 (80.0)
Otros <i>Staphylococcus</i> coagulasa negativos	6/8 (75.0)	7/11 (63.6)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	25/30 (83.3)	10/13 (76.9)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	7/9 (77.8)	13/15 (86.6)
Sólo cocos grampositivos	18/32 (56.3)	23/33 (69.7)
Cocos gramnegativos + bacilos gramnegativos	22/42 (52.4)	19/22 (86.4)

En otro estudio realizado en Estados Unidos en 108 cultivos de *Staphylococcus* se compararon los resultados de la prueba de inhibición de daptomicina contra vancomicina, quinupristina-dalfopristina y linezolid, y se observó que daptomicina tenía un tiempo de inhibición más corto contra las bacterias grampositivas que los otros antibióticos comparados.

## Tigeciclina

En estudios preliminares ha mostrado ser eficaz en humanos y animales con un aceptable perfil de tolerancia. Es un antibiótico de amplio espectro, útil en el tratamiento de infecciones graves en pacientes hospitalizados, principalmente con infección complicada de la piel y sus estructuras. Es utilizado principalmente para soslayar los dos mecanismos más comunes de resistencia bacteriana: protección ribosomal e inhibición de la síntesis de proteínas.

**Estructura química.** Es una tetraciclina de tercera generación y, por lo tanto, su estructura química es en base a las tetraciclinas, es decir, posee un núcleo naftacen-carboxamídico. Sus nombres se originan por tener en su estructura cuatro anillos bencénicos fusionados. La tigeciclina se diferencia por los radicales que contiene el grupo químico básico.

**Farmacocinética.** Suministrada por vía oral, la tigeciclina se absorbe bien a nivel gástrico e intestino delgado, alcanzando picos séricos entre 1 y 3 horas después. Su absorción es de 90 a 100%. Presenta buena difusión plasmática y con importante penetración intracelular, lo cual justifica su efectividad frente a gérmenes intracelulares. Alcanza excelente concentración terapéutica en pulmón, vía biliar, hígado y riñón, así como en cavidades serosas. Atraviesa la barrera placentaria, por lo que está contraindicada en el embarazo, así como en la lactancia. Su excreción es fundamentalmente renal, a través del filtrado glomerular.

En estudios realizados en animales se ha comprobado que la tigeciclina administrada intravenosamente se distribuye en forma adecuada en diferentes tejidos del organismo como piel, pulmón, hueso, riñón, hígado y corazón. Se ha demostrado en estudios recientes que la administración de tigeciclina es eficaz contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*; tiene actividad tanto bactericida como bacteriostática.

En un estudio realizado en Estados Unidos en pacientes hospitalizados con infección complicada de la piel y sus estructuras se comprobó que la tigeciclina es altamente efectiva a una dosis de 50 mg por vía intravenosa cada 12 horas por 7 a 14 días. En ese mismo estudio la tigeciclina mostró un favorable perfil farmacocinético y un aceptable perfil de seguridad en el tratamiento de estos pacientes. En los individuos que recibieron 50 mg cada 12 horas, los rangos de cura clínica y erradicación microbiológica fueron de 74% y en los individuos que recibieron 25 mg el porcentaje fue de 67%. Las pruebas de sensibilidad sugieren que los microorganismos grampositivos y gramnegativos que causan este tipo de infecciones son altamente susceptibles a tigeciclina.

En este mismo estudio la administración de tigeciclina ocasionó eventos adversos en los pacientes hospitalizados que recibieron 50 mg, principalmente náusea (35%), vómito (19%), diarrea (9%), cefalea, fiebre, insomnio, mareo, hipertensión y anemia en menor proporción.

## Cefalosporinas orales de tercera generación (cefdinir)

Es una cefalosporina oral de tercera generación con buena actividad *in vitro*. Posee un amplio espectro de actividad antibacteriana contra gran número de patógenos grampositivos y gramnegativos. Tiene ventajas sobre cefalosporinas de primera y segunda generación y con menos eventos adversos.

Las cefalosporinas son fármacos estructuralmente similares a la penicilinas, cuya estructura básica está constituida por el núcleo Cefem, que consiste en la fusión de un anillo dihidrotiacínico (en lugar del anillo tiazolidínico característico de las penicilinas) y un anillo betalactámico. La introducción de modificaciones en las cadenas laterales origina las diversas cefalosporinas.

En adultos la media máxima de concentración plasmática de cefdinir (Cmax) fue de 1.6 a 2.87 mg/L después de una sola dosis de 300 a 600 mg en un tiempo de 3 horas. En los pacientes pediátricos la media de cefdinir Cmax fue de 2.3 a 3.86 mg/L aproximadamente 2 horas después de la administración de la suspensión a una dosis 7 a 14 mg/kg. Cefdinir tiene una biodisponibilidad estimada de 16 a 21% después de la administración de una sola cápsula de 300 mg y una biodisponibilidad absoluta estimada aproximadamente de 25% después de la suspensión.

Estudios recientes han demostrado que cefdinir es efectivo contra *Streptococcus pneumoniae* penicilina susceptible, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* meticilina susceptible, incluyendo productores de  $\beta$ -lactamasa.

Cefdinir es también activo contra patógenos gramnegativos del tracto respiratorio: *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, incluyendo cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas.

Diversos investigadores en diferentes partes del mundo han estudiado la eficacia de cefdinir comparándola con diferentes agentes antimicrobianos como cefuroxime, cefaclor, cefprozil y loracarbef, y han encontrado una respuesta antimicrobiana excelente con un amplio margen de seguridad.

En otro estudio se comparó el porcentaje de erradicación bacteriana entre cefdinir y cefaclor en adultos y adolescentes con neumonía adquirida en la comunidad causadas por *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* y otros patógenos (*Staphylococcus aureus*),

y se encontró que la eficacia de ambos medicamentos es similar en todos los microorganismos estudiados.

Cefdinir fue generalmente bien tolerado por adultos, adolescentes y pacientes pediátricos, en estudios clínicos que incluyeron pacientes con infecciones de la piel y del aparato respiratorio. Los eventos adversos informados fueron escasos, la diarrea fue el elemento más comúnmente encontrado, con un porcentaje de 8% en los pacientes que recibieron suspensión a dosis terapéuticas. Se presentaron, asimismo, rash cutáneo y vómito (incidencia de  $\leq 3\%$ ). En estudios comparativos, en pacientes con otitis media aguda la incidencia de eventos adversos con la suspensión de cefdinir fue similar a la reportada con cefprozil y suspensiones de penicilina V o amoxicilina-ácido clavulánico. La incidencia global de eventos adversos con amoxicilina-ácido clavulánico fue significativamente mayor que en los pacientes que recibieron cefdinir a una dosis diaria de 14 mg/kg (26.2 vs. 16.7%;  $p = 0.01$ ). En otro estudio clínico la diarrea se presentó significativamente con más frecuencia ( $p = 0.001$ ) con la amoxicilina-ácido clavulánico (35%) que con cefdinir, a una dosis diaria de 7 mg/kg (13%).



#### **MESA DIRECTIVA 2007**

**Presidente**

Dr. Emilio García Procel

**Vicepresidente**

Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez

**Secretario General**

Dr. Rafael Antonio Marín y López

**Tesorero**

Dr. Alejandro Treviño Becerra

**Secretario Adjunto**

Dr. Armando Mansilla Olivares

**Editor del Boletín**

Dr. Juan Urrusti Sanz

**Diseño y formato**

Paracelsus, S. A. de C. V.

Editorial Alfíl, S. A. de C. V.