

34 Principales grupos de antibióticos

V. Seija, R. Vignoli

Introducción

Dos descubrimientos importantes señalaron el comienzo de una nueva era en la quimioterapia y revolucionaron el tratamiento de las enfermedades infecciosas. El primero fue el descubrimiento en 1935 de los efectos curativos del colorante rojo de Prontosil en las infecciones por estreptococos. Este fue el precursor de las sulfonamidas. El segundo descubrimiento fue el que dio inicio a la edad de oro de la antibioticoterapia, nos referimos al descubrimiento de la penicilina y su posterior desarrollo. Esta fue descubierta por Fleming en 1929 y en 1940 Florey, Chain y colaboradores demostraron y publicaron un informe acerca de su enorme potencia y la posibilidad de su extracción de los sobrenadantes del cultivo del hongo *Penicillium notatum*.

El conocimiento actual sobre los mecanismos de duplicación de la bacteria y sobre los mecanismos de resistencia, hace esperar que cada vez más los nuevos antimicrobianos sean sustancias puramente sintéticas con gran especificidad por un sitio de acción previamente elegido y con una adecuada resistencia a la inactivación por los mecanismos de resistencia antibiótica.

Este capítulo se concentrará en algunas generalidades de los antibióticos y luego en las principales características de los grupos de antibióticos más utilizados en la práctica clínica. No es nuestro objetivo sustituir los textos de farmacología, complemento imprescindible para el conocimiento del tema antibióticos.

Definiciones

Antimicrobiano: molécula natural (producida por un organismo vivo, hongo o bacteria), sintética o semisintética, capaz de inducir la muerte o la detención del crecimiento de bacterias, virus u hongos. Hoy en día no se utilizan moléculas de origen natural, por lo cual no se establece más la diferenciación con quimioterápicos, término usado para referirse a las moléculas de origen sintético y sus derivados. Utilizaremos el término antibiótico para referirnos al subgrupo de antimicrobianos con actividad antibacteriana.

Los antibióticos constituyen un grupo heterogéneo de sustancias con diferente comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, ejercen una acción específica sobre alguna estructura o función del microorganismo, tienen elevada potencia biológica actuando a bajas concentraciones y la toxicidad es selectiva, con una mínima toxicidad para las células de nuestro organismo. El objetivo de la antibioticoterapia es controlar y disminuir el número

de microorganismos viables, de modo que el sistema inmunológico sea capaz de eliminar la totalidad de los mismos. De acuerdo a la interacción germen-antibiótico, estos fármacos pueden dividirse en: a) bactericidas: su acción es letal, llevando a la lisis bacteriana; b) bacteriostáticos: a las concentraciones que alcanzan en el suero o tejidos impiden el desarrollo y multiplicación bacteriana pero sin llegar a destruir las células. De hecho, cuando se retira el antibiótico, el microorganismo se puede multiplicar de nuevo.

Clasificación según el espectro de acción

Amplio: aquellos antibióticos que son activos sobre un amplio número de especies y géneros diferentes.

Reducido: antibióticos solo activos sobre un grupo reducido de especies.

Clasificación según el mecanismo de acción

Es el mecanismo por el cual un antibiótico es capaz de inhibir el crecimiento o destruir una célula bacteriana (ver figura 1). Se dividen en inhibidores de la formación de la pared bacteriana, inhibidores de la síntesis proteica, inhibidores de la duplicación del ADN, inhibidores de la membrana citoplasmática, inhibidores de vías metabólicas.

Clasificación según farmacocinética y farmacodinamia

Por muchos años la susceptibilidad bacteriana se ha medido a través de pruebas in vitro, como la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM). Este número luego era comparado con las concentraciones séricas o plasmáticas del antibiótico, alcanzadas con las dosis habituales del mismo. Esto no tiene en cuenta la farmacocinética o la farmacodinamia de cada antibiótico en particular. Cada clase de antibiótