

Fármacos que actúan sobre los principales agentes biológicos que afectan al hombre

Capítulo 23

Antibacterianos

María de los A. Peña Machado

Introducción

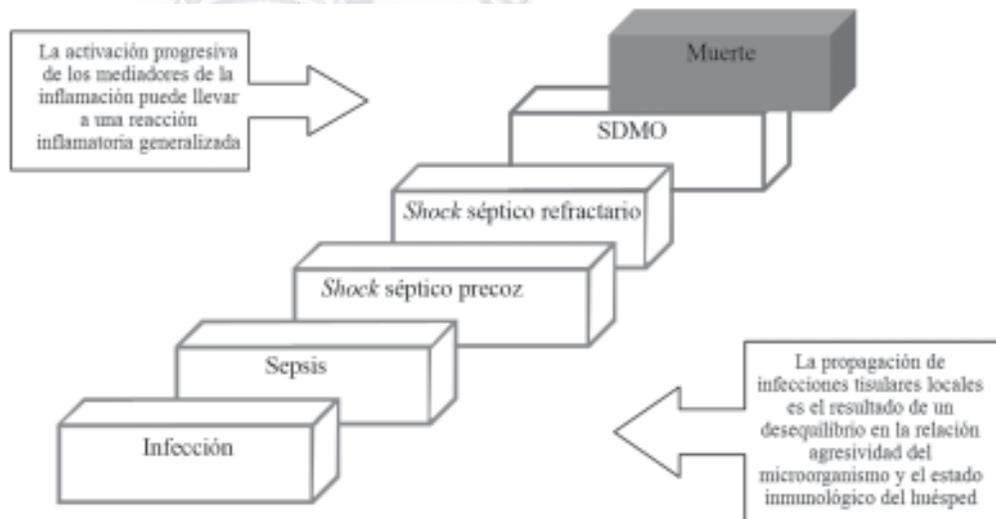
Las enfermedades infecciosas y su tratamiento constituyen un importante problema de salud. Sin negar la importancia que tienen las medidas preventivas, en específico la inmunización que permite el control de algunas, pero no cubre todos los posibles agentes causales.

Además existen medidas complementarias tan o más importantes que la utilización de los medicamentos, como la reposición de líquidos y electrolitos en la infecciones gastroentéricas, pero en general las enfermedades infecciosas de origen bacteriano conllevan el uso de fármacos antimicrobianos. Los objetivos fun-

damentales de la utilización de estos medicamentos consisten en modificar la historia natural de la enfermedad, limitar o reducir su progresión o extensión y evitar sus complicaciones o secuelas además de aliviar los síntomas.

También es cierto que con raras excepciones las infecciones son tratables y a menudo curables, en la mayoría de los casos el diagnóstico temprano y el inicio rápido de la terapéutica puede salvar la vida del paciente, pero en ocasiones se van dando progresivamente procesos fisiopatológicos que puede agravarse y convertirse en una respuesta inflamatoria generalizada (SRIG).

La sepsis tiene diferentes momentos evolutivos y mientras más evidentes se hacen las manifestaciones clínicas de la enfermedad infecciosa, más avanzado estará el proceso séptico y con menos posibilidades de reversión (Fig. 23.1).



Mientras más evidentes se hacen las manifestaciones clínicas sistémicas el proceso inflamatorio tiene menos posibilidades de reversión

Fig. 23.1. Evolución del proceso séptico.

Se calcula que 34 % de los fallecimientos del mundo son a causa de las enfermedades infecciosas, dentro de las cuales las respiratorias agudas, la tuberculosis y las diarreicas ocupan los 3 primeros lugares. Aunque la literatura científica que describe la etiología, patogenia, características clínicas y la terapéutica de estas enfermedades es abundante, se considera conveniente destacar algunas particularidades de estos trastornos.

La incidencia y prevalencia de las enfermedades infecciosas dependen de muchos factores, como sería muy extenso abordarlas todas, se seleccionaron las infecciones respiratorias (IRA), ya que la morbimortalidad causada por estas afecciones son indicadores que se mantienen elevados de forma estable en casi todos los países.

En las tablas 23.1 y 23.2 se reflejan los agentes causales más frecuentes y las posibles opciones terapéuticas, cuando las enfermedades respiratorias son de origen bacteriano. En las IRA altas, la sinusitis y la otitis son agentes etiológicos además de los virus diversos microorganismos. El estreptococo del grupo A es el agente etiológico que produce faringitis con mayor frecuencia (entre 15 y 30 %) que también es

responsable de las secuelas no supurativas como la fiebre reumática y la glomerulonefritis.

En las IRA bajas los principales microorganismos responsables en las bronquitis agudas son los virus, mientras que en las neumonías la frecuencia de los agentes causales varían según la edad, comorbilidad y tratamientos antibióticos anteriores, si se adquirió en la comunidad o intrahospitalaria. En los niños de 2 a 3 años son los virus, en el niño mayor o escolar predomina el *Mycoplasma pneumoniae*, el neumococo no es tan frecuente en la niñez salvo si existe una enfermedad crónica de fondo o un déficit inmunitario. Sin embargo en el adulto este es el agente causal de origen bacteriano que tiene mayor incidencia, seguida del *Mycoplasma pneumoniae*.

La decisión de tratamiento cambia según el agente causal, que entre 30 y 50 % de los casos no se conoce o se confirma por limitaciones de los *test* microbiológicos diagnósticos.

Los medicamentos expuestos en las tablas 23.1 y 23.2 coinciden con la mayor parte de la bibliografía revisada, puede ser útil como guía de orientación porque la resistencia de los microorganismos, la disponibilidad del medicamento entre otros factores pueden ser diferentes según región, nivel de atención o institución.

Tabla 23.1. Opciones terapéuticas en infecciones respiratorias altas de origen bacteriano

Diagnóstico	Microorganismo	Elección	Alternativas
Sinusitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	Penicilina y amoxicilina	Cefalosporinas, TMP-SMX y macrólidos
	<i>Haemophilus influenzae</i>	TMP-SMX, amoxicilina+ IBL	Cefuroxima, ciprofloxacina y azitromicina
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicilina+ IBL o ampicilina + IBL, TMP-SMX	Cefalosporinas de segunda o tercera generación, ciprofloxacina, tetraciclina y macrólidos
	<i>Streptococcus</i> grupo A	Penicilina y amoxicilina	Cefalosporinas primera generación y macrólidos
Otitis externa	<i>Pseudomona sp.</i>	Polimixina B, Neomicina (gotas)	-
Otitis media	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina, amoxicilina	Cefalosporinas, TMP-SMX y macrólidos
	<i>Haemophilus influenzae</i>	TMP-SMX, amoxicilina+ IBL	Cefuroxima, ciprofloxacina y azitromicina
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicilina + IBL o ampicilina + IBL, TMP-SMX	Cefalosporinas segunda o tercera generación, ciprofloxacina, tetraciclina y macrólidos
	<i>Streptococcus</i> grupo A	Penicilina y amoxicilina	Cefalosporinas primera generación, macrólidos
Faringitis	<i>Streptococcus</i> grupo A	Penicilina y cefalosporinas primera generación	Macrólidos
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Eritromicina	Cefalosporinas primera generación clindamicina y rifampicina

Leyenda. En la última década la aparición de cepas resistentes a penicilina SPRP, incluso multiresistencia ha adquirido relevancia mundial, en esos casos la opción sería una fluoroquinolona activa frente a este microorganismo Inhibidores de las betalactamasas (IBL).

Tabla 23.2. Opciones terapéuticas en infecciones respiratorias bajas de origen bacteriano

Diagnóstico	Microorganismo	Elección	Alternativas
Exacerbación bacteriana de bronquitis crónica en adultos	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina y amoxicilina	Cefalosporinas, TMP-SMX y macrólidos
	<i>Haemophilus influenzae</i>	TMP-SMX, amoxicilina+ IBL	Cefuroxima, ciprofloxacina y azitromicina
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicilina+ IBL o ampicilina+ IBL TMP-SMX	Cefalosporinas segunda o tercera generación, ciprofloxacina, tetraciclina y macrólidos
Neumonía neonatal	<i>Streptococcus</i> grupo A	Ampicilina y gentamicina	Cefalosporinas tercera generación
	<i>Staphylococcus aureus</i>		
	<i>P. sensible</i>	Penicilina	Cefalosporinas 1ra. generación y macrólidos
	<i>P. resistente</i>	Nafcilina y oxacilina	Cefalosporinas primera generación, amoxicilina o ampicilina+ IBL
Neumonía infantil 1mes a 5 años	<i>M. resistente</i>	Vancomicina	Ciprofloxacina y rifampicina
	<i>Escherichia coli</i>	Ampicilina, aminoglucósidos	Amoxicilina + IBL
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina, amoxicilina	Cefalosporinas, TMP-SMX, macrólidos
Neumonía 5 a 60 años adquirida en la comunidad	<i>Haemophilus influenzae</i>	TMP-SMX, amoxicilina+ IBL	Cefuroxima o azitromicina
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina, amoxicilina	Cefalosporinas, TMP-SMX, macrólidos y doxiciclina
	<i>Mycoplasma</i>	Eritromicina, doxiciclina	Claritromicinao azitromicina
	<i>Haemophilus influenzae</i>	TMP-SMX, amoxicilina+ IBL	Cefuroxima, ciprofloxacina o azitromicina
	<i>Legionella pneumophila</i>	Eritromicina + rifampicina	Quinolonas + rifampicina

Lo anteriormente expuesto permite confirmar que para decidir el tratamiento, en las enfermedades infecciosas tiene gran importancia tener la sospecha o la certeza del agente causal, sin embargo:

1. No siempre se dispone de recursos para hacer un diagnóstico microbiológico.
2. En algunos casos los hallazgos clínicos, paraclínicos o epidemiológicos ayudan a predecir el diagnóstico en otros no.
3. El cuadro sintomático de una infección en un órgano específico puede tener pocas variaciones aunque sea causada por diferentes microorganismos, por ejemplo en la enfermedad inflamatoria pélvica.
4. Un mismo microorganismo puede provocar cuadros sintomáticos diferentes según el tejido u órgano que ha tomado por ejemplo la celulitis o la osteomielitis por estafilococo, sinusitis o neumonía por neumococo.

Cuando el tratamiento con antimicrobiano está justificado, además de las características del paciente que se va a tratar, debe tenerse en cuenta que un microorganismo si no ha hecho resistencia, puede ser sensible a varios antimicrobianos y un antimicrobiano puede destruir a varios microorganismos, sean patógenos o no.

Estos fármacos ocupan el tercer lugar entre los medicamentos más vendidos en el mundo, la mayoría

de las prescripciones se realizan para enfermedades infecciosas que se tratan en la atención primaria, aunque existen diferencias en cuanto al consumo entre países e incluso dentro de un mismo país, no siempre dependen de la frecuencia de estas afecciones. En muchas ocasiones se utilizan de forma irracional, lo cual confirma que el uso de los antimicrobianos en general y de los antibacterianos en particular resulta complejo para la mayoría de los prescriptores, con independencia de su especialidad.

Historia

Las bacterias aparecieron en la tierra hace unos 3 500 millones de años. En la historia de la humanidad se recogen numerosas epidemias de enfermedades infecciosas que trataron de ser combatidas sin mucho éxito.

En 1877 Pasteur y Joubert comentaron que entre la especies inferiores "la vida destruye a la vida" después de observar que los bacilos del ántrax no se multiplicaban en orina contaminada con bacterias comunes.

El desarrollo de los primeros agentes antibacterianos se debió a la casualidad, no se pretende explicar exhaustivamente el origen de todos los antimicrobianos disponibles en la actualidad, pero sería imperdonable no mencionar el inicio, que dio lugar casi paralelamente al surgimiento de las penicilinas y las sulfonamidas.

En 1928, Alexander Fleming observó como ciertos productos solubles formados por un hongo del género *Penicillium* que contaminaba uno de sus cultivos provocaban la lisis de las bacterias cercanas, a esta sustancia se le denominó después penicilina. En 1940 se utilizó con éxito en infecciones provocadas en animales de experimentación, en 1941 se administra por primera vez a pacientes gravemente enfermos con infecciones refractarias a todos los tratamientos disponibles de la época.

Durante investigaciones con azocolorantes se obtiene el prontosil, en 1932 se observó que esta sustancia protegía a los ratones de infecciones estreptocócicas y en 1933 se aplicó a un niño con septicemia estafilococcica con buenos resultados. En 1935 se comprobó que la sulfonilamida primer fármaco antibacteriano de origen sintético era el componente quimioterapéutico principal, que posteriormente dio lugar a un gran número de derivados.

A partir de entonces la historia ha sido dinámica, se hicieron programas para buscar microorganismos capaces de originar nuevos antimicrobianos, por otra parte la química sintética ha enriquecido notablemente el arsenal terapéutico. Para tener una idea de la magnitud se debe al menos hacer mención al primer fármaco de cada una de las familias que fueron surgiendo cronológicamente: en 1944 estreptomycin, 1945 bacitracina, 1947 cloranfenicol y polimixina B, 1948 clorotetraciclina y cefalosporina C, 1952 eritromicina, 1955 vancomicina, 1959 rifamicina, 1960 ácido nalidíxico, 1962 lincomicina y ácido fusídico.

Sin embargo, los investigadores tienen ante sí un verdadero reto: afrontar la competencia entre la capacidad de los microorganismos patógenos para desarrollar mecanismos de resistencia y descubrir nuevos fármacos destinados a eludirlos (Fig. 23.2).

Clasificación

En este capítulo se agruparon los medicamentos según su mecanismo de acción antibacteriano, aunque debe aclararse que en algunos casos hay pocos datos que indiquen con precisión los procesos farmacodinámicos involucrados.

Se profundizará en los antimicrobianos que resultan esenciales en el tratamiento de las enfermedades infecciosas más frecuentes y mencionar las características farmacológicas relevantes de los restantes y se abordarán las interacciones y la resistencia bacteriana de forma resumida al final del capítulo.



Fig. 23.2. Breve historia de la resistencia.

Leyenda: 1. Las bacterias antes del descubrimiento de los antimicrobianos. 2. Lo que les ocurrió con el surgimiento de estos fármacos. 3. Aparición de los mecanismos de resistencia bacteriana. 4. Desarrollo de nuevos fármacos destinados a enfrentar la resistencia. 5. Bacteria derrotada ¿definitiva o temporalmente?

Estos fármacos pueden atacar la célula bacteriana por diferentes lugares, sitios diana o blancos que suelen ser proteínas o enzimas. La eficacia del medicamento está relacionada directamente con la importancia de la función mediada por el blanco.

Inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana

En todos los grupos bacterianos, con excepción del mycoplasma, existe la pared bacteriana que los protege, le da su forma característica y tiene una constitución química diferente para las bacterias grampositivas o gramnegativas. Esta pared tiene un componente esencial, el péptido glicano que está en casi todos los grupos excepto en las *Chlamydias*. Es fácil inferir que ni el *Mycoplasma* ni las *Chlamydias* son sensibles a los inhibidores de la síntesis de la pared celular bacteriana, al carecer del sitio *diana* o blanco necesario para que actúen estos antimicrobianos.

El péptido glicano es una macromolécula de estructura tridimensional compuesta de unidades alternantes de 2 amino azúcares, la N-acetil glucosamina (NAG) y el ácido N-acetil murámico (NAM), unidas por pequeñas cadenas peptídicas. Los componentes se sintetizan en el citoplasma y son transportados al espacio que existe entre la membrana citoplasmática y la pared celular.

En este proceso participan numerosas enzimas y diversos antimicrobianos ejercen un efecto bactericida actuando en diferentes etapas de la síntesis:

1. La fosfomicina impide la formación del UDP N-acetil murámico (UDP-NAM).
2. La D-cicloserina es un análogo estructural de la D-alanina que inhibe, por competencia a la enzima racemasa y a la D-alanil-D-alanina sintetasa, impidiendo la formación del dipéptido D-alanil-D-alanina necesario para la síntesis del UDP-N acetil muramil pentapéptido (UDP-NAMP). Este último al unirse posteriormente a la NAG constituirá la armazón básica necesaria para formar un polímero más largo.
3. La bacitracina inhibe la desfosforilación del pirofosfato lípido en fosfato lípido, etapa esencial para la regeneración del portador lipídico.
4. La vancomicina y otros glicopéptidos, al unirse a la terminación D-ala-D-ala e impedir la adición de 5 residuos de glicina, afecta la formación de la estructura básica necesaria para completar la fase final.
5. Los betalactámicos se unen a las PUP (proteínas de unión, ligadoras o fijadoras de penicilinas) con actividad enzimática, encargadas de la formación

de los enlaces cruzados entre las 2 cadenas, por lo tanto debido a la inhibición de estas enzimas por la acción de estos antimicrobianos el entrecruzamiento no se produce. Las PUP están presentes en todas las bacterias y están numeradas sobre la base de su peso molecular (las de bajo peso molecular son carboxipeptidasas, las de alto peso molecular son transpeptidasas); con la inhibición de estas últimas se produce una lisis bacteriana más rápida. La cantidad de PUP varía de una especie a otra por ejemplo hay 7 en la *Escherichia coli*, 6 en el *Streptococcus pneumoniae*, 5 en el *Staphylococcus aureus*, 3 en la *Neisseria gonorrhoeae* y los betalactámicos pueden tener diferencias en la afinidad por las PUP. Adicionalmente se activan otras enzimas (autolisinas o mureinas hidrolasas) que no se conocen en detalle, pero pueden destruir la pared (Fig. 23.3).

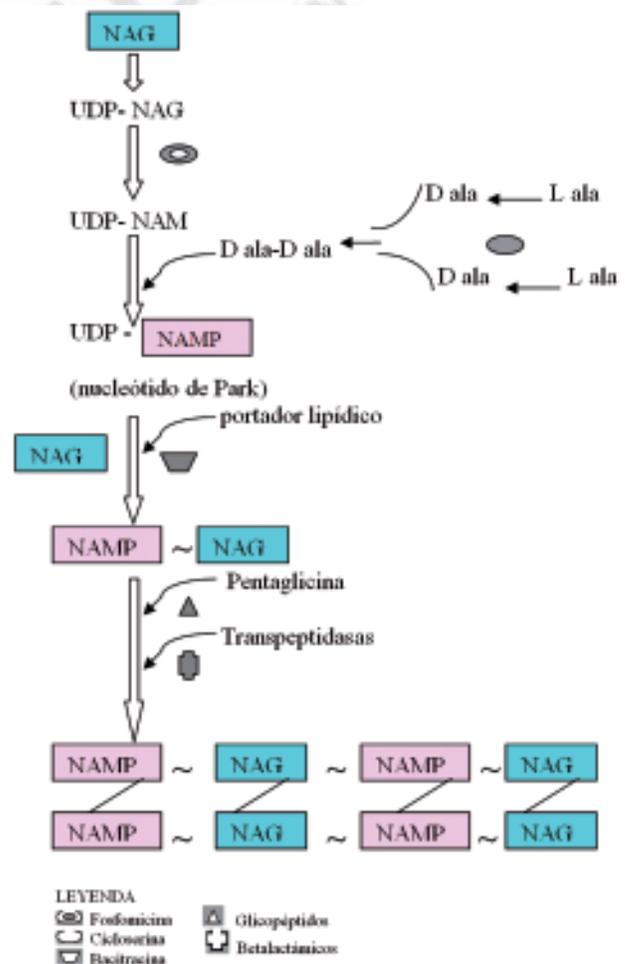


Fig. 23.3. Representación esquemática simplificada de la síntesis del péptido glicano y sitios de acción de algunos antimicrobianos.

Antibióticos betalactámicos

La presencia del anillo betalactámico (Fig. 23.4) no solo define químicamente a esta familia de medicamentos es también responsable de su acción antibacteriana, del principal mecanismo de resistencia y de su escasa toxicidad.

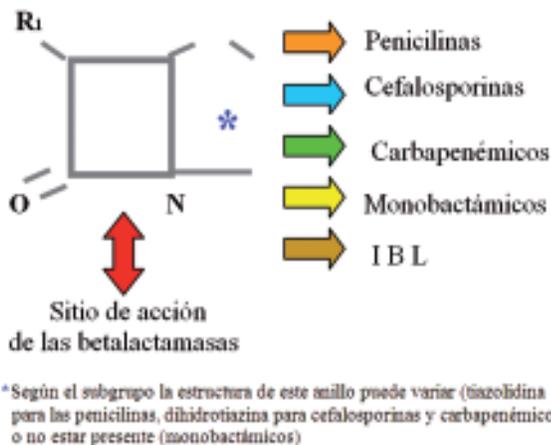


Fig. 23.4. Anillo betalactámico.

Penicilinas

En la tabla 23.3 se muestra la clasificación de esta familia de antimicrobianos

Las penicilinas constituyen un gran grupo de antibióticos bactericidas, que solo son efectivas contra bacterias en multiplicación activa, momento en el que se sintetiza la pared celular.

Estos medicamentos inicialmente se obtuvieron a partir de los productos resultantes de cultivos de hongos y bacterias y una vez conseguido el núcleo básico, el anillo betalactámico, los nuevos se obtuvieron por semisíntesis. De todos los compuestos químicamente posibles, solo algunos han sido introducidos en la clínica.

Farmacocinética. Las penicilinas difieren en forma significativa respecto a su grado de absorción v.o., unión a las proteínas plasmáticas y rapidez y extensión de la excreción urinaria.

La administración v.o. de algunas penicilinas se ve limitada a aquellas que son resistentes al pH gástrico, como ocurre con la fenoximetil penicilina, la ampicilina, la amoxicilina, la oxacilina, la cloxacilina y la dicloxacilina.

Las penicilinas se unen en diversos grados a las proteínas plasmáticas y se distribuyen con rapidez por la mayoría de los líquidos y tejidos corporales y alcanzan altas concentraciones en hígado, bilis, pulmón, riñón, intestino y piel, aunque son menores en los líquidos articular, ocular, pericárdico y normales en el pleural. Sin embargo, en presencia de inflamación activa, estos antimicrobianos penetran bien en la mayoría de los líquidos y espacios corporales. Su penetración en LCR es variable, pero se obtienen niveles terapéuticos cuando las meninges están inflamadas.

Las penicilinas se excretan en gran parte sin cambios por la orina, pero algunas son metabolizadas. La excreción de las penicilinas se produce con rapidez variable, fundamentalmente por secreción tubular renal y filtración glomerular y, en menor grado, por la bilis. Debido a esto, casi todas requieren ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, la nafcilina es excretada principalmente por el hígado.

La penicilina G (acuosa o cristalina) se puede administrar por vía i.m. o i.v., pero la inyección i.m. resulta dolorosa; como se absorbe y se excreta con tanta rapidez por vía parenteral, se han introducido preparados de acción más prolongada; estos preparados se administran solo por vía i.m y liberan lentamente el antibiótico desde el sitio de inyección, de esta forma

Tabla 23.3. Clasificación de las penicilinas

Bencilpenicilinas	Aminopenicilinas	Isoxazolilpenicilinas*	Carboxipenicilinas**	Ureidopenicilinas**
Penicilina G cristalina	Ampicilina	Cloxacilina	Carbencilina	Azlocilina
Penicilina G procaína	Amoxicilina	Dicloxacilina	Ticarcilina	Mezlocilina
Penicilina G benzatínica	Bacampicilina	Meticilina	Carfencilina	Piperacilina
Penicilina V (fenoximetil penicilina)	Pivampicilina	Nafcilina	Sulbencilina	Alpencilina
		Oxacilina		
		Temocilina		

* Resistentes a la penicilinas.

** Antipseudomonas.

se obtienen concentraciones sanguíneas más duraderas. Con la penicilina G procaínica se obtienen niveles sanguíneos terapéuticos de 24 a 48 h y con la penicilina G benzatínica pueden perdurar hasta 4 semanas.

La ampicilina se administra por v.o., i.m. o i.v., su absorción v.o. es variable y se reduce cuando el fármaco se ingiere con alimentos. La bacampicilina es un éster de ampicilina que se hidroliza a ampicilina después que se administra y se absorbe por v.o.; con este fármaco se alcanzan niveles sanguíneos más altos que con la ampicilina. La amoxicilina es similar a la ampicilina, pero su absorción a través del tracto gastrointestinal es muy buena.

La nafcilina, oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina se encuentran disponibles para uso v.o. La absorción de la nafcilina es pobre, la de la oxacilina resulta variable y buena con la dicloxacilina y la cloxacilina. La dicloxacilina proporciona niveles sanguíneos dos veces mayores que la cloxacilina a dosis equivalente, pero la dicloxacilina se une más a las proteínas plasmáticas. Las penicilinas antiseudomónicas (mezlocilina, azlocilina, piperacilina, ticarcilina, etc.) están disponibles solo para uso parenteral.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. En general provocan pocos efectos adversos; los más importantes son las reacciones de hipersensibilidad cuya incidencia es muy variable según los estudios. Pueden ser reacciones inmediatas que se presentan en menos de 0,5 % de los pacientes: anafilaxia, urticaria y edema angioneurótico, y tardías que suelen aparecer después de 7 a 10 días de tratamiento en aproximadamente 8 % de los pacientes: enfermedad del suero, diversos exantemas y dermatitis exfoliativa.

En el año 2006 se recibieron en la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia (UCNFv) de Cuba 1 364 reportes de sospechas de reacciones adversas provocadas por betalactámicos, estos fármacos ocuparon el primer lugar con respecto al total de notificaciones por antimicrobianos (Tabla 23.4).

El *shock* anafiláctico provoca edema, broncoconstricción e hipotensión brusca y pérdida de la consciencia, es más frecuente con la administración parenteral, es una reacción grave y potencialmente mortal. Además de la supresión de la penicilina puede ser necesario administrar adrenalina y/o corticosteroides. El angioedema (Fig. 23.5) se caracteriza fundamentalmente por inflamación periorbitaria y peribucal aunque puede alcanzar la lengua y la glotis.

Las respuestas alérgicas leves pueden ceder con rapidez si se suspende el fármaco o aunque se mantenga el tratamiento se pueden controlar con un antihistamínico v.o. Los exantemas cutáneos, en general las respuestas tardías, son más frecuentes con



Fig. 23.5. Angioedema.

Tabla 23.4. Severidad de sospechas de reacciones adversas por betalactámicos reportadas a la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia de Cuba

Fármaco	Total de reportes	% leves	% moderadas	% graves
Betalactámicos	1 364	41,5	54,9	3,5,6

Fuente: CDF.

la ampicilina y sus congéneres que con otras penicilinas, pero la incidencia publicada varía mucho.

Aunque no siempre se producen efectos indeseables en exposiciones subsiguientes, el antecedente de hipersensibilidad previa a cualquier penicilina se considera una contraindicación para el uso de estos fármacos. Si el paciente ha tenido una reacción leve puede valorarse la relación beneficio/riesgo, porque es posible que muchas de estas reacciones no estén relacionadas en realidad con la hipersensibilidad a la penicilina. Cuando refiere que ha sufrido una reacción grave no debe recibir otra vez penicilina ni otros fármacos betalactámicos, excepto con precauciones especiales. Se calcula que entre 4 y 7 % de estos pacientes muestran hipersensibilidad a las cefalosporinas.

Estos medicamentos pueden provocar convulsiones a dosis altas, sobre todo si está disminuida la función renal. Todas las penicilinas pueden causar nefritis (más común con la meticilina), anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, leucopenia o trombocitopenia. La leucopenia parece ser más frecuente con la nafcilina. Aunque cualquier penicilina por vía intravenosa a dosis muy altas puede interferir con la función plaquetaria y causar hemorragia, la ticarcilina es la que lo hace con más frecuencia, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal.

La colitis pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile* puede aparecer durante el tratamiento o varias semanas después de la administración de diversos antimicrobianos incluyendo a las penicilinas, se caracteriza por diarrea, dolor abdominal, mucus y sangre en las deposiciones, es más probable con el tratamiento v.o. que con el parenteral, puede ser tratada con vancomicina, metronidazol o bacitracina.

Otras posibles reacciones son la superinfección por bacterias u hongos no susceptibles, dolor en el sitio de la inyección intramuscular, tromboflebitis por administración i.v. repetida y trastornos gastrointestinales con los preparados orales. La llamada lengua negra, debida a irritación de la superficie de la lengua y queratinización de las capas superficiales, es más frecuente con los preparados orales. En algunos pacientes debe tenerse presente la sobrecarga de sodio, ya que la ticarcilina contiene alrededor de 5 mEq de sodio/g.

Espectro antimicrobiano y usos

Bencilpenicilinas

Los espectros de actividad de las penicilinas G y V son similares. La penicilina G es muy eficaz *in vitro* contra muchas especies de cocos grampositivos y gramnegativos, pero no contra todas ellas. Algunos bacilos gramnegativos son susceptibles a dosis parenterales muy altas de penicilina G, pero la mayoría de ellos, excepto *Pasteurella multocida*, *Haemophilus influenzae*, *gonococos* y *meningococos*, exigen concentraciones que no pueden alcanzarse en práctica clínica. La penicilina V se emplea sobre todo contra infecciones por grampositivos susceptibles; pero no se debe usar para tratar infecciones por neisserias o *Haemophilus influenzae*.

La penicilina G es el antibiótico de elección para las infecciones causadas por aerobios y anaerobios: estreptococos (incluyendo neumococos), estafilococos no productores de betalactamasas, enterococos y meningococos, en la leptospirosis así como para todas las fases de la sífilis, la actinomycosis, el carbunco. Es

útil en la fiebre por mordedura de rata, enfermedad de Lyme e infecciones por *Listeria*, *Treponema*, *Leptospira*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium* y *Clostridium*, aunque puede ser sustituida por otras penicilinas en algunos de esos procesos. Este fármaco se puede usar para prevenir la faringitis estreptocócica, la fiebre reumática recurrente y la endocarditis bacteriana subaguda, profilaxis antes de intervenciones quirúrgicas y odontológicas.

Estos antibióticos resultan inactivados por las betalactamasas, y están contraindicados para las infecciones debidas a gérmenes que elaboran esa enzima. La resistencia de los neumococos y los enterococos a las penicilinas plantea un problema cada vez mayor. La mayoría de las infecciones estafilocócicas adquiridas tanto en la comunidad como en el hospital son resistentes a la penicilina G, lo mismo ocurre con las infecciones gonocócicas.

Aminopenicilinas

La ampicilina y los fármacos similares (bacampicilina y amoxicilina) tienen un espectro muy similar al de la penicilina G. La diferencia consiste en su mayor actividad contra ciertos bacilos gramnegativos como *Haemophilus influenzae* no productor de betalactamasa y algunas cepas de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* y *Shigella*. La amoxicilina resulta menos activa contra shigella. Se muestra efectiva en las infecciones por estreptococos y por estafilococos susceptibles.

Están indicadas sobre todo para las infecciones por estos microorganismos gramnegativos y por enterococos, pero es ineficaz contra *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Pseudomonas*. También son eficaces en la infección del tracto urinario, por cepas susceptibles de *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*, así como en la meningitis por meningococos y cepas susceptibles *Haemophilus influenzae* y *neumococos*.

En el tratamiento de las exacerbaciones de la bronquitis causadas por *Haemophilus influenzae*, la ampicilina proporciona mejores resultados que las tetraciclinas. También pueden indicarse en la colangitis y la colecistitis por gérmenes susceptibles, puesto que el fármaco alcanza niveles altos en bilis. La ampicilina es eficaz en la fiebre tifoidea causada por microorganismos sensibles, y junto con probenecid se ha mostrado efectiva para el tratamiento de los portadores crónicos de *S. typhi*. En la enteritis por salmonella y *Shigella* la eficacia de la amoxicilina se reduce debido a su rápida absorción, no alcanza niveles terapéuticos en las criptas intestinales.

Penicilinas resistentes a la penicilinas

Este grupo de antimicrobianos surgió con la finalidad de enfrentar la resistencia de los microorganismos a los betalactámicos debida a la producción de las penicilasas o betalactamasas. Todas son equivalentes desde el punto de vista terapéutico.

Las penicilinas resistentes a la penicilinas son activas contra estafilococos y estreptococos (entre ellos, los neumococos), pero no contra los enterococos. Son ineficaces contra gonococos y bacilos gramnegativos.

La metecilina, oxacilina, nafcilina, cloxacilina y dicloxacilina están indicadas sobre todo para infecciones debidas a estafilococos coagulasa-positivos productores de betalactamasas. También proporcionan tratamiento adecuado contra *Streptococcus pneumoniae* susceptible, estreptococos del grupo A y *Staphylococcus epidermidis* susceptible.

Penicilinas de amplio espectro (antipseudomonas)

Estos antibióticos se deben reservar para infecciones graves, solo están disponibles para uso parenteral. Tienen actividad similar a la de la ampicilina, pero también son activas contra enterobacter, serratia y Pseudomona aeruginosa. La mezlocilina, la azlocilina y la piperacilina son efectivas además contra muchas cepas de *Klebsiella*.

La ticarcilina es una carboxipenicilina; resulta útil contra la mayoría de los cocos grampositivos, excepto estafilococos resistentes a la penicilina G, y la mayor parte de las cepas de *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*. Además, es activa contra la mayoría de las cepas de *Bacteroides fragilis* y *Pseudomona aeruginosa* (se suele emplear en combinación con un aminoglucósido para las infecciones por pseudomonas), especies de *Enterobacter* y *Proteus indol-positivo*. Los enterococos se muestran relativamente resistentes y el fármaco carece de actividad contra *Klebsiella* y *Serratia*.

La mezlocilina, la azlocilina y la piperacilina son ureidopenicilinas. Resultan más activas contra los enterococos que las carboxipenicilinas. La mezlocilina tiene un espectro similar al de la ticarcilina, pero posee también actividad contra muchas cepas de *Klebsiella* y *Serratia*. La azlocilina y la piperacilina poseen un espectro similar al de la mezlocilina, pero son 4 a 8 veces más activas contra pseudomonas.

Presentación, vías de administración y dosis. Penicilina G (acuosa) o cristalina sódica o potásica (bulbo de 1 000 000 U) i.v. e i.m. La dosis habitual depende de la infección a tratar, para los adultos es de

5 a 30 millones U/día, los niños se tratan con 250 000 a 400 000 U/kg/día mediante goteo continuo o en dosis fraccionadas cada 4 h. Rara vez es necesario el tratamiento por vía intratecal, intracisternal, intrapleural o intraarticular.

Penicilina G procaínica (bulbo de 1 000 000 U) i.m. Para la mayoría de las infecciones se administra a dosis de 500 000 a 1 000 000U en los adultos y de 25 000 a 50 000 U/kg para los niños 1 o 2 veces al día.

Penicilina G benzatínica (bulbo de 1 200 000 U) i.m. Para prevenir las recidivas de la fiebre reumática se indica en los niños <27 kg, 600 000 U y en los niños con peso superior a 27 kg o en los adultos 1 200 000 U i.m. una vez al mes.

Penicilina V (tabletas de 250 mg y suspensión de 125 mg/5 mL). En infecciones leves o moderadas la dosis v.o. es de 250 a 500 mg en los adultos y de 25 a 50 mg/kg/día para los niños, en tomas fraccionarias cada 6 h.

Ampicilina (cápsula de 250 mg, suspensión de 125 o 250 mg/5 mL, frascos y ampulas de 1 g) v.o., i.m., i.v. La dosis v.o. habitual para los adultos y los niños con peso superior a 20 kg es de 250 a 500 mg cada 6 h; en los niños <20 kg se emplean 50 a 100 mg/kg/día en dosis fraccionarias. La dosis parenteral es de 1 a 2 g cada 4 a 6 h en los adultos y de 100 a 200 mg/kg/día en dosis fraccionarias para los niños.

Para infecciones graves se emplean de 150 a 200 mg/kg/día i.v. en los adultos y de 200 a 400 mg/kg/día (máximo 12 g/día) i.v. en los niños.

Amoxicilina (cápsula de 250 o 500 mg, suspensión de 25 o 50 o 100 mg/5 mL, vial 500 o 1 g) v.o., i.m. Se administra a la dosis es de 0,75 a 1,5 g/día para los adultos y de 25 a 50 mg/kg/día para los niños (dosis usada con más frecuencia, 40 mg/kg/día) divididos cada 8 h.

Meticilina (ampulas de 1, 4 o 6 g) i.v. La dosis usual es de 6 a 12 g/día. Dividida cada 4 h para los adultos, 150 a 200 mg/kg/día en 4 a 6 dosis fraccionarias para los niños y 50 a 75 mg/kg/día divididas en 2 a 3 dosis para los recién nacidos a término. La nafcilina y la oxacilina se usan a las mismas dosis parenterales que la metecilina.

Oxacilina (cápsula de 250 mg) v.o. La dosis oxacilina oscila entre 500 mg y 1 g en los adultos y entre 50 y 100 mg/kg/día en los niños; dividida cada 4 a 6 h.

Ticarcilina (bulbo de 3 o 6 g) i.v. Se usa de 200 a 300 mg/kg/día para los adultos y los niños (dosis máxima 12 a 24 g/día) en dosis fraccionarias cada 4 h.

Piperacilina (bulbo de 2 y 4 g) i.v. Se administra a la dosis es de 200 a 300 mg/kg/día en dosis fraccionarias cada 4 h para los adultos y los niños (dosis máxima 24 g /día).

Cefalosporinas

La clasificación de esta familia de antimicrobianos se muestra en la tabla 23.5.

Farmacocinética. Se distribuyen ampliamente en la mayoría de los líquidos y tejidos corporales, alcanzan concentraciones en general suficientes para tratar la infección, sobre todo en presencia de inflamación lo que aumenta su difusión. Sin embargo, la penetración en el humor vítreo del ojo y en LCR es relativamente escasa sobre todo para las de primera y segunda generación. Las cefalosporinas se unen de modo reversible a las proteínas plasmáticas. La cefoperazona se excreta sobre todo con la bilis. La ceftriaxona, aunque no excretada con la bilis en la misma cuantía que la cefoperazona, se elimina en grado significativo (33 a 67 %) por esa vía. Todas las demás cefalosporinas o sus metabolitos se excretan principalmente con la orina, de modo habitual mediante secreción tubular y filtración glomerular. Estos medicamentos requieren ajuste de dosis en los enfermos con insuficiencia renal.

Primera generación. La cefalexina, la cefradina y el cefadroxilo se absorben bien por v.o. Puesto que el cefadroxilo se excreta con más lentitud que los otros 2 fármacos, proporciona niveles séricos y urinarios más prolongados. Entre las cefalosporinas de primera generación usadas por vía parenteral, la cefalotina y la cefapirina son equivalentes desde el punto de vista farmacológico. La cefazolina proporciona concentraciones séricas tres veces más altas y prolongadas que la cefalotina o la cefapirina, pero se une más a las proteínas plasmáticas. La administración i.m. de cefradina origina concentraciones séricas más bajas que las obtenidas con el preparado oral. Ninguna cefalosporina de primera generación alcanza concentraciones en LCR suficientes para tratar la meningitis.

Segunda generación. El cefaclor, el cefprocilo y el loracarbef están disponibles solo para v.o., el cefamandol y el cefonicid para uso parenteral y la

cefuroxima (disponible para uso v.o. y parenteral). La cefuroxima parenteral es la única cefalosporina de segunda generación que alcanza concentraciones terapéuticas en el LCR pero no se debe usar contra la meningitis debido a la elevada frecuencia de fracasos. El cefonicid posee una semivida plasmática que permite su administración una vez al día.

Tercera generación. Excepto la cefixima, cefpodoxima que se administran por v.o. la cefotaxima, la ceftizoxima y la ceftriaxona se inactivan en el estómago por lo que se administran parenterales. La unión a proteínas plasmáticas es variable, logran niveles terapéuticos en casi todos los tejidos y líquidos corporales. Los niveles en LCR de cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona y ceftazidima (pero no los de cefoperazona) son suficientes para tratar la meningitis causada por gérmenes altamente susceptibles. La semivida sérica es de 1 a 2 h con excepción de la ceftriaxona que es de 5 a 10 h y permite su administración una vez al día. Se excretan por vía renal y biliar en grado variable, excepto la cefoperazona que no se elimina por la bilis.

Cuarta generación. La cefepima y cefpirona se administran i.m. e iv, tiene una escasa unión a proteínas plasmáticas, se distribuye en mucosa bronquial, líquido peritoneal, bilis, próstata y LCR. Casi 88 % se excreta sin cambios por la vía renal.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Puede producirse dolor en el sitio de la inyección i.m. y tromboflebitis tras la administración i.v. Las reacciones de hipersensibilidad, como exantema, urticaria y anafilaxia, parecen ser menos comunes con las cefalosporinas que con las penicilinas. La hipersensibilidad cruzada entre cefalosporinas y penicilinas es infrecuente y las cefalosporinas se pueden administrar con precaución a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad tardía o leve a una penicilina. Sin embargo, si el paciente sufrió una reacción inmediata o grave, no debe recibir cefalosporinas.

Tabla 23.5. Clasificación de las cefalosporinas

Primera generación	Segunda generación	Tercera generación	Cuarta generación
Cefalexina	Cefamandol	Cefotaxima	Cefepime
Cefradina	Cefaclor	Ceftazidima	Cefpirona
Cefalotina	Cefuroxima	Ceftizoxima	Cefaclidina
Cefazolina	Cefprocilo	Cefoperazona	Cefoselis
Cefadroxilo	Loracarbef	Cefpodoxima	
Cefapirina	Cefonicid	Ceftriaxona	
	Cefoxitina	Cefixima	
	Cefotetán	Ceftibuten	
	Cefmetazol		

Todas las cefalosporinas pueden producir colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*. El tratamiento con cefalosporinas puede conducir a leucopenia, trombocitopenia y positividad de la prueba de Coombs. El cefamandol, la cefoperazona, el cefmetazol y el cefotetán pueden tener un efecto similar al disulfiram y causar náuseas, vómitos, cefalea, confusión, disnea, sudoración y dolor abdominal tras la ingestión de etanol; también pueden provocar aumento del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo parcial de tromboplastina (TPT), reversible con vitamina K.

Espectro antimicrobiano y usos. Las cefalosporinas no proporcionan ventajas sobre las penicilinas contra los cocos grampositivos, pero sí contra los bacilos gramnegativos. Debido a su amplio espectro y seguridad relativa, con frecuencia se recomiendan para profilaxis en cirugía ortopédica, abdominal y pelviana.

Primera generación. Todas ellas tienen el mismo espectro de actividad, su espectro incluye a los cocos grampositivos (excepto enterococos y estafilococos coagulasa-positivos y coagulasa-negativos resistentes a la meticilina) y contra la mayor parte de las cepas de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*.

Segunda generación. Estas cefalosporinas difieren entre sí en cuanto a su espectro antimicrobiano. El cefamandol, el cefaclor, la cefuroxima, el cefprocilo y el loracarbef tienen una actividad comparable a la de las cefalosporinas de primera generación contra los estafilococos; las demás cefalosporinas de segunda generación son menos activas.

El cefaclor, el cefprocilo y el loracarbef, el cefamandol y el cefonicid y la cefuroxima poseen una actividad aumentada contra *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* y especies de enterobacter, en comparación con las cefalosporinas de primera generación. La cefoxitina y el cefotetán son más activos que las cefalosporinas de primera generación contra *Proteus indol*-positivo, *serratia*, bacilos gramnegativos anaerobios (incluyendo *Bacteroides fragilis*) y algunas cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Proteus mirabilis*. El cefmetazol proporciona actividad similar contra las bacterias anaerobias, pero es menos activo que la cefoxitina y el cefotetán contra la mayoría de los bacilos gramnegativos (excepto *Haemophilus influenzae*, que se muestra susceptible). El cefmetazol y el cefotetán son más activos contra *Haemophilus influenzae* que la cefoxitina. La cefuroxima parenteral es efectiva en la meningitis (por *Neumococos*, *Meningococos*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*) aunque se han reportado fracasos.

Tercera generación. La cefotaxima, la ceftizoxima y la ceftriaxona tienen una actividad in vitro muy similar y poseen buena eficacia contra muchos cocos grampositivos, aunque no tan buena como las cefalosporinas de primera generación; la ceftazidima y la cefoperazona son todavía menos activas contra los cocos grampositivos. La cefixima y el ceftibutén poseen una excelente actividad contra cocos gramnegativos y enterobacterias, buena actividad contra algunos estreptococos, entre ellos estreptococos del grupo A y neumococos, y actividad escasa o nula contra los estafilococos. La cefpodoxima tiene una actividad similar, pero es más eficaz contra los estafilococos.

La ceftizoxima posee más actividad contra las bacterias anaerobias que las demás cefalosporinas de tercera generación, pero menos que la cefoxitina, el cefotetán o el cefmetazol. Estos fármacos poseen una excelente actividad contra las enterobacterias, aunque la cefoperazona es menos eficaz que la cefotaxima, la ceftizoxima o la ceftriaxona contra estos microorganismos, pero resulta más activa contra *Pseudomona aeruginosa*. La ceftazidima es la más activa contra las enterobacterias y la *Pseudomona aeruginosa*.

Ninguna es adecuada para combatir todos los problemas infecciosos. La cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona y ceftazidima son útiles para tratar la meningitis causada por gérmenes altamente susceptibles (pero no la cefoperazona). Otras indicaciones incluyen neumonía, infecciones biliares, artritis séptica, osteomielitis, infecciones ginecológicas, septicemias, etc.

Cuarta generación. La cefepima y en general las de este subgrupo son más estables a las betalactamasas, posee buena actividad contra los cocos grampositivos (similar a la cefotaxima) y *Pseudomonas* (similar a la ceftazidima), y proporciona mayor actividad contra muchas enterobacterias (en comparación con las demás cefalosporinas de tercera generación) poca o nula contra *Bacteroides fragilis* y otros anaerobios.

La cefepima se reserva para infecciones graves de origen comunitario o nosocomial, en pacientes con deterioro inmunitario es superior a las cefalosporinas de tercera generación para tratar la neumonía en pacientes con fibrosis quística.

Presentación, vías de administración y dosis. Aunque se dispone de muchas cefalosporinas, solo se refieren las dosis de algunas de las más usadas

Primera generación. Cefalexina (tabletas o cápsulas de 250 y 500 mg, suspensión de 125 mg/5 mL) por v.o. Se emplea a dosis de 250 mg a 1 g en los adultos y de 25 a 100 mg/kg/día para los niños en 4 dosis (cada 6 h).

Cefazolina (frascos y ampulas de 500 mg a 1 g) i.m. o i.v. Se inyecta a dosis de 0,5 a 2 g en adultos y de 50 a 100 mg/kg/día para niños, en dosis fraccionarias cada 6 a 8 h.

Segunda generación. Cefoxitina (frascos y ampulas de 1 a 2 g) i.m. o i.v. Se emplea a dosis de 1 a 2 g cada 4 a 8 h para los adultos; en los niños 80 a 160 mg/kg/día en dosis fraccionarias cada 4 a 6 h; cefuroxima (comprimidos de 250 o 500 mg, suspensión de 125 mg/5 mL, frascos y ampulas de 750 mg) v.o., i.m. o i.v. Se administra por v.o. a dosis de 750 mg a 1,5 g en los adultos y de 75 a 150 mg/kg/día para los niños en dosis fraccionarias cada 6 u 8 h. La dosis v.o. es de 250 a 500 mg en los adultos y de 20 a 30 mg/kg/día para los niños en dos dosis.

Tercera y cuarta generación. Cefotaxima (frascos y ampulas de 250 y 500 mg y de 1 a 2 g) i.m. o i.v. Se administra a dosis de 1 a 2 g cada 4 a 8 h en los adultos y de 100 a 200 mg/kg/día en dosis fraccionarias cada 6 a 8 h para los niños; ceftizoxima (frascos y ampulas de 1 g) i.m. o i.v. Se emplea en los adultos a dosis de 1 a 2 g y de 150 a 200 mg/kg/día para los niños, en dosis fraccionarias cada 6 a 12 h; ceftriaxona (bulbo de 250 a 500 mg y de 1 a 2 g) i.m. o i.v. Se administra a dosis de 1 a 2 g en los adultos y en los niños 50 a 75 mg/kg/día (sin superar 2 g) en 1 a 2 dosis fraccionarias iguales. En caso de meningitis se emplean 100 mg/kg/día (sin superar 4,0 g) en dosis fraccionarias cada 12 h. Para la gonorrea no complicada se usa una sola dosis i.m. de 125 mg. Para erradicar el estado de portador meningocócico se usa una sola dosis i.m. de 250 mg (125 mg en los niños); ceftazidima (frascos y ampulas de 500 mg y 1 g) i.m. o i.v. Se utiliza a dosis de 1 a 2 g cada 8 a 12 h en los adultos y de 30 a 50 mg/kg cada 8 h (sin superar 6 g al día) en los niños; cefpodoxima (tabletas de 100 mg) v.o. Se emplea a dosis de 200 a 800 mg/día para adultos y a dosis de 10 mg/kg/día para niños, en tomas fraccionarias cada 12 h y cefepima (frascos y ampulas de 1 y 2 g) i.v. Se administra de 1 a 2 g cada 12 h en los adultos.

Otros antibióticos betalactámicos

Inhibidores de las betalactamasas

En este grupo se encuentran el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam. Estos medicamentos surgieron como estrategia para enfrentar la resistencia de los microorganismos a los betalactámicos ocasionada por las betalactamasas, enzimas que hidrolizan el enlace amida del anillo betalactámico y lo inactivan.

Se trata de sustancias que poseen estructura química similar a los betalactámicos, de hecho lo son y pueden tener actividad antibacteriana intrínseca y se asocian generalmente con aminopenicilinas o penicilinas anti-pseudomonas que habían adquirido este mecanismo de resistencia (Fig. 23.6).

Los IBL a diferencia de las isoxazolilpenicilinas se unen de forma irreversible a las enzimas, las inactivan y se destruyen con ellas (suicidas) de forma que protege al antimicrobiano y se recupera su eficacia (Fig. 23.7).

Farmacocinética. Las características farmacocinéticas de los IBL deben corresponderse con la de los antimicrobianos betalactámicos con los que se asocian (ampicilina, amoxicilina, ticarcilina, piperacilina). El clavulámico y el sulbactam se absorben por v.o., el tazobactam se administra solo por vía parenteral. Tienen una distribución hística amplia aunque el clavulámico no alcanza concentraciones efectivas en el SNC. Se eliminan principalmente por vía renal.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Se han descrito alteraciones cutáneas como el rash urticariano propias de la hipersensibilidad causada por los antimicrobianos betalactámicos, por lo que debe explorarse el antecedente de reacciones alérgicas previas. También se han reportado trastornos gastrointestinales fundamentalmente diarreas.

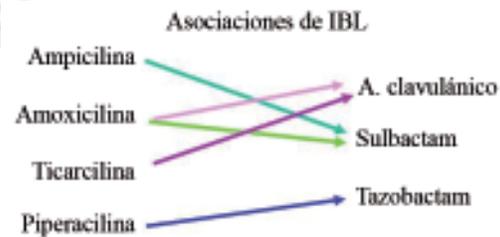


Fig. 23.6. Asociaciones de los inhibidores de las betalactamasas.

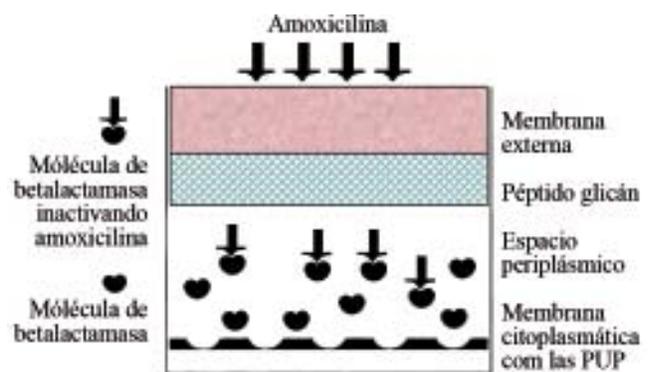


Fig. 23.7. Representación esquemática de la acción de las betalactamasas.

Espectro antimicrobiano y usos. El ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam tienen poca actividad antibiótica propia, pero pueden ampliar el espectro del antimicrobiano con el cual se asocia permitiendo controlar con monoterapia y a dosis inferiores muchas infecciones. En combinación con ampicilina, amoxicilina, ticarcilina o piperacilina, esos fármacos aumentan la efectividad contra ciertos gérmenes que son resistentes, además el sulbactam tiene un efecto bactericida superior al *tazobactam* y cefalosporinas frente al *Acinetobacter sp.*, microorganismo implicado en brotes de infecciones nosocomiales en las unidades de cuidados intensivos.

La adición de ácido clavulánico o sulbactam a la ampicilina o la amoxicilina, aumenta la actividad contra estafilococos productores de betalactamasa, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella sp.*, *Bacteroides* y otros anaerobios.

La asociación ticarcilina más ácido clavulánico tiene un espectro de actividad más amplio que la ticarcilina sola y resulta eficaz contra *Neisseria gonorrhoeae*, estafilococos y *Haemophilus influenzae*, así como contra especies de *Klebsiella*, *Serratia* y *Bacteroides*. La piperacilina más tazobactam tiene un espectro superior con respecto a la piperacilina, incluye a *Neisseria gonorrhoeae*, estafilococos, *Haemophilus influenzae* y especies de *Bacteroides*, así como una mayor actividad frente a *Klebsiella* y *Serratia*. Estas asociaciones no son más eficaces contra *Pseudomonas aeruginosa* que la ticarcilina o la piperacilina sola.

Las distintas combinaciones de IBL están indicadas cuando se sospecha o se conoce la presencia de bacterias productoras de betalactamasas, en el tratamiento de infecciones con diversas localizaciones: cutáneas, respiratorias, urinarias, ginecológicas y en la profilaxis quirúrgica. En estas combinaciones la dosis se calcula de acuerdo con el antimicrobiano base es decir la ampicilina, la amoxicilina, la ticarcilina o a la piperacilina.

Carbapenémicos

Dentro de este grupo se encuentran el imipenem, biapenem, meropenem y panopenem

El imipenem y el meropenem son antibióticos extremadamente eficaces, se reservan para infecciones graves o cuando existe resistencia a otros fármacos.

Se administran parenterales y se distribuyen ampliamente y alcanzan concentraciones hísticas efectivas en tiempo breve. El imipenem se formula con cilastatina sódica, una sustancia desarrollada para inhibir el metabolismo renal del imipenem y mantener

niveles antibacterianos adecuados. Requieren de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los efectos adversos comprenden hipotensión transitoria durante la infusión y convulsiones. Las convulsiones se deben a que actúan como inhibidor competitivo del GABA en sus receptores, son menos frecuentes con el meropenem que con el imipenem.

Su espectro de actividad incluye casi todos los gérmenes grampositivos y gramnegativos tanto aerobios como anaerobios. Son susceptibles los enterococos, *Bacteroides fragilis* y *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, la mayoría de las cepas de estafilococos resistentes a la metilina (SARM) son resistentes al imipenem y el meropenem. Se utilizan como monoterapia en infecciones polimicrobianas.

Imipenem-cilastatina (frascos y ampulas de 500 mg y 1 g) i.v. Se administra a dosis de 0,5 a 1,0 g en los adultos y de 40 a 60 mg/kg/día en los niños dividido cada 6 h.

Meropenem (frascos y ampulas de 500 mg) i.v. Se emplea a dosis de 1 a 2 g cada 8 h en los adultos y de 10 a 20 mg/kg/día divididos en una dosis cada 8 h para los niños (dosis máxima 2 g cada 8 h).

Monobactámicos

Entre los monobactámicos se relacionan el aztreonam, el carumonam y el tigemonam. El aztreonam es un antibiótico parenteral indicado en infecciones graves. Puede provocar reacciones de hipersensibilidad, flebitis o dolor en el sitio de la inyección. Posee una excelente actividad frente a bacilos aerobios gramnegativos, incluso la *Pseudomonas aeruginosa*; la eficacia contra este microorganismo es equivalente a la del imipenem, meropenem, ceftazidima, cefepima, piperacilina y azlocilina. Los microorganismos grampositivos y los anaerobios son resistentes a este fármaco. El aztreonam (bulbo de 500 mg y 1 g) i.m. o i.v. se emplea a dosis de 1 a 2 g para los adultos y de 90 a 120 mg/kg/día en los niños divididos cada 6 a 8 h (Cuadro 23.1).

Cuadro 23.1. Betalactámicos

Familia de antimicrobianos constituida por: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactámicos e inhibidores de las betalactamasas Su espectro antimicrobiano varía en dependencia del grupo o subgrupo Acción bactericida Las reacciones de hipersensibilidad son los efectos adversos más frecuentes y el <i>shock</i> anafiláctico el más grave Útiles en infecciones causadas por microorganismos sensibles, localizadas en diversas partes del organismo
--

Glicopéptidos

Estos antibióticos (vancomicina, teicoplanina y ramoplanina) se deben reservar para infecciones graves o cuando existe resistencia a otros fármacos.

Farmacocinética. La vancomicina no se absorbe en forma apreciable por v.o. Penetra en los líquidos corporales, incluyendo los líquidos pleural, pericárdico, sinovial, ascítico y en el cefalorraquídeo cuando hay inflamación. Obtiene niveles terapéuticos en bilis. Se excreta sin cambios por filtrado glomerular. Requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal alterada.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. La vía i.m. resulta muy dolorosa. Durante la infusión i.v. puede producir flebitis, escalofríos y fiebre. La infusión debe ser lenta para evitar el "síndrome del hombre rojo o del cuello rojo", que se debe a la liberación de histamina y se caracteriza por enrojecimiento de la piel del cuello y los hombros, malestar general y un estado similar al *shock* (la incidencia es menor con teicoplanina). Es posible que aparezca exantema. En ocasiones se observa nefrotoxicidad y los niveles sanguíneos muy altos pueden provocar hipoacusia.

Espectro antimicrobiano y usos. En general se muestra activo contra todos los bacilos y cocos grampositivos, incluyendo (con raras excepciones) *Staphylococcus aureus* y cepas de estafilococos coagulasa-negativos resistentes a penicilinas y cefalosporinas. La vancomicina tiene actividad bacteriostática contra los enterococos, pero muchas cepas de *E. faecium* son ahora resistentes. Todos los bacilos gramnegativos se muestran resistentes a la vancomicina. La teicoplanina tiene un espectro similar.

Es el fármaco de elección para las infecciones graves por gérmenes grampositivos que han desarrollado resistencia a las penicilinas y las cefalosporinas (incluyendo *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* resistentes a la meticilina), así como para la infección estafilocócica grave y la endocarditis por estreptococos viridans o enterococos cuando no se pueden emplear la penicilina ni las cefalosporinas a causa de alergia o de resistencia de los microorganismos. Para tratar la endocarditis enterocócica se debe combinar con un aminoglucósido. La vancomicina v.o. es de elección para la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*.

Presentación, vías de administración y dosis. Vancomicina (frascos y ampulas de 500 mg, 1 g en 10 mL) i.v., v.o. Se emplea a la dosis de 500 mg. cada 6 h o 1 g cada 12 h en los adultos y 40 mg/kg/día i.v.

en dosis fraccionarias cada 6 a 12 h para los niños. Las infusiones se deben administrar por lo menos 60 min. La dosis v.o. para la colitis por *Clostridium difficile* secundaria a antibióticos es de 125 mg en los adultos y 40 mg/kg/día para los niños, dividida en 4 dosis.

Fosfomicina

Este antimicrobiano se absorbe por v.o. tiene una distribución buena en los tejidos y líquidos corporales incluyendo el SNC, se elimina en forma activa por vía renal, requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La administración i.m. es muy dolorosa y por vía i.v. puede provocar flebitis. Se ha reportado rash exantema, vómitos y cefalea con su uso; debe tenerse en cuenta que cada gramo contiene 14,5 mEq de sodio.

Tiene acción bactericida es activo contra bacterias gramnegativas como *Haemophilus influenzae*, *Neisseria sp.*, *Escherichia coli* y algunas grampositivas *Staphylococcus sp.* Pero carece de actividad frente a bacteroides sp. Está indicada en infecciones respiratorias, ginecológicas urinarias y dermatológicas por gérmenes sensibles.

Fosfomicina (cápsula de 500 mg, suspensión de 250 mg/5 mL, bulbo de 1 o 2 g). Se utiliza a dosis es de 2 a 4 g cada 6 a 12 h para los adultos y de 200 a 400 mg/kg/día divididos 8 h para los niños.

Bacitracina

Este antimicrobiano pertenece a la familia de los polipéptidos pero como se estudiará más adelante, su mecanismo de acción es diferente al de la polimixina y colistina que también están incluidos en el grupo. Es bactericida, activo solo contra bacterias grampositivas y unos pocos gramnegativos, como gonococos y meningococos. No se debe emplear por v.p. por ser nefrotóxica. De modo habitual, se usa por vía tópica y se muestra eficaz por v.o. en el tratamiento de la colitis por *Clostridium difficile* a dosis de 25 000 U cada 6 h durante 10 días.

Inhibidores de la síntesis proteica a nivel ribosomal

Los ribosomas son los organelos especializados en la síntesis proteica. Entre los ribosomas de la célula bacteriana y la de los mamíferos existen diferencias que limitan la toxicidad de estos fármacos en la célula humana.

La síntesis proteica permite que se exprese la información genética, este proceso consta de 2 etapas: transcripción y traducción. En la primera, la información genética contenida en el ADN de los

cromosomas se copia en el ARNm; mientras que en la segunda, se sintetiza una cadena polipeptídica con una secuencia específica de aminoácidos a partir de la secuencia de bases (codón) del ARNm.

Para entender cómo actúan los antimicrobianos que son capaces de inhibir la síntesis de proteínas en la célula bacteriana, es necesario referirse a los principales eventos que conforman la etapa de traducción.

Inicialmente se produce la separación de las subunidades 50S y 30S que componen el ribosoma bacteriano y ocurre un acople del ARNm a la 30S, posteriormente ambas subunidades se reunifican formando el complejo de iniciación 70S. Por otra parte, se efectúa la unión enzimática de los aminoácidos a sus ARNt específicos, conformando los aminoacil ARNt que se incorporan con su anticodón al sitio A (aminoacil o de entrada) del ribosoma y se para con el codon del ARNm.

En el sitio P (peptidil o donador) del ribosoma se localiza el polipéptido que se va sintetizando. La enzima peptidil transferasa presente en la subunidad 50S cataliza el enlace peptídico que se forma entre el péptido recién formado en el sitio P y el aminoácido recién incorporado en el sitio A. Con la translocación el ARN t pasa del sitio A al P, lo que permite la entrada del siguiente aminoacil ARNt al sitio A. El ciclo se repite hasta que se ha sintetizado totalmente la nueva proteína.

Diversos antimicrobianos pueden interferir la etapa de traducción de la síntesis proteica, uniéndose a diferentes sitios. Los aminoglucósidos, las tetraciclinas y los aminociclitoles se unen a la subunidad 30S, mientras que los macrólidos, las lincosamidas, el cloranfenicol, las estreptograminas, los fusidanos y las oxazolidinonas lo hacen en la subunidad 50S. No todos interfieren en las mismas etapas de este complejo proceso y con excepción de los aminoglucósidos, en general, estos medicamentos son bacteriostáticos (Fig. 23.8).

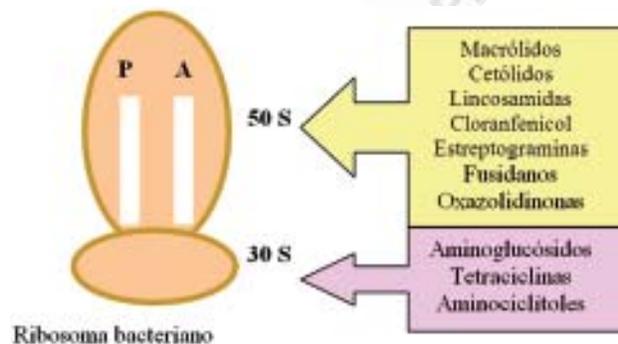


Fig. 23.8. Sitios de acción de antimicrobianos que inhiben la síntesis proteica a nivel ribosomal.

A Sitio aminoacil o de entrada por donde se incorpora el ARNt
 P Sitio peptidil o donador que contiene el ARNt unido a la cadena peptídica en crecimiento

Los macrólidos y al parecer las oxazolidinonas pueden impedir la reasociación de las 2 subunidades en la iniciación, y al igual que los fusidanos, bloquean la translocación durante la fase de elongación.

Las tetraciclinas interfieren con la unión del aminoacil ARNt al sitio A previniendo la introducción de nuevos aminoácidos a la cadena en formación.

El cloranfenicol y las estreptograminas y al parecer los cetólidos se unen al sitio de la enzima peptidil transferasa por tanto impiden la elongación al afectar la formación de enlaces peptídicos.

Los aminoglucósidos fijan el complejo ribosómico al codón de comienzo del ARNm y provocan lectura errónea del código del ARNm, lo que ocasiona la incorporación de aminoácidos incorrectos con la consiguiente formación de proteínas anormales o no funcionales.

Aminoglucósidos

En este grupo se encuentran la estreptomina, neomicina, gentamicina, kanamicina, amikacina, dibekacina, netilmicina, tobramicina e isepamicina.

Farmacocinética. Las propiedades farmacocinéticas de los aminoglucósidos son similares. Se absorben mal por v.o. y para tratar infecciones sistémicas deben utilizarse por v.p. (i.m. o i.v.), pero por la i.v. se alcanzan concentraciones superiores. En el peritoneo, la cavidad pleural y las articulaciones se absorben bien, pero no se deben instilar en estas cavidades; también se absorben a través de la piel en pacientes con quemaduras.

Los aminoglucósidos al ser muy hidrosolubles, se distribuyen principalmente por el líquido extracelular; por esta razón, la dosis en los pacientes con exceso de líquido extracelular, por ejemplo en caso de edema o ascitis, se debe calcular el peso corporal total, pero en los obesos se debe basar en la masa corporal magra más 50 % de la masa grasa, ya que si se calcula por peso absoluto puede producirse una sobredosificación. La anemia tiende a elevar los niveles plasmáticos, sin embargo, en los pacientes con quemaduras se incrementa la eliminación de estos medicamentos y en aquellos que padecen de fibrosis quística los niveles plasmáticos disminuyen por lo que pueden requerir dosis más altas.

La unión de estos antimicrobianos a las proteínas plasmáticas es baja, las concentraciones en los tejidos y las secreciones son mucho menores que los niveles plasmáticos con excepción de la perilinfática y el tejido cortical renal, que captan de modo

selectivo a los aminoglucósidos, lo que conduce a que en estos tejidos se alcancen concentraciones mayores que las plasmáticas. En presencia de inflamación se pueden conseguir niveles mayores que las concentraciones séricas en líquidos sinovial, pleural, pericárdico y peritoneal. En bilis los niveles equivalen de 25 a 75 % de los séricos y son menores en caso de obstrucción biliar.

La penetración de los aminoglucósidos en el ojo, el LCR y las secreciones respiratorias es escasa, incluso en presencia de inflamación. Cuando se administran dosis elevadas pueden incrementarse la penetración de estos fármacos en secreciones bronquiales, senos paranasales y parénquima pulmonar y reducir las concentraciones alcanzadas en el riñón. Si se emplean para tratar la meningitis, suele ser necesaria la inyección vía intratecal, además de la administración i.v para conseguir niveles adecuados en LCR.

Los aminoglucósidos se excretan sin ser metabolizados, en la orina mediante filtración glomerular. Todos ellos tienen la misma semivida en plasma de 2 a 3 h, la cual aumenta mucho en presencia de insuficiencia renal y en los ancianos. Para evitar la toxicidad, la dosis de mantenimiento de los aminoglucósidos se debe modificar en pacientes con insuficiencia renal (disminución de la dosis o prolongación del intervalo entre dosis). La vigilancia debe ser mayor en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos, ya que sus parámetros farmacocinéticos pueden variar de un día a otro.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Todos los aminoglucósidos pueden producir nefrotoxicidad reversible y ototoxicidad irreversible que se pueden evitar si se utilizan en tratamientos breves. Pueden causar bloqueo neuromuscular, parestesias y neuropatía periférica. Las dosis orales grandes de neomicina o de kanamicina, por ejemplo de 12 g/día, pueden producir un síndrome de malabsorción.

La neomicina y la kanamicina son más tóxicas que los demás aminoglucósidos y no se deben emplear por vía parenteral. Aunque la absorción v.o. es escasa, puede resultar suficiente para producir toxicidad en caso de administración prolongada, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal.

La estreptomycinina es poco nefrotóxica. La gentamicina puede ser más nefrotóxica que la tobramicina, la amikacina y la netilmicina. La toxicidad renal es más probable con dosis elevadas, niveles sanguíneos altos o duración prolongada del tratamiento, así como en pacientes ancianos, en los que sufren enfermedad renal previa y en presencia de deshidratación, *shock*

o tratamiento simultáneo con furosemida u otros fármacos nefrotóxicos. Otros factores de riesgo serían la obesidad debida a una sobredosificación y los pacientes que reciben estos fármacos y son sometidos a estudios contrastados.

En general es recomendable para indicarlos en cualquier paciente, evaluar siempre la función renal antes, realizar el cálculo del filtrado mediante fórmulas o nomogramas para decidir la dosis. La dosificación una vez al día (en oposición a las dosis diarias fraccionarias) parece reducir la frecuencia de nefrotoxicidad. Aunque la creatinina no detecta precozmente la lesión tubular, puede ser un indicador confiable de nefrotoxicidad si sus valores se incrementan de 15 a 50 % cuando no se pueden medir niveles séricos y no están disponibles otros estudios.

La estreptomycinina y la gentamicina tienen más tendencia a producir daño vestibular, mientras que la amikacina y la netilmicina tienden a provocar mayor pérdida de la audición. La tobramicina afecta por igual a las funciones vestibular y auditiva. Los síntomas y signos de daño vestibular comprenden vértigo, náuseas, vómitos, nistagmo y pérdida de equilibrio. Al afectarse la rama coclear puede presentarse sensación de oído lleno, tinnitus y al inicio se pierde la capacidad de captar sonidos de alta frecuencia. La toxicidad sobre el octavo par craneal resulta más probable con la dosis alta, los niveles sanguíneos elevados o la duración prolongada del tratamiento, así como en pacientes ancianos, enfermos con insuficiencia renal, sujetos con problemas previos de audición e individuos que reciben ácido etacrínico, furosemida o bumetanida. La incidencia se estima entre 10 y 15 % de los pacientes tratados. Los pacientes que reciben aminoglucósidos durante más de 2 semanas o los que presentan factores conocidos de riesgo de ototoxicidad, deben ser seguidos mediante audiogramas seriados. No se deben utilizar estos fármacos en la gestante por la posibilidad de ototoxicidad fetal.

El bloqueo neuromuscular se produce porque impide la exocitosis del neurotransmisor (acetil colina) y es especialmente probable en pacientes con miastenia grave o durante la anestesia. Para evitar esta reacción adversa, las inyecciones i.v. de aminoglucósidos se deben administrar siempre con lentitud (por lo menos 30 min) y estos fármacos no inyectarlos nunca en una cavidad corporal por el riesgo de paro respiratorio; en caso de presentarse se puede tratar administrando neostigmina o gluconato de calcio i.v.

Espectro antimicrobiano y usos. Solo se muestran activos contra bacilos aerobios gramnegativos y

estafilococos. La actividad frente a estreptococos (incluyendo neumococos) y contra anaerobios es muy escasa. Los aminoglucósidos se pueden usar en combinación con una penicilina en el tratamiento de la endocarditis estafilocócica, estreptocócica y sobre todo enterocócica.

La neomicina y la kanamicina poseen espectro antibacteriano limitado y son más tóxicas que los demás aminoglucósidos. Estos 2 fármacos se deben limitar para uso v.o. o tópico (ojo u oído). Se emplean por v.o. para la preparación intestinal antes de la cirugía o en el tratamiento del coma hepático para reducir la población bacteriana gastrointestinal y, por tanto, la producción de amoníaco. Su uso tópico se debe limitar a pequeñas cantidades en áreas no extensas, dada la posibilidad de absorción y toxicidad subsiguiente.

La estreptomycin, la neomicina y la kanamicina no son eficaces contra *Pseudomona aeruginosa*, mientras que la gentamicina, la tobramicina, la amikacina y la netilmicina tienen buena actividad contra ese microorganismo. Siempre se debe añadir un aminoglucósido a un antibiótico betalactámico cuando se tratan infecciones graves por *Pseudomona aeruginosa*.

La estreptomycin tiene utilidad limitada a causa de la resistencia bacteriana. Se emplea en el tratamiento de la brucelosis, la tularemia y la peste. Se combina con isoniacida y rifampicina para tratar la tuberculosis, también se usa para tratar algunas infecciones por micobacterias no tuberculosas.

La gentamicina y la tobramicina son muy similares en su actividad antibiótica contra los bacilos gramnegativos, aunque la tobramicina es más activa contra *Pseudomona aeruginosa* y la gentamicina es más eficaz contra *Serratia marcescens*. En algunos hospitales ha aparecido resistencia de los bacilos gramnegativos a los dos. La amikacina y la netilmicina poseen el mismo espectro de actividad que la gentamicina y la tobramicina, pero la amikacina se muestra menos susceptible a la inactivación enzimática. La netilmicina, al parecer, ofrece pocas ventajas sobre los demás fármacos del grupo. La resistencia a la amikacina suele significar resistencia a todos los aminoglucósidos disponibles en la actualidad.

La gentamicina, la tobramicina, la amikacina y la netilmicina están indicadas en el tratamiento de infecciones graves por bacilos gramnegativos. La amikacina es muy útil en las infecciones causadas por estos microorganismos cuando son resistentes a la gentamicina y a la tobramicina, y probablemente se debe reservar para ser empleada en esos casos. No se recomiendan como monoterapia en infecciones

pulmonares graves. La gentamicina se usa también como complemento de la penicilina o de la vancomicina en el tratamiento de la endocarditis estreptocócica, enterocócica o por *Staphylococcus aureus*, y para la profilaxis de la endocarditis.

Presentación, vías de administración y dosis. Gentamicina (ampulas de 20, 40, 80 y 240 mg) i.m. o i.v. (en infusión a pasar en 30 min) o vía i.t. Se administran a dosis de 1 a 1,7 mg/kg cada 8 h en los adultos y de 1 a 2,5 mg/kg cada 8 h en los niños. En la meningitis, la gentamicina se administra por vía i.t. a la dosis de 4 a 8 mg una vez al día en adultos y de 1 a 2 mg una vez al día en niños pequeños. La gentamicina se encuentra disponible también para uso tópico en cremas y colirios.

Amikacina (ampulas de 100, 250 y 500 mg) i.m. o i.v. Se emplea a dosis de 15 mg/kg/día en dos dosis fraccionarias para los adultos y de 15 a 22,5 mg/kg/día dividida en 3 dosis para los niños, para la vía i.t. 0,1 mg/mL de LCR cada 24 h.

Kanamicina (ampulas de 50, 100, 1000 mg) v.o. i.m. o i.v. Se administra a dosis de 15 mg/kg/día cada 12 h para los adultos y de 15 a 22,5 mg/kg/día dividida en 3 dosis para los niños y por v.o. a dosis de 8 a 12 g/día en tomas fraccionadas.

Se ha evaluado con buenos resultados la administración de estos fármacos en una sola dosis completa al día (por ejemplo 5 mg/kg de gentamicina) en infecciones por bacilos gramnegativos, por ser menos tóxica que la pauta de dosis fraccionarias.

En los pacientes con función renal alterada. Se deben disminuir las dosis para minimizar el riesgo de reacciones ototóxicas y nefrotóxicas. Existen nomogramas para calcular las dosis sobre la base de la creatinina sérica o del aclaramiento de creatinina, pero no son exactos, ninguno proporciona información útil si la función renal es variable y se prefiere la medición de los niveles sanguíneos en días alternos o 2 días/semana. Si no es posible, la mejor estrategia consiste en administrar la dosis de carga usual y después una segunda dosis estimada mediante el uso de un nomograma.

Estreptomycin (bulbo de 1 g). Se administra por vía i.m. a dosis de 0,5 a 1 g cada 12 h en los adultos y de 10 a 20 mg/kg cada 12 h en los niños para infecciones distintas de la tuberculosis.

Neomicina (colirio, crema, ungüento y tabletas). Se encuentra disponible para uso tópico, v.o. y vía rectal y en forma de irrigación vesical. La dosis v.o. o rectal es de 1 a 2 g cada 6 h (Cuadro 23.2).

Cuadro 23.2. Aminoglucósidos

Su espectro antimicrobiano incluye a los gramnegativos y otros microorganismos como el estafilococo y el *Mycobacterium TB*
Acción bactericida
Absorción oral nula y distribución hística buena en el líquido extracelular y escasa a nivel hístico por ser fármacos muy hidrosolubles
La nefrotoxicidad y la ototoxicidad son los efectos adversos característicos
Requieren ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal
No se deben indicar en la gestante por la posibilidad de ototoxicidad fetal

Tetraciclinas

A este grupo pertenecen la clortetraciclina, la tetraciclina, la demeclociclina, la oxitetraciclina, la doxiciclina, la minociclina y la limeciclina.

Farmacocinética. La absorción de estos antimicrobianos es variable después de la administración v.o. Se absorben 90 % o más de las dosis de doxiciclina y minociclina y alrededor de 60 a 80 % de las dosis de oxitetraciclina, demeclociclina y tetraciclina. La absorción de las tetraciclinas se ve disminuida con la presencia de los alimentos o de antiácidos que contienen Al, Ca y Mg, y por los preparados de hierro.

Penetran en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales incluyendo tejido pulmonar, prostático y aparato genital femenino. Sin embargo, los niveles en LCR no siempre son terapéuticos. La minociclina, posee elevada solubilidad en los lípidos, es la única tetraciclina que penetra en las lágrimas y la saliva a niveles suficientemente altos como para erradicar el estado de portador meningocócico.

Las semividas plasmáticas oscilan alrededor de 8 h para la oxitetraciclina y la tetraciclina, de 13 h para la demeclociclina, de 14 a 22 h para la doxiciclina y de 11 a 33 h para la minociclina, esta última es la que tiene mayor afinidad por las proteínas plasmáticas.

Todas, excepto la doxiciclina, se excretan principalmente por la orina mediante filtración glomerular y sus niveles sanguíneos aumentan en presencia de insuficiencia renal. La doxiciclina se excreta principalmente con las heces. Todas las tetraciclinas son excretadas en parte con la bilis, lo que conduce a niveles biliares altos, y después se reabsorben parcialmente.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Cuando se administran por v.o. producen grados variables de reacciones gastrointestinales, como

náuseas, vómitos y diarrea, y pueden causar colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* y superinfecciones por *Candida albicans*. La tromboflebitis es común en caso de administración i.v.

Pueden provocar tinción parda amarillenta de los dientes, hipoplasia del esmalte dental y anomalías del crecimiento óseo en los niños menores de 8 años y en los fetos de embarazadas tratada. Por lo tanto, las tetraciclinas se deben evitar después del primer trimestre del embarazo y en los niños. En los lactantes se ha descrito un cuadro de pseudotumor cerebral con aumento de la presión intracraneal y abombamiento de las fontanelas.

Todas las tetraciclinas tienen un efecto antianabólico y aumentan el catabolismo de las proteínas, lo que puede provocar empeoramiento de la uremia en pacientes con insuficiencia renal. Los niveles sanguíneos excesivos originados por dosis elevadas, uso i.v. o insuficiencia renal, pueden provocar degeneración grasa aguda del hígado, sobre todo durante el embarazo.

La demeclociclina puede provocar diabetes insípida nefrogénica. Las tetraciclinas (en especial la demeclociclina) pueden causar fotosensibilidad. La minociclina causa vértigos y otros síntomas de ototoxicidad reversible. La doxiciclina tiene mejor tolerancia. Las tetraciclinas vencidas pueden causar síndrome de Fanconi.

Espectro antimicrobiano y usos. Son eficaces contra estreptococos, bacilos gramnegativos, *Rickettsias*, *Espiroquetas*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y algunos protozoos. Alrededor de 5 % de las cepas de neumococos y hasta 25 % de las cepas estreptococos beta hemolíticos del grupo A, se muestran resistentes a la tetraciclina. La minociclina es un antiestafilocócico potente, pero la enfermedad estafilocócica grave no se debe tratar con tetraciclinas. Los gonococos productores de penicilinas son relativamente resistentes a la tetraciclina. La resistencia bacteriana a una tetraciclina indica resistencia probable a las demás.

Las tetraciclinas son de elección en el tratamiento, las infecciones por *Rickettsias*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Vibrio cholerae*, y como fármacos alternativos en las causadas por *Leptospiras* y *Actinomyces*, en las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, la enfermedad de Lyme, la shigelosis, la brucelosis y el granuloma inguinal y la sífilis. Se utilizan en la infección del tracto urinario solo si la cepa es sensible y en el tratamiento del acné.

La doxiciclina se utiliza en la quimiopprofilaxis del paludismo por *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina, y la demeclociclina se emplea en el

tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Presentación, vías de administración y dosis. Tetraciclina (tabletas de 250 mg, suspensión de 125 mg/5 mL y bulbo de 100, 200 y 500 mg). Se emplea por v.o. a dosis de 250 a 500 mg en los adultos y de 25 a 50 mg/kg/día para los niños mayores de 8 años fraccionados en 4 tomas. Las dosis se deben tomar 1 h antes o 2 h después de las comidas. La inyección i.m. es muy dolorosa y se prefiere la vía i.v. para el tratamiento parenteral, se puede administrar i.v. a dosis de 250 a 500 mg (rara vez 1 g) cada 12 h en los adultos, y de 10 a 25 mg/kg/día en 2 a 3 dosis iguales para los niños mayores de 8 años. Estos fármacos se encuentran disponibles en forma de pomadas para uso oftálmico y otras aplicaciones tópicas.

Doxiciclina (comprimidos de 50 o 100 mg) v.o. Se utiliza en los adultos a dosis de 200 mg en 2 dosis fraccionarias el primer día, y después 100 mg/día en una sola dosis diaria o dividida en 2 dosis; también se han usado 100 mg cada 12 h en todo el ciclo de tratamiento. En los niños mayores de 8 años se administran 4 mg/kg/día divididos en 2 dosis el primer día, y después 2 mg/kg/día en una sola dosis diaria o en 2 dosis fraccionarias; también se han empleado 4 mg/kg/día divididos en 2 dosis durante todo el ciclo de tratamiento. Se debe tomar 1 h antes o 2 h después de las comidas. La doxiciclina es la única tetraciclina que no requiere ajuste de la dosis en presencia de insuficiencia renal.

Minociclina (comprimidos de 50 mg, cápsula de 100 mg) v.o. Se administra a dosis de 200 mg seguidos por 100 mg cada 12 h en los adultos. En los niños mayores de 8 años es de 4 mg/kg seguidos por 2 mg/kg cada 12 h (Cuadro 23.3).

Cuadro 23.3. Tetraciclinas

Amplio espectro antimicrobiano Acción bacteriostática Deben administrarse 1 h antes o 2 h después de los alimentos No indicar a gestantes, ni a niños menores de 8 años, ni a pacientes con insuficiencia renal
--

Aminociclitolos

La espectinomocina se administra por vía i.m. Se excreta por filtrado glomerular. Los efectos secundarios son raros, excepto las reacciones de hipersensibilidad y la fiebre.

Solo se emplea en el tratamiento de las infecciones gonocócicas y se debe reservar para pacientes

que no pueden ser tratados con ceftriaxona o una fluoroquinolona, es eficaz para la uretritis, la cervicitis y la proctitis gonocócicas, pero no contra la faringitis gonocócica. Se presenta en frascos y ampulas de 2 g y se utiliza una sola dosis i.m. de 2 g (40 mg/kg en niños prepuberales que pesan menos de 45 kg).

Macrólidos

Esta familia es numerosa (eritromicina, oleandomicina, roxitromicina, azitromicina y claritromicina), pero solo se refieren en este texto las más utilizadas en la práctica asistencial.

Farmacocinética. Todos los macrólidos se absorben por v.o. La eritromicina y la azitromicina se pueden administrar también por v.p. La biodisponibilidad de la claritromicina se incrementa con los alimentos, pero la azitromicina debe ingerirse con el estómago vacío. Todas difunden bien en los líquidos corporales excepto el LCR. La claritromicina y la azitromicina alcanzan concentraciones adecuadas en macrófagos y polimorfonucleares. La claritromicina tiene una semivida en suero de 3 veces mayor que la eritromicina y la semivida de la azitromicina es mucho más larga, lo que permite su administración una vez al día. La claritromicina se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente por la bilis y no requieren ajuste de la dosis en presencia de insuficiencia renal, la azitromicina no se metaboliza y requiere ajuste de la dosis.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. La eritromicina causa con frecuencia trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea relacionados con la dosis. Esos efectos son menos comunes con la claritromicina y la azitromicina. La eritromicina no se administra por vía i.m. debido al dolor intenso de la inyección; puede causar flebitis en caso de administración i.v.

La ictericia colostásica representa un riesgo del estolato de eritromicina y, con menos frecuencia, del etilsuccinato de eritromicina. La ictericia suele aparecer después de 10 días de tratamiento, sobre todo en adultos, aunque puede comenzar antes si el fármaco se ha utilizado previamente.

Las reacciones de hipersensibilidad son raras. Se ha descrito afectación auditiva transitoria con escasa frecuencia, relacionada con el empleo i.v. de eritromicina o con dosis orales altas de estolato.

Espectro antimicrobiano y usos. Resultan eficaces contra los cocos grampositivos aerobios y anaerobios, a excepción de los enterococos, y contra los bacilos anaerobios gramnegativos. *Chlamydia*,

legionella pneumophila y otras especies de *Legionella*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Campylobacter*, *Treponema pallidum* y *Borrelia burgdorferi* son sensibles. Muchas cepas de *Staphylococcus aureus* se muestran ahora resistentes y no se debe emplear en las infecciones graves por este microorganismo.

La eritromicina ha sido considerada sustituto de elección para las infecciones por estreptococos del grupo A y neumococos cuando no se puede usar la penicilina. Sin embargo, los neumococos resistentes a la penicilina lo suelen ser también a la eritromicina, no se debe emplear para tratar la meningitis. La eritromicina se considera fármaco de elección para las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, en los portadores de *Corynebacterium diphtheriae* y para las infecciones por *Bordetella pertussis*. Aunque es eficaz contra los bacilos gramnegativos anaerobios, su actividad resulta mucho menor que la clindamicina.

La claritromicina y la azitromicina tienen un espectro de actividad antibacteriana similar a la eritromicina. Pero se diferencian de los restantes macrólidos en que poseen actividad aumentada contra *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* y patógenos intracelulares *Chlamydia* y *Legionella pneumophila*. Se muestran eficaces para tratar infecciones por *Mycobacterium avium* en pacientes con SIDA. Se emplean en las faringitis estreptocócica, en las exacerbaciones de neumopatía obstructiva crónica, en las uretritis o cervicitis, en las enfermedades venéreas y en las infecciones cutáneas.

La azitromicina se utiliza en una sola dosis para la cervicitis y la uretritis por *C. trachomatis*. Para la preparación intestinal antes de la cirugía se ha usado la eritromicina por v.o. en combinación con un aminoglucósido v.o. Debido a la intolerancia gastrointestinal a la eritromicina, la claritromicina y la azitromicina se usan muchas veces como sustitutos aunque son mucho más caras.

Presentación, vías de administración y dosis.

Eritromicina (tabletas de 250 mg, comprimidos de 500 mg, suspensión de 125 mg/5 mL, bulbo de 250 mg) v.o.e i.v en forma de base, estolato, etilsuccinato o estearato se puede administrar a dosis de 250 mg a 1 g cada 6 h en los adultos. Para los niños se emplean 30 a 50 mg/kg/día fraccionados en tomas cada 6 a 8 h.

Rara vez es necesario el tratamiento i.v., pero cuando se considera indicado, por ejemplo en la enfermedad de los legionarios, se prefiere la infusión continua; sin embargo, también es eficaz la infusión

intermitente (en 20 a 60 min) a intervalos no mayores de 6 h. El lactobionato y el gluceptato de eritromicina se emplean por vía i.v. a dosis de 15 a 20 mg/kg/día fraccionados en 4 dosis (20 a 40 mg/kg/día en los niños). Se han empleado hasta 4 g/día en adultos con infecciones muy graves.

Claritromicina (comprimidos de 250 o 500 mg) v.o. Se utilizan dosis de 250 a 500 mg en los adultos y de 7,5 mg/kg en los niños dividida cada 12 h.

Azitromicina (comprimidos de 500 mg, suspensión de 100 mg/5 mL) v.o. Se emplea en los adultos a dosis inicial de 500 mg seguida por dosis diarias únicas de 250 mg los días 2 a 5 (en los niños, 10 mg/kg seguidos por 5 mg/kg los días 2 a 5). Se emplea una sola dosis de 1 g en los adultos con cervicitis o uretritis por chlamydias. Existe un preparado i.v. que se emplea a dosis de 500 mg/día como sustituto del tratamiento v.o. (Cuadro 23.4).

Cuadro 23.4. Macrólidos

Su espectro antimicrobiano incluye a los grampositivos y a otros microorganismos como <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Legionella</i> , etc. Acción bacteriostática La azitromicina puede indicarse una vez al día En general son bien tolerados
--

Lincosamidas

En este grupo se incluyen la lincomicina y la clindamicina

Farmacocinética. La lincomicina y la clindamicina se absorben por v.o. y se pueden administrar también por v.p. Tras la administración v.o. o v.p., estos fármacos se distribuyen bien en los líquidos corporales, excepto en el LCR. Alcanzan concentraciones terapéuticas en tejido óseo. Se metabolizan en el hígado. Son excretados principalmente por la bilis y no requieren ajuste de la dosis en presencia de insuficiencia renal.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. La clindamicina y la lincomicina pueden causar diarrea, en ocasiones grave. Puede aparecer colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* y reacciones de hipersensibilidad.

Espectro antimicrobiano y usos. La lincomicina tiene un espectro de actividad similar a la clindamicina, pero es menos eficaz y tiene menor biodisponibilidad cuando se administra por v.o. Por lo tanto, resulta preferi-

ble la clindamicina. Son activas contra los cocos grampositivos aerobios, incluye estafilococos resistentes a penicilinas, con excepción de los enterococos, también son eficaces contra los anaerobios gramnegativos.

La clindamicina posee un espectro de actividad similar a la eritromicina, pero tiene escasa eficacia contra mycoplasma y actividad mucho mayor contra las bacterias anaerobias, en particular las especies de bacteroides (incluyendo *Bacteroides fragilis*). También es activa contra *toxoplasma* y *Pneumocystis* cuando se usa en combinación con otros fármacos. Se emplean en el tratamiento de la osteomielitis provocada por microorganismos sensibles. La clindamicina no se puede emplear en las infecciones del SNC.

Presentación, vías de administración y dosis. Clindamicina (cápsula de 75, 150 y 300 mg y ampulas de 600 mg) v.o i.m. o i.v. Se utiliza por v.o. en dosis de 150 a 450 mg en los adultos y de 10 a 30 mg/kg/día en para los niños, dividida cada 6 h. La dosificación i.m. o i.v. es de 600 a 2 700 mg/día para los adultos y de 20 a 40 mg/kg/día para los niños fraccionados en 3 o 4 dosis.

Cloranfenicol

Farmacocinética. El cloranfenicol se absorbe bien por v.o. Para el tratamiento parenteral se debe emplear la vía i.v., ya que no se absorbe adecuadamente por vía i.m. El fármaco se distribuye ampliamente por los líquidos corporales y se obtienen concentraciones terapéuticas en LCR. El cloranfenicol es metabolizado en el hígado hasta glucorónido inactivo. Tanto el cloranfenicol como su metabolito glucorónido son excretados por la orina. Debido a su metabolismo hepático, el cloranfenicol activo no se acumula en el plasma de pacientes con insuficiencia renal.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Puede causar dos tipos de depresión de la médula ósea: una dependiente de la dosis (reversible) que interfiere con el metabolismo del hierro. Es más probable que ocurra con dosis altas. En caso de tratamiento prolongado y en pacientes con enfermedad hepática: se eleva el hierro sérico y ocurre saturación de la capacidad de captación del hierro, disminuyen los reticulocitos y aparece vacuolización de los precursores eritrocitarios, anemia, leucopenia y trombocitopenia.

La otra más grave, aunque infrecuente, provoca anemia aplásica al parecer de causa idiosincrásica irreversible, ocurre en aproximadamente 1 por cada 25 000 pacientes tratados con cloranfenicol, se ha plan-

teado su posible relación con tratamientos cortos e intermitentes, los síntomas pueden aparecer después de suspender el tratamiento. No se debe usar por vía tópica debido a que existe la posibilidad de absorción de pequeñas cantidades que, en raras ocasiones, pueden causar anemia aplásica.

Las reacciones de hipersensibilidad son infrecuentes. El uso prolongado de cloranfenicol puede conducir a neuritis óptica y periférica. Pueden aparecer náuseas, vómitos, diarrea y suprainfecciones.

El síndrome gris del recién nacido provoca cianosis, hipotensión y colapso cardiovascular, es con frecuencia mortal, guarda relación con niveles sanguíneos altos por incapacidad del hígado inmaduro para metabolizar el cloranfenicol, y puede aparecer con dosis estándar. Este antimicrobiano no se debe administrar a las mujeres durante el parto.

Espectro antimicrobiano y usos. Tiene un amplio espectro de actividad contra cocos y bacilos grampositivos y gramnegativos (incluso los anaerobios), *Rickettsia*, *Mycoplasma* y *Chlamydia*. El cloranfenicol es eficaz en la meningitis por cepas susceptibles de *Haemophilus influenzae*, meningococos y neumococos, pero se muestra relativamente ineficaz en la meningitis por *Escherichia coli* y otras enterobacterias.

El tratamiento con cloranfenicol se debe limitar a infecciones graves en las que los demás fármacos son menos eficaces o más tóxicos, debido a la posibilidad de anemia aplásica, una complicación poco frecuente pero potencialmente mortal.

El cloranfenicol es uno de los fármacos de elección para el tratamiento de: la fiebre tifoidea y otras infecciones graves por salmonella; las meningitis por *Haemophilus influenzae*, meningococos y neumococos, cuando no se puede usar un antibiótico betalactámico; las infecciones graves por *Bacteroides fragilis* y la infección rickettsiósica que no responde a la tetraciclina o cuando no se puede emplear la tetraciclina.

Presentación, vías de administración y dosis. Cloranfenicol (grageas 250 mg, suspensión de 125 mg/5 mL, ampulas de 1 g y colirio) v.o. e i.v. La dosis para los adultos y los niños es de 50 mg/kg/día v.o. o i.v. en dosis fraccionarias cada 6 h. En la meningitis, y a veces en otras infecciones graves, se emplean de 75 a 100 mg/kg/día en dosis fraccionarias. Para evitar el síndrome gris del recién nacido, los niños menores de 1 mes no deben recibir dosis mayores que 25 mg/kg/día inicialmente.

Estreptograminas

Estos fármacos (pristinamicina, virginamicina y quinupristín/dalfopristín) están relacionados estructuralmente con los macrólidos. La pristinamicina y la virginamicina se administran por v.o. El quinupristín/dalfopristín es una formulación que contiene 2 derivados de la pristinamicina para uso parenteral. El dolor y el eritema en el punto de infusión son los principales efectos adversos. También se ha descrito cefalea, alteraciones gastrointestinales, reacciones cutáneas y elevación reversible de las enzimas hepáticas.

El quinupristín/dalfopristín es activo contra las bacterias grampositivas, pero solo tiene efecto bacteriostático contra los enterococos. Se usa sobre todo para las infecciones por *E. faecium* resistente a la vancomicina y por estafilococos multirresistentes. Este fármaco se muestra efectivo contra *Streptococcus pneumoniae*, aunque solo es moderadamente activo contra *E. faecalis*. Se presenta en vial de 350 mg y se administra por vía i.v., habitualmente a dosis de 7,5 mg/kg cada 8 o 12 h.

Fusidanos

El ácido fusídico se utiliza por vía tópica en infecciones de piel y tejidos blandos, el fusidato de sodio se puede administrar por v.o. y se distribuye ampliamente por el organismo. Tiene un espectro reducido, principalmente para microorganismos grampositivos, es activo frente al *Staphylococcus aureus* aunque se utiliza asociado a otros antimicrobianos debido a la resistencia de algunas cepas. Se presenta en comprimidos de 250 mg que se emplean a dosis de 500 mg/día en los adultos y de 50 mg/kg/día en los niños.

Oxazolidinonas

Estos antimicrobianos sintéticos (linezolida y eperzolida) están formados por distintas moléculas sin relación química, pero con igual mecanismo de acción. La linezolida se absorbe rápido por v.o., también puede ser administrada por vía i.v., se distribuye ampliamente en tejidos bien perfundidos, presenta buena difusión en sudor, saliva, músculo, tejidos blandos, tejido óseo, aparato respiratorio y LCR, con un t_{1/2} de 5 h, se metaboliza en el hígado y se elimina principalmente por el riñón.

Los efectos adversos más frecuentes reportados han sido cefalea, diarreas, náuseas y vómitos, también aparecen foliculitis, prurito, hipertensión, moniliasis y trombocitopenia, por lo que deben realizarse controles

hematológicos periódicos, pero este efecto desaparece con la suspensión del medicamento. Tiene actividad frente a grampositivos incluyendo SARM, estafilococo coagulasa negativo enterococos y neumococos resistentes a vancomicina y anaerobios (*Bacteroides fragilis*, *C. perfringens*, *flavobacterium*, *peptococcus*, *peptostreptococcus* y *prevotellas*). También incluye al *Mycobacterium tuberculosis* resistente. Se presenta en comprimidos de 400 y 600 mg que se emplean a dosis de 800 a 1 200 mg/día divididos cada 12 h y en bolsas para infusión que contienen 200 mg/100 mL, 400 mg/200 mL, 600 mg/300 mL para ser administrados en infusión i.v. en 30 y 120 min.

Cetólidos

La telitromycina es un derivados semisintético de macrólidos de 14 átomos (eritromicina A). Son utilizados por v.o. con buena biodisponibilidad y excelente penetración intracelular son efectivos en la sepsis causada por gérmenes intracelulares (*Chlamydiae*, *Legionelas*, *Micoplasmas*) y frente a *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y anaerobios (exceptuando *Bacteroides fragilis*), con excelente efectividad frente a neumococos (incluyendo penicillin-resistente, macrólidos-resistentes y multirresistentes).

Su evaluación *in vitro* e *in vivo* contempla su uso en la neumonía de la comunidad, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en la sinusitis.

La dosis recomendada: 800 mg en monodosis diaria de 5 a 10 días.

Alteran la síntesis o el metabolismo de los ácidos nucleicos

El ADN bacteriano se compone de un doble filamento de 1 300 µm de longitud y la bacteria promedio solo mide 2 µm, estos filamentos se enrollan formando "giros o dominios" y cada uno de ellos está ligado a un centro de ADN lo que reduce su tamaño.

La transferencia de información genética para la replicación del ADN bacteriano es un proceso complejo. En una de sus etapas, es necesaria la separación de las cadenas de ADN de forma que las bases queden expuestas y sirvan de patrón. La información genética contenida en el ADN se copia en el ARNm durante la transcripción para que pueda producirse la síntesis proteica.

La girasa del ADN es enzima (topoisomerasa II), que está presente en todas las bacterias y es esencial

para la supervivencia. Está compuesta de 4 subunidades (dos A y dos B), se piensa que las subunidades A se encargan de la separación, del desenrollamiento y del sello del ADN de doble cordón, mientras que las B intervienen en el proceso de *super-enrollamiento* negativo (introduce una superhélice negativa); de tal forma que la molécula del ADN se vuelve compacta y biológicamente activa.

En otra etapa del proceso de la transcripción, el ARN polimerasa es la enzima encargada de añadir los ribonucleosidos trifosfatados de una hebra en crecimiento, según el producto resultante, esta enzima puede ser dependiente del ADN o del ARN.

Algunos antimicrobianos pueden interferir con estos procesos y se comportan como agentes bactericidas, por ejemplo:

1. Las quinolonas se ligan específicamente a la subunidad A de la girasa y excepcionalmente a la B. Algunos autores plantean que inhiben particularmente la subunidad B. El resultado final es la inhibición de replicación o síntesis del ADN lo que produce la muerte bacteriana (actividad bactericida).
2. La rifampicina es un antibiótico que inhibe el ARN polimerasa dependiente del ADN y conduce así a la supresión de la síntesis o de la transcripción del ARN.
3. El metronidazol es una prodroga que al penetrar en los microorganismos anaerobios sufre una reducción, durante ese proceso se generan productos tóxicos que dañan al ADN.

Quinolonas

En la tabla 23.6 se muestra la clasificación de esta familia de antimicrobianos.

Primera generación. Son las antiguas quinolonas utilizadas como antisépticos urinarios y en menor me-

didada para tratar las sepsis intestinales por no alcanzar concentraciones suficientes en otros tejidos. Se administran solamente por v.o.

Segunda generación. Son las quinolonas monofluoradas, tienen un espectro antibacteriano mayor, semivida más larga y alcanzan concentraciones adecuadas para tratar infecciones extraurinarias. La ciprofloxacina, ofloxacina y pefloxacina pueden administrarse tanto por v.o. como parenteral.

Tercera generación. Son bifluoradas o trifluoradas, su espectro se amplía a las bacterias intracelulares (*Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Micobacterias*) y a las anaerobias.

Cuarta generación. Tienen un núcleo triazolil pirrolico en el C7 que amplía su espectro y eficacia en infecciones respiratorias

Farmacocinética. Las de primera generación se administran solamente por v.o. El ciprofloxacino, ofloxacino, trovafloxacino y levofloxacino, pueden administrarse tanto por v.o. como parenteral. Los antiácidos que contienen magnesio o aluminio pueden interferir con la absorción. Exceptuando al norfloxacino, que se absorbe mal por v.o., las demás fluoroquinolonas alcanzan niveles sanguíneos adecuados para el tratamiento de la infección sistémica. Después de la administración, experimentan una amplia distribución en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales. Las quinolonas son metabolizadas en cuantía variable por el hígado y excretadas con la orina. El tiempo de eliminación puede estar reducido en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Aproximadamente 5 % de los pacientes experimentan efectos secundarios gastrointestinales, por ejemplo náuseas, vómitos y anorexia. Son infrecuentes la diarrea, la leucopenia, la anemia y el exantema.

El lomefloxacino es la fluoroquinolona con mayor tendencia a causar fotosensibilidad.

Tabla 23.6. Clasificación de las principales quinolonas

Primera generación	Segunda generación	Tercera generación	Cuarta generación
Ácido nalidíxico	Norfloxacino	Difloxacino	Trovafloxacino
Ácido oxolínico	Enoxacino	Temafloxacino	Moxifloxacino
Ácido piromídico	Pefloxacino	Esparfloxacino	Gatifloxacino
Ácido pipemídico	Ciprofloxacino	Fleroxacino	Alatrofloxacino
Cinoxacino	Ofloxacino	Lomefloxacino	Oxifloxacino
Rosoxacino	Levofloxacino		Gemifloxacino

Se ha reportado de tendinitis relacionada con el uso de fluoroquinolonas. La nefrotoxicidad es rara.

En el SNC aparecen efectos secundarios en menos de 5 % de los pacientes que suele manifestarse por cefalea ligera, trastornos del sueño, sensación de inestabilidad y cambios de humor. Las convulsiones son raras, pero estos fármacos se deben evitar en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos u otras alteraciones del SNC.

Los estudios experimentales han demostrado que producen artropatía en animales jóvenes (perros de la raza Beagle, rata y mono). No todas son igualmente nocivas, la más dañina el ácido nalidíxico se ha utilizado en niños desde la década del 60, pero no se han realizado estudios de seguimiento por lo que un grupo de expertos ha limitado su uso en pediatría, mientras se realizan nuevas investigaciones. Las fluoroquinolonas se deben limitar a las infecciones donde los beneficios superen la probabilidad de efectos perjudiciales en niños y mujeres embarazadas.

En la unidad coordinadora de farmacovigilancia del CDF en Cuba se reportaron 413 reacciones adversas atribuidas a la ciprofloxacina en el 2006, de ellas 222 fueron consideradas leves, 183 moderadas y 8 graves.

Espectro antimicrobiano y usos. Las primeras quinolonas no son eficaces contra gérmenes grampositivos, *Pseudomona aeruginosa* y anaerobios; solo son activas contra las enterobacterias. Además, las bacterias tienden a desarrollar resistencia con rapidez frente a esos fármacos más antiguos, que solo se emplean para las infecciones del tracto urinario.

Las fluoroquinolonas son mucho más eficaces contra enterobacterias y también se muestran activas contra estafilococos, *Pseudomona aeruginosa*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y algunos estreptococos. El ofloxacino, levofloxacino, grepafloxacino, trovafloxacino y esparfloxacino poseen la mayor eficacia contra los cocos grampositivos. Se ha descrito resistencia, en particular de *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina. En general, la resistencia a una fluoroquinolona significa resistencia a todas ellas

Todas las quinolonas y fluoroquinolonas son útiles en las infecciones urinarias. Las fluoroquinolonas se muestran efectivas en la prostatitis bacteriana y la diarrea bacteriana, excepto la causada por *Clostridium difficile*; también son eficaces en el tratamiento de la gonorrea y el chancro blando. La ciprofloxacina puede utilizarse en la fiebre tifoidea y en infecciones intrabdominales. Excepto el norfloxacino, las

fluoroquinolonas son útiles en las neumonías, las infecciones de piel y tejidos blandos y las osteomielitis causadas por bacterias susceptibles. El ofloxacino está aprobado para el tratamiento de las infecciones por *Chlamydia trachomatis*.

En pediatría se pueden utilizar en exacerbaciones de la fibrosis quística del páncreas, en pacientes con infecciones urinarias o en gastroenteritis por microorganismos multirresistentes, en la profilaxis o el tratamiento de infecciones en pacientes con cáncer, infecciones neonatales por microorganismos multirresistentes, infecciones del SNC y en la otitis crónica supurada.

Presentación, vías de administración y dosis. Se dispone de muchas quinolonas, pero solo se refieren las dosis de algunas.

Ácido nalidíxico (tabletas de 500 mg) por v.o. Se administra a dosis de 1 g en los adultos y de 55 mg/kg/día para los niños en 4 tomas fraccionarias cada 6 h.

Ciprofloxacino (comprimidos de 250 y 500 mg, frascos y ampulas de 100, 200 y 400 mg/100 mL) v.o. i.v. Se utiliza en los adultos por v.o. a dosis de 250 a 750 mg cada 12 h y por vía i.v. a dosis de 200 a 400 mg cada 12 h.

Levofloxacino (comprimidos de 500 mg, frascos y ampulas de 5, 25 mg/mL) v.o. e i.v. Se administra a dosis única de 250 a 500 mg (Cuadro 23.5).

Cuadro 23.5. Quinolonas

Su espectro antimicrobiano varía en dependencia del subgrupo
Acción bactericida
Con excepción de las quinolonas de primera generación, se distribuyen ampliamente por el organismo
Los efectos adversos más frecuentes se localizan en el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central
Su indicación en niños requiere de una valoración de la relación beneficio/riesgo

Rifamicinas

En este grupo se incluye la rifamicina, rifampicina, rifapentina, rifaxcimen y rifaximina.

Farmacocinética. La rifampicina se absorbe bien por v.o. y se distribuye de forma amplia en los tejidos y líquidos corporales, incluyendo el LCR. Es metabolizada en el hígado y eliminada con la bilis; una proporción mucho menor se elimina con la orina, pero no es necesario modificar la dosis en presencia de insuficiencia renal. La tasa de absorción de la rifaximina es prácticamente nula.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. El efecto secundario más importante es la hepatotoxicidad. Pueden producirse náuseas, vómitos, pirosis y diarrea. Tiñe la orina, la saliva, el sudor, el esputo y las lágrimas con un tono naranja rojizo. Se han descrito anomalías del SNC como cefalea, somnolencia, ataxia y confusión. En ocasiones se producen exantema, fiebre, trombocitopenia, leucopenia y anemia hemolítica, probablemente relacionados con hipersensibilidad. Se han descrito casos de insuficiencia renal atribuida a hipersensibilidad.

Espectro antimicrobiano y usos. Son sensibles la mayoría de los gérmenes grampositivos y gramnegativos (incluyendo la *Pseudomona aeruginosa*) y especies de *Mycobacterium*. Debido a la rápida aparición de bacterias resistentes, el empleo del fármaco se debe reservar para el tratamiento de las infecciones debidas a micobacterias (la tuberculosis, micobacterias atípicas y la lepra).

Se justifica el uso de la rifampicina como elección en la prevención de la meningitis por meningococos y *Haemophilus influenzae* tipo B en pacientes portadores. Puede ser útil combinada con una penicilina, cefalosporina o vancomicina en el tratamiento de la endocarditis y la osteomielitis estafilocócica. La adición de rifampicina a la eritromicina puede tener valor en el tratamiento de las infecciones por *Legionella*. El fármaco se emplea también con vancomicina en el tratamiento de la meningitis neumocócica.

Presentación, vías de administración y dosis. Rifampicina (cápsula de 300 y 600 mg, frascos y ampulas de 600 mg) v.o. e i.v. Para eliminar el estado de portador meningocócico la dosis es de 600 mg en los adultos y 10 mg/kg en los niños (5 mg/kg cada 12 h en los lactantes menores de 1 mes). Dividido cada 12 h y durante 2 días.

Para eliminar el estado de portador de *Haemophilus influenzae* tipo B se administran 600 mg/día v.o en los adultos y 20 mg/kg/día v.o. para los niños (10 mg/kg/día durante 4 días para los lactantes menores de 1 mes). En una sola dosis diaria, durante 4 días.

En las infecciones estafilocócicas se han empleado 300 mg v.o. cada 12 h, junto con una penicilina, una cefalosporina o vancomicina. También se dispone de un preparado i.v. que se utiliza a las mismas dosis.

Nitroimidazoles

En este grupo se incluye el metronidazol, tinidazol, ornidazol y secnidazol.

Farmacocinética. El metronidazol se absorbe bien por v.o. La vía i.v. en general solo es necesaria para

pacientes que no toleran el tratamiento v.o. Se distribuye de forma amplia en los líquidos corporales y penetra a concentraciones altas en LCR. El fármaco y sus metabolitos son excretados principalmente con la orina. En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario ajustar las dosis.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. El metronidazol puede causar sabor metálico y producir náuseas, vómitos, cefaleas, convulsiones, síncope y neuropatía periférica. Se ha descrito exantema, fiebre y neutropenia reversible, color oscuro de la orina. Se ha reportado efecto carcinogénico en ratones y ratas, aunque se desconoce el riesgo en los humanos.

Puede inducir una reacción tipo disulfiram tras la ingestión de alcohol, caracterizado por náuseas, vómitos cefalea, confusión, disnea, sudoración y dolor abdominal.

Espectro antimicrobiano y usos. El metronidazol solo es activo contra protozoos como *Giardia lamblia*, Entamoeba histolytica y Trichomonas vaginalis y contra bacterias estrictamente anaerobias. Se muestra eficaz en el tratamiento de la meningitis, abscesos cerebrales, endocarditis y septicemia por anaerobios susceptibles. No es eficaz contra las bacterias aerobias o microaerófilas por tanto no es efectivo cuando se emplea solo en pacientes con abscesos pulmonares.

Se emplea para tratar infecciones por *Bacteroides fragilis*. Es un fármaco de elección en la colitis por *Clostridium difficile*. También se ha usado con éxito en la enfermedad de Crohn. Representa el fármaco de elección para la vaginosis bacteriana y en general en las infecciones intraabdominales y pelvianas por anaerobios. También se ha empleado para la profilaxis de infecciones relacionadas con la cirugía intestinal. Puede ser indicado en el tratamiento *Helicobacter pylori*.

Presentación, vías de administración y dosis. Metronidazol (tabletas orales de 250 mg, tabletas vaginal de 500 mg y frasco de 500 mg) v.o i.v tópico. En la infección bacteriana anaerobia la dosis v.o. es de 7,5 mg/kg cada 6 h. para adultos. La dosis i.v. es de 15 mg/kg seguidos por 7,5 mg/kg cada 6 h.

En los adultos con colitis por *Clostridium difficile* se emplea una dosis de 250 a 500 mg cada 6 u 8 h durante 7 a 10 días (para los niños 30 mg/kg/día en 3 o 4 tomas fraccionarias).

En la enfermedad de Crohn, los adultos han sido tratados mediante una dosis diaria v.o. de 800 mg en tomas fraccionarias.

Para la vaginosis bacteriana suelen administrarse 500 mg v.o. cada 12 h durante 7 días, aunque también se ha empleado con éxito el metronidazol tópico.

En la tricomoniasis, la dosis para los adultos es de 2 g (dosis v.o. única) o 500 mg cada 12 h durante 7 días; para la amebiasis se emplean 750 mg cada 8 h (35 a 50 mg/kg/día en 3 tomas fraccionarias para los niños) durante 10 días, y para la giardiasis se utilizan 250 mg cada 8 h (15 mg/kg/día divididos en 3 tomas al día para los niños) durante 7 días.

Secnidazol (compimidos de 500 mg y suspensión de 125 mg/5 mL) v.o. Se emplea un solo día de tratamiento, a la dosis de 1 g para los adultos y 30 mg/kg/día en los niños dividido cada 12 h.

Alteran la permeabilidad de la membrana

La membrana citoplasmática es la barrera de permeabilidad selectiva, por tanto controla la composición interna de la célula, tiene poca fuerza mecánica, está compuesta principalmente de lipoproteínas, en general es bastante similar a la de las células eucariotas.

La colistina y la polimixina B pertenecen al grupo de los polipéptidos, son antimicrobianos bactericidas, contienen grupos lipófilos y lipofobos que interactúan con fosfolípidos y penetran en la estructura de la membrana, alterando su permeabilidad, por lo cual causan escape de pequeñas moléculas como fosfatos y nucleósidos, del interior de la célula bacteriana.

Polipéptidos

La polimixina B y la colistina (polimixina E) no se absorben por v.o. además son tóxicas. Se utilizan por vía tópica (oído, ojo, vejiga urinaria). Son activos contra bacilos aerobios gramnegativos, entre ellos *Pseudomonas aeruginosa*, no son eficaces contra especies de *Proteus sp.* ni contra los gérmenes grampositivos.

Bloqueadores de la síntesis del ácido fólico

El ácido fólico es necesario para la síntesis de los ácidos nucleicos, del ADN y del ARN y por lo tanto, para el crecimiento y desarrollo de las células bacterianas, de ciertos protozoarios y de los mamíferos. La célula bacteriana, a diferencia de la célula de los mamíferos, no puede obtenerlo del medio en que se desarrollan y lo tienen que sintetizar intracelularmente. En la figura 23.9 se muestra la síntesis del ácido fólico. Como se refiere a continuación algunos antimicrobianos pueden inhibirla:

1. Las sulfamidas inhiben la multiplicación de las bacterias al actuar como inhibidores competitivos del ácido PABA al que se parecen estructuralmente.
2. El trimetoprim (TMP) y otras diamonopirimidinas,

como la pirimetamina, inhiben la enzima dihidrofolato reductasa y de este modo evitan la reducción del dihidrofolato hasta tetrahidrofolato.

Por separado estos antimicrobianos son bacteriostáticos, pero si se asocian son bactericidas debido al bloqueo secuencial de 2 pasos de la síntesis del ácido fólico.

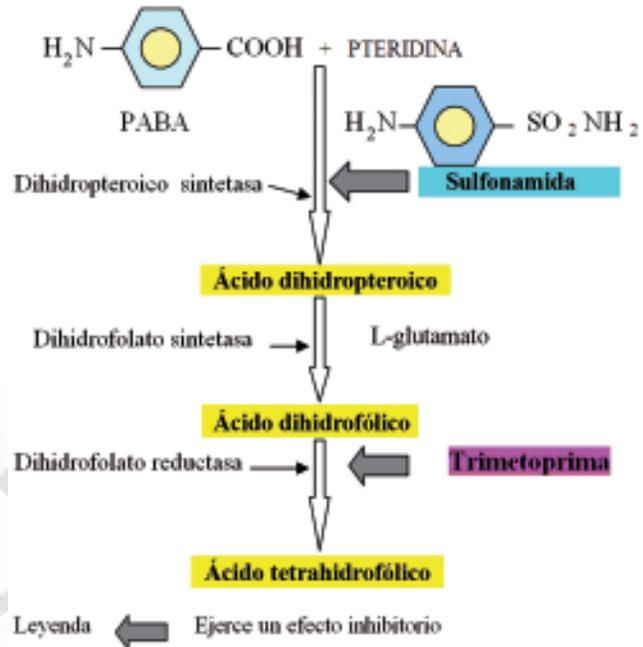


Fig. 23.9. Esquema de la síntesis del ácido fólico.

Sulfamidas

En la tabla 23.7 se muestra la clasificación de esta familia de antimicrobianos.

Farmacocinética. La mayoría de las sulfamidas se absorben bien por v.o., sin embargo, la administración parenteral resulta difícil debido a que las sales solubles de sulfamidas son muy alcalinas e irritantes para los tejidos. Se unen con poca intensidad, de modo reversible y en grado variable a la albúmina sérica. Se distribuyen de forma amplia por todos los tejidos y se obtienen elevados niveles en el líquido pleural, peritoneal, sinovial, ocular y LCR, aunque estos fármacos ya no se utilizan para tratar la meningitis. Las sulfamidas son metabolizadas en el hígado hasta formas acetiladas y glucurónidos, que son inactivos desde el punto de vista terapéutico. La excreción tiene lugar sobre todo a través del riñón mediante filtración glomerular, con reabsorción y secreción mínimas en los túbulos.

Tabla 23.7. Clasificación de las sulfonamidas

De uso tópico	Escasamente absorbibles	Buena absorción
Sulfacetamida	Sulfaguanidina	Duración breve
Mafenide	Sulfasalacina	Sulfisoxazole
Sulfadiacina de plata	Ftalil sulfatiazol	Sulfadiacina
		Duración intermedia
		Sulfametoxazol (SMX)
		Duración prolongada
		Sulfadoxine

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. La incidencia de efectos adversos es variable con las distintas sulfamidas, pero es frecuente la sensibilidad cruzada, comprenden anomalías gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea.

Se describen reacciones de hipersensibilidad, como vasculitis, enfermedad del suero, anafilaxia, exantemas, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson; este es más probable con las sulfamidas de acción prolongada que con las de acción corta.

Pueden provocar alteraciones hematológicas, como metahemoglobinemia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y alteraciones neurológicas, como neuritis periférica, insomnio y cefalea.

La administración de sulfamidas al final de la gestación puede causar ictericia nuclear (kerníctero) en el recién nacido, ya que estos medicamentos desplazan a la bilirrubina de la albúmina. Por tanto, no se deben administrar en estas situaciones.

La insolubilidad relativa de la mayoría de las sulfamidas, y en particular la de sus metabolitos acetilados, puede hacer que precipiten en los túbulos renales provocando cristaluria. A fin de evitar la cristaluria y el daño renal se deben elegir los análogos más solubles, como el sulfisoxazol y el sulfametoxazol, y el paciente debe permanecer bien hidratado. Estos medicamentos no se deben emplear en presencia de insuficiencia renal.

Otros efectos adversos. Comprenden hipotiroidismo, hepatitis, activación del lupus eritematoso sistémico quiescente y fotosensibilidad.

Espectro antimicrobiano y usos. Las sulfamidas son antimicrobianos bacteriostáticos. Son activas contra la mayoría de los microorganismos grampositivos y muchos gramnegativos. Sin embargo, muchas cepas de una determinada especie pueden ser resistentes, la resistencia a una sulfamida indica resistencia a todas ellas. Su acción antibacteriana es inhibida por el pus.

El sulfisoxazol y el sulfametoxazol son fármacos importantes en el tratamiento de la infección del tracto urinario, también se emplean como sustitutos de la penicilina en la profilaxis de la fiebre reumática, la profilaxis contra cepas susceptibles de meningococos. La sulfadiacina se utiliza rara vez debido al riesgo de cristaluria. En la colitis ulcerativa (sulfasalacina), las quemaduras (sulfadiacina argéntica o mafenida). En combinación con la trimetoprima o con la pirimetamina se amplían sus aplicaciones clínicas. Junto con pirimetamina se emplea en la toxoplasmosis y en el paludismo por *Plasmodium falciparum* resistente. Además están indicadas en la nocardiosis.

Presentación, vías de administración y dosis. Se dispone de muchas sulfamidas, pero solo se refieren las dosis de algunas de las más usadas.

Sulfisoxazol (tabletas de 500 mg) v.o. Se emplea a dosis de 1 g cada 4 a 6 h en los adultos (si se administra una dosis de carga, debe ser de 2 a 4 g). En los niños se utilizan 150 mg/kg/día fraccionados en 6 tomas; la dosis de carga, si se usa, es de 75 mg/kg.

Sulfametoxazol (tabletas de 500 mg) v.o. Se administra a dosis de 1 g cada 12 y 8 h en los adultos y de 25 a 30 mg/kg cada 12 h en los niños (la dosis de carga es de 2 g en los adultos y 50 a 60 mg/kg en los niños.)

Sulfadiacina se utiliza a las mismas dosis que el sulfisoxazol.

Sulfasalacina (comprimidos de 500 mg, supositorios de 500 mg) v.o. y v.r. Se emplea a dosis 2 a 4 comprimidos cada 6 u 8 h en adultos y 40a 60 mg/kg en los niños.

Sulfamidas tópicas. La sulfadiacina argéntica y la mafenida (crema) se usan por vía tópica para prevenir la infección de las quemaduras. La sulfacetamida tiene valor en el tratamiento de las infecciones oculares.

Diaminopirimidinas

En este grupo se encuentran la trimetoprima (TMP), la metioprima y la pirimetamina.

Farmacocinética. El TMP se absorbe bien por v.o. penetra bien en los tejidos y en los líquidos corporales, incluyendo el LCR y se excreta con la orina.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. El TMP causa reacciones adversas similares a las del SMX, pero con menos frecuencia. Las más comunes son náuseas, vómitos, exantema y deficiencia de folato (que puede provocar anemia macrocítica). Los pacientes con SIDA presentan una alta incidencia de efectos adversos, en especial exantema y neutropenia.

Usos. El TMP se ha empleado solo en pacientes alérgicos a las sulfamidas, sobre todo para tratar la prostatitis bacteriana crónica y para la profilaxis y el tratamiento de la infección del tracto urinario.

Presentación, vías de administración y dosis. La dosis para tratar la infección del tracto urinario en pacientes adultos es de 100 mg v.o. cada 12 h o 200 mg una vez al día.

Trimetoprima-sulfametoxazol

La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) es una combinación fija en una proporción (1:5) de 2 fármacos con acción habitualmente bacteriostática. Ambos fármacos bloquean el metabolismo del ácido fólico en las bacterias y son mucho más activos juntos que por separado. Tienen características farmacocinéticas similares.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Las reacciones adversas son las mismas enumeradas anteriormente para las sulfamidas y trimetoprima, pero aparecen con menos frecuencia.

Espectro antimicrobiano y usos. Esta asociación es activa contra la mayoría de los microorganismos grampositivos y gramnegativos, pero resulta ineficaz contra los anaerobios. La *Pseudomona aeruginosa* suele ser resistente. Es el fármaco de elección para tratar la neumonía por *Pneumocystis carinii* y en la profilaxis de esta infección en pacientes con SIDA, así como en niños y adultos con enfermedades malignas.

El TMP-SMX es efectivo en la infección del tracto urinario y en la profilaxis de esta infección en mujeres con episodios repetidos; también es eficaz en la prostatitis bacteriana crónica.

Está indicado en el tratamiento de la fiebre tifoidea, sobre todo cuando no se pueden emplear la ampicilina ni el cloranfenicol, en la shigelosis, en la diarrea por *Escherichia coli* enterotoxigénica, en las infecciones por *Nocardia*, en la otitis media y en las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica.

Presentación, vías de administración y dosis. TMP-SMX (tabletas de 160 mg de TMP y 800 mg de SMX u 80 mg de TMP y 400 mg de SMX, ampuladas de 80 mg de TMP y 400 mg de SMX). v.o. e i.v. La dosis v.o. usual en los adultos es de 1 o 2 tabletas, en depen-

dencia de la presentación 2 veces al día; para los niños es de 8 mg/kg de TMP y 40 mg/kg de SMX al día en 2 tomas fraccionarias. Cuando el paciente no se puede tratar por v.o., se emplea parenteral, la dosis i.v. en niños y adultos es de 8 a 12 mg/kg de TMP y de 40 a 60 mg/kg de SMX, diariamente, dividida cada 6, 8 o 12 h, a pasar en 60 a 90 min.

El tratamiento con dosis única de 1 o 2 tabletas de doble concentración se ha empleado con éxito para la infección de las vías urinarias inferiores en mujeres. Para la profilaxis de la infección del tracto urinario se utilizan dosis menores: 40 mg de TMP y 200 mg de SMX en dosis nocturna.

En el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* se emplean dosis mucho más altas (20 mg/kg/día de TMP y 100 mg/kg/día de SMX en 4 tomas fraccionarias). Para la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* se emplean 160 mg de TMP y 800 mg de SMX al día o 3 días por semana (en los niños, 5 mg/kg/día en 2 tomas fraccionarias diarias o 3 veces por semana) (Cuadro 23.6).

Cuadro 23.6. Sulfonamidas

Amplio espectro antimicrobiano Su acción bacteriostática se convierte en bactericida cuando se asocia a otros bloqueadores de la síntesis del ácido fólico Se distribuyen ampliamente por el organismo Las reacciones gastrointestinales, hematológicas y las reacciones de hipersensibilidad constituyen los efectos adversos más frecuentes
--

Otros antibacterianos

Nitrofuranos

Entre estos se encuentran la nitrofurantoína, la nitrofurazona y la furazolidona.

Farmacocinética. La nitrofurantoína se absorbe bien por v.o., pero solo alcanza concentraciones urinarias elevadas. La furazolidona se administra también por v.o., pero no se absorbe y la nitrofurazona se utiliza por vía tópica.

Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. Con la nitrofurantoína son frecuentes náuseas y vómitos (menos probables con la forma macrocristalina). Se han descrito fiebre, exantema y neumonitis por hipersensibilidad, así como fibrosis intersticial pulmonar progresiva.

También se han descrito leucopenia y hepatotoxicidad. Es posible la aparición de anemia

hemolítica en pacientes con deficiencia de gluco-
sa 6 fosfato deshidrogenasa.

Se pueden producir parestesias seguidas por una polineuropatía grave si se mantiene el tratamiento, sobre todo en pacientes con deterioro de la función renal. En pacientes con insuficiencia renal está contraindicada. La furazolidona provoca efectos similares.

Espectro antimicrobiano y usos. La nitrofurantoina es bactericida pero su mecanismo no se conoce, es activa contra *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, *Enterobacter*, estafilococos y enterococos, pero las *Pseudomonas* y muchas cepas de *Proteus* se muestran resistente, Se utiliza por v.o. en el tratamiento o la profilaxis de la infección del tracto urinario.

La furazolidona tiene un espectro similar y es activa frente a giardia, se ha utilizado en el tratamiento de diarreas o enteritis.

Presentación, vías de administración y dosis. Nitrofurantoina (tabletas de 100 mg, bulbo de 180 mg/15 mL) v.o. e i.v. La dosis v.o. es de 50 a 100 mg cada 6 h para los adultos y de 5 a 7 mg/kg/

día en 4 tomas fraccionarias para los niños. En las mujeres con infección del tracto urinario recurrente, una sola dosis por la noche de 50 a 100 mg puede disminuir el número de episodios.

Furazolidona. La dosis v.o. es de 40 mg/día para los adultos y de 30 a 60 mg/kg/día para niños menores de 1 año, 30 a 60 mg/kg/día para niños mayores de esa edad, divide en 4 tomas fraccionarias.

Interacciones

Una consideración importante relacionada con el tratamiento antimicrobiano, que no siempre se busca en la práctica asistencial, está dada por la posibilidad de que ocurran interacciones con otros fármacos que el paciente esté recibiendo simultáneamente.

Aunque sería ideal tratar al paciente con monoterapia, no siempre es posible, por lo que se hace necesario disponer de alguna información que permita buscar fármacos alternativos para evitar las interacciones medicamentosas. En la tabla 23.8 se resumen algunas de las más importantes.

Tabla 23.8. Interacciones frecuentes de algunos antimicrobioanos

Antimicrobiano con	Efecto
Aminoglucósidos	
Anfotericina B, ciclosporina A y vancomicina	↑ Nefrotoxicidad
Betalactámicos	Inactivación en fase farmacéutica y efecto sinérgico en farmacodinámica
Agentes bloqueadores de la transmisión N-M	↑ Apnea por efecto aditivo
Carboxi y ureidopenicilinas	↓ Actividad de aminoglucósidos
Diuréticos de ASA	↑ Ototoxicidad
Medio ácido	Inactivación del aminoglucósido
Aminopenicilinas	
Alimentos	↓ Absorción de ampicilina
Alopurinol	↑ Rash
Anticoagulantes orales	↑ Tiempo de protombina
Cefalosporinas	
Alimentos	Retardo de absorción por vía oral
Alcohol etílico	Reacción tipo disulfiram*
Anticoagulantes orales, trombolíticos y antiagregantes	↑ Efecto anticoagulante
Diuréticos del ASA	↑ Nefrotoxicidad y ototoxicidad
Ciprofloxacina y enoxacina	
Teofilina	↑ Concentración y toxicidad de la teofilina
Metronidazol	Convulsiones
Cloranfenicol	
Alcohol etílico	↑ Efecto del alcohol por inhibición de la enzima aldehído deshidrogenasa

Tabla 23.8. Continuación

Antimicrobiano con	Efecto
Anticoagulantes orales	↑ Efecto anticoagulante
Fenitoína	↑ Concentraciones y toxicidad de fenitoína
Sulfonilureas	Hipoglucemia
Fluoroquinolonas todas	
Cationes (Ca, Mg, Fe, Zn y Al)	↓ Absorción por vía oral
Cimetidina	↑ Concentración del antimicrobiano
Ciclosporina A	↑ Nefrotoxicidad
Sucralfato	↓ Absorción por vía oral
Warfarina	↑ Efecto anticoagulante
Macrólidos	
Carbamacepina	↑ Concentraciones de carbamacepina
Ciclosporina A	↑ Nefrotoxicidad
Cloranfenicol y lincosaminas	Efecto antagónico
Digoxina	↑ Concentraciones de digoxina
Teofilina	↑ Concentraciones de teofilina
Terfenadina, astemizol y loratadina	Arritmias
Metronidazol	
Alcohol etílico	Reacción tipo disulfiram
Cimetidina	↓ Metabolismo hepático del metronidazol
Ciprofloxacina	Convulsiones
Anticoagulantes orales	↑ Efecto anticoagulante
Fenobarbital	↓ Concentraciones del metronidazol
Oxacilina	
Alcohol etílico	↑ Excreción de la Oxacilina
Penicilinas todas	
Probenecid	↓ Excreción de las penicilinas
Sulfonamidas	
Alcohol etílico	↑ Toxicidad del alcohol
Ciclosporina A	↓ Concentraciones y de la ciclosporina
Fenitoína	↑ Concentraciones de fenitoína
Warfarina	↑ Efecto anticoagulante
Sulfonilureas	Hipoglucemia
Tetraciclinas	
Alimentos	↓ Absorción y efecto por vía oral
Alcohol etílico	↓ Efecto de la doxiciclina
Anticonceptivos	↓ Eficacia del anticonceptivo
Anticoagulantes orales	↑ Efecto anticoagulante
Cationes (Ca, Mg, Fe, Zn y Al)	↑ Absorción y efecto por vía oral
Barbitúricos, carbamacepina y fenitoína	↓ Concentración de doxiciclina
Digoxina	↑ Concentración y toxicidad de digoxina
Metoxiflurano	↑ Nefrotoxicidad grave
Medio ácido	↑ Actividad antimicrobiana
Trimetoprim	
Azatioprina	Mayor incidencia de leucopenia
Dapsona	↑ Metahemoglobinemia
Vancomicina	
Aminoglucósidos	Efecto sinérgico pero puede aumentar nefrotoxicidad
Bloqueadores de la transmisión N-M	↑ Bloqueo N-M
Medio ácido	Inactivación del antimicrobiano

* Cefamandol, cefoperazona, cefmetazol y cefotetán.

Independiente de su relevancia clínica, se debe siempre tenerlas en cuenta para poder prevenir las; por ejemplo, en los casos que se utiliza la v.o. y los alimentos pueden modificar la absorción, o cuando se incorporan varios fármacos a soluciones para infusión que no deben mezclarse porque pueden inactivarse o cuando el pH de la solución no es compatible.

En otras ocasiones la asociación de fármacos antsecretorios como el omeprazol y subcitrato de bismuto incrementan la efectividad de la amoxicilina, metronidazol, claritromicina o tetraciclina antimicrobianos utilizados para el tratamiento de la úlcera péptica causada por *Helicobacter pylori*.

A veces esta información resulta contradictoria y confunde por, ejemplo la asociación de betalactámicos con aminoglucósidos es desde el punto de vista farmacodinámico sinérgica y está justificada en la práctica clínica. Sin embargo, se ha demostrado que los aminoglucósidos son inactivados in vitro (fase farmacéutica) por las penicilinas antipseudomonas como la ticarcilina. Se plantea que en los pacientes con insuficiencia renal, la inactivación puede presentarse cuando reciben estos fármacos al mismo tiempo; al estar afectada la excreción, aumentan las concentraciones y el lapso de tiempo para que ocurra la interacción lo que reduce la eficacia del tratamiento.

Algunos antimicrobianos como los carbapenémicos, cefoxitina, cefotaxima, cefuroxima y clavulánico se comportan como inductores enzimáticos de las betalactamasas, por tanto no se deben indicar ni previa, ni conjuntamente con aquellos que son susceptibles de ser destruidos por esas enzimas.

En muchas ocasiones a los pacientes les interesa conocer si el consumo eventual o habitual de alcohol etílico les afecta un tratamiento antimicrobiano, aunque en el cuadro se han señalado los fármacos que al ser asociados con bebidas alcohólicas provocan reacciones más intensas; en ningún caso es recomendable la administración simultánea. Debe tenerse en cuenta que el etanol tiene un efecto inhibitorio enzimático cuando la ingestión es aguda, mientras que se comporta como inductor enzimático en el alcoholismo crónico, lo que produce respectivamente aumento o reducción de las concentraciones séricas de los fármacos con los cuales se asocia y por tanto incrementa la toxicidad o reduce la eficacia del tratamiento.

Resistencia

En este capítulo no se puede dejar de señalar un fenómeno que por su importancia es el centro de atención de muchos investigadores: la resistencia de los microorganismos (Fig. 23.10), por lo que se mencionan algunas particularidades relacionadas con los mecanis-

mos más comunes, teniendo en cuenta que la prevalencia y destacar que la prevalencia de cada uno de ellos, puede variar en dependencia del agente causal o de la familia de antimicrobianos que se trate (Tabla 23.9).

Es importante además conocer que con bastante frecuencia los microorganismos utilizan simultáneamente varias modalidades de resistencia (Fig. 23.11) (*Staphylococcus aureus*) y que un antimicrobiano puede ser afectado por todos los mecanismos (Fig. 23.12) (aminoglucósidos), aunque algunos están más diseminados que otros.

Esto puede explicarse en parte, si se tiene en cuenta que la estrategia que utilizan las bacterias para enfrentar a los antimicrobianos, por lógica no debe influir negativamente en sus funciones esenciales; es decir no debe autodañarlas, por ejemplo al alterarse la permeabilidad para impedir la entrada del fármaco, también puede afectarse la entrada de otras sustancias útiles para la bacteria. Sin embargo el *bombeo* o reflujo del medicamento hacia al exterior de la célula bacteriana es al parecer un mecanismo de resistencia mucho menos dañino para ellas.

Por otra parte, la modificación de la estructura del sitio *diana* para obstaculizar la unión del antimicrobiano a este, puede perjudicar procesos enzimáticos importantes para el desarrollo de la bacteria. Una opción muy usada por los microorganismos consiste en producir enzimas permanentes (constitutivas) o transitorias (inducibles), que se encargan de inactivar o destruir al fármaco antes que interactúe con su sitio de unión en la célula bacteriana. Sin dudas, este mecanismo es muy eficiente, ya que perjudica fundamentalmente al medicamento sin dejale secuelas a la bacteria. Se pueden citar como ejemplos a las enzimas adenilantes, fosforilantes o acetilantes que afectan a los aminoglucósidos, el cloranfenicol: acetiltransferasa para cloranfenicol y las betalactamasas en los betalactámicos.

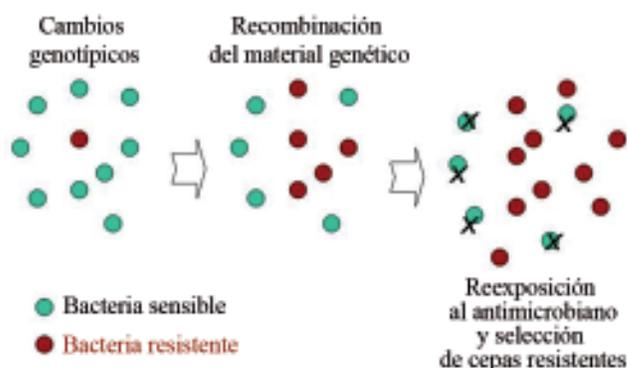


Fig. 23.10. Aparición, incremento y diseminación de la resistencia bacteriana.

Tabla 23.9. Mecanismos de resistencia utilizados por diversos microorganismos

Reducción de la permeabilidad Enterobacter y <i>Pseudomona aeruginosa</i>	Betalactámicos, aminoglucósidos, cloranfenicol, macrólidos, quinolonas, sulfonamidas Vancomicina
<i>Staphylococcus aureus</i> RV	
Expulsión o reflujo activo <i>Escherichia coli</i>	Tetraciclinas
Modificación enzimática del antimicrobiano <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>E. faecalis</i> , etc	Betalactámicos
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> y enterococos	Aminoglucósidos
<i>Staphylococcus aureus</i> , enterobacterias	Macrólidos
Sitio de acción alterado <i>Staphylococcus aureus</i> RM	Isoxazoxilpenicilinas
<i>E. faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> RM, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> ,	Macrólidos
<i>Enterobacter</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Quinolonas
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Streptococo sp.</i>	Tetraciclinas
<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Rifampicina
<i>Enterobacter</i> y <i>Moraxella catarrhalis</i>	Sulfonamidas y trimetoprim

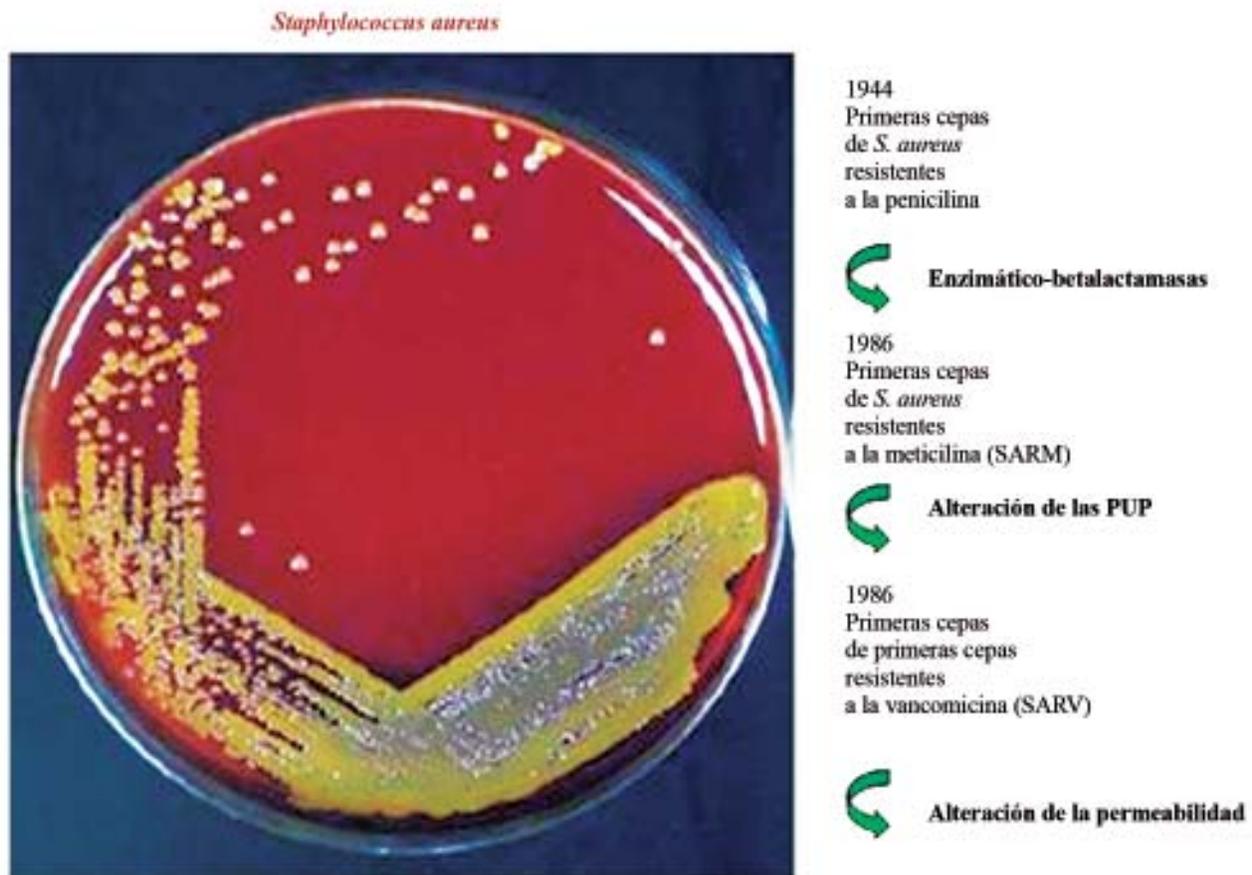


Fig. 23.11. Mecanismos de resistencia utilizados por el *Staphylococcus aureus*.

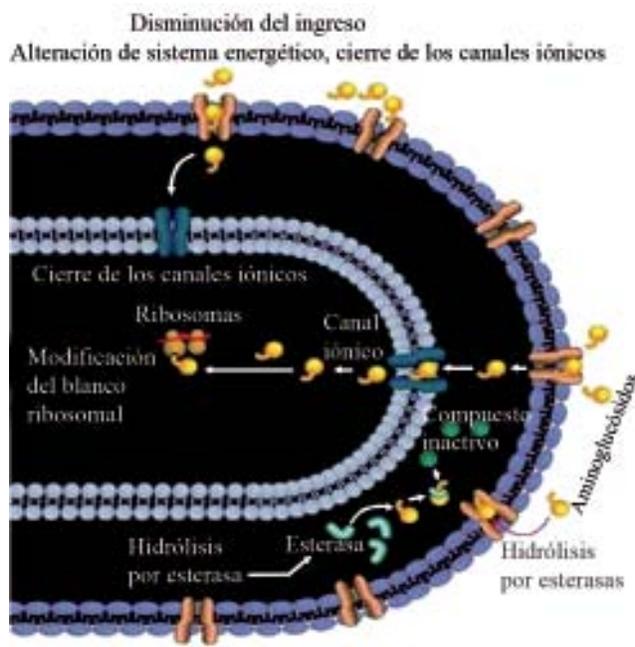


Fig. 23.12. Mecanismos de resistencia de las bacterias frente a los aminoglucósidos.

De los mecanismos mencionados, quizás el último sea el más fácil de revertir, ya sea modificando la estructura básica del antimicrobiano para originar nuevas moléculas más estables a la acción de las enzimas; estrategia que dio lugar al surgimiento de las cefalosporinas de tercera o cuarta generación, carbapenémicos, en los betalactámicos y a la netilmicina, la amikacina dentro de los aminoglucósidos; o atacando las enzimas sin modificar el fármaco, lo que permite proteger y recuperar este; es decir sin ser nuevos se comportan como tal, por ejemplo las asociaciones con los IBL, pero incluso hay estudios que han demostrado resistencia a estas asociaciones.

Es importante evitar la aparición de la resistencia, disponer de antimicrobianos de reserva y protegerlos para enfrentar con éxito las infecciones graves provocadas por microorganismos multirresistentes. Debe tenerse presente que desde el descubrimiento hasta la comercialización de un nuevo medicamento transcurre aproximadamente 10 años, mientras que las bacterias producen sus variedades resistentes en períodos más cortos y económicos.

En la medida que se incrementa el conocimiento de la biotecnología molecular de los microorganismos patógenos y de la cascada inmunológica, los científicos han identificado interesantes posibilidades terapéuticas en el campo de las enfermedades infecciosas.

Sin abandonar las estrategias que hagan más difi-

cil la resistencia bacteriana o que estimulen la respuesta inmune del huésped. Además de mantener los mecanismos regulatorios que permitan controlar el cumplimiento de las políticas de antibióticos a nivel de país, hospital o comunidad.

Mientras se buscan nuevas posibilidades o se desarrollan algunas que están en fase experimental o de ensayo clínico, se deben utilizar, racionalmente, a los antimicrobianos, no se puede olvidar que una vez hecho el diagnóstico de cualquier enfermedad infecciosa, que implique el uso de estos fármacos, para su selección adecuada debe basarse en las siguientes premisas:

1. Identificar el agente etiológico.
2. Determinar fármacos de elección y alternativas.
3. Tener en cuenta la resistencia local del microorganismo según mapas microbiológicos.
4. Considerar las características individuales de cada paciente.
5. Valorar eficacia, tolerancia y costo del antimicrobiano.

Bibliografía

- Acuña. L.G. (2003): "Evolución de la terapia antimicrobiana: lo que era, lo que es y lo que será". *Rev Chil Infect*; 20 (Supl 1): S7-S10.
- Awent. P.W. (2002): "Linezolid: Its role in the treatment of grampositive drug resistant bacterial infections". *Am Fam Physician*;65(4):663-70.
- Bryskier, A. (2000): "Ketolides-Telilthromycin an example of a new class of antimicrobial agents". *Clin Microbiol Infect*;6(12):661-9.
- Cardellá Hernández, (1999): "Componentes celulares y genética molecular". En *Bioquímica médica*. Editorial de Ciencias Médicas, La Habana, tomo II, pp. 522-32.
- Chambers, H.F. (2001): "Quimioterapia de las enfermedades microbianas". En *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. MéxicoDF. 10ma. ed., pp..1159-1288.
- Chadwick, P.R. (2000): "Glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*". *J Infect*;40(3):211-7.
- CDF-Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (2006): Informe anual. La Habana.
- Craig, W.A. (2000): "Temas del futuro de la resistencia antimicrobiana". *Enf Infec Microbiol*; 20 (5): 172-177.
- Dancer, S.J, A. Robb, A. Crawford, A. Morrison (2003): "Oral streptogramins in the management of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections". *J Antimicrobial Chemother*;51:731-5.
- Grupo MSD (2000): "Fármacos antibacterianos". Merck Sharp & Dohme de España. SA. INTERNET (<http://www.msd.es/publicaciones/mmerck/MM-13-153.htm>).

- Harwell, J.L. (2000): "The drug-resistant pneumococcus: clinical relevance, therapy and prevention". *Chest*;117(2):530-41.
- Heffelfinger, J.D., S.F. Dowell, J.H. Jorgensen, et al. (2000): "Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the drug-resistance *S. pneumoniae* Therapeutic Working Group". *Arch Intern Med*; 160: 1399-408.
- Karch, A.M. (2000): Chemotherapeutic agents en focus on nursing pharmacology. Ed Lippinott .Cap 7 Parte 2. p.55-92
- Larrondo, M.H. (2000): "Amoxicilina/sulbactam. Alternativa terapéutica en las infecciones respiratorias extrahospitalarias" *Acta Médica*;9(1-2):96-100.
- Linares. B.A. (2002): Temas de antimicrobianos. 1ra. edición. Colección Salud y Sociedad. Colombia. Ediciones Universidad Simón Bolívar.
- Luna, C.M., J. Ramírez, et al. (2001): "Recomendaciones ALAT sobre neumonía adquirida en la comunidad". *Arch bronconeumol*; 37: 340-48.
- Llancaqueo, V.A. (2002): "Cetólidos, una nueva generación de antimicrobianos". *Rev Chil Infect*;19 (Supl 3): S231-S236.
- Mensa, J. (2001): Infecciones en urgencias. Editorial Antares SCP. España, era. ed., pp. 332 -333.
- Mella, M.S, A.M. Sepúlveda, R.G. González, T.H. Bello, Y.M. Domínguez, Z.R. Zemelman y G.C. Ramírez (2004): "Aminoglucósidos-aminociclitolos: características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia". *Rev Chil Infect*; 21 (4): 330-338.
- Mensa, J., E. García-Vázquez y J. Vila (2003): "Macrólidos, cetólidos y estreptograminas". *Enferm Infecc Microbiol Clin*;21(4):200-8.
- Morejon, G.M., D.R. Salud y B.M. Cué (2003): "Nuevos antimicrobianos". *Rev Cubana Farm*;37(2).
- Peña, M.M. (2002): "Generalidades de la quimioterapia antimicrobiana". En *Farmacología general*. Editorial de Ciencias Médicas. La Habana, pp.179.
- Pigrau, C. (2003): "Oxazolidinonas y glucopéptidos". *Enferm Infecc Microbiol Clin*;21(3):157-65.
- Priest, P., P. Yudkin, C. Mc Nulty y D. Mant D. (2001): "Antibacterial prescribing and antibacterial resistance in English General Practice: cross sectional study". *Brit Med J*; 323: 1037-41.
- Powell, K.R. (1998): "Bacteriemia y septicemia". En Behrman, R.E., R.M. Kliegman, A.M. Harbin. Eds. Nelson Tratado de Pediatría 15ava. ed. Editorial Interamericana Mc. Graw-Hill, 15th ed., 881-84.
- Rang, H.P., M.M. Dale y J.M. Ritter (1999): Basic principles of chemotherapy in pharmacology. Editorial Churchill Livingston, Londres, 4ta. ed., pp. 648-63.
- Sweetman, S.C. (2005): Antibacterials martindale. The complete drug reference. ED Pharmaceutical Press, 34 ed., pp. 116-277.
- WHO (2001): "Global strategies for containment of antimicrobial resistance". *Rev Panam Salud Pub*;10 (4): 285-289.
- Yagüe, A.(2000): "Variabilidad en la prescripción de antibióticos". *Enferm. Infecc. y Microb Clin*; 20: 78-84.
- Zacca, P.E. (2002): "Series de tiempo". Morbilidad en temas de estadística de salud. Dirección Nacional de Estadísticas, MINSAP. La Habana, pp. 233-254.
- Zhanel, G.G. (2001): "Ketolide: focus on respiratory tract infections". *Drug*;61(4):443-98.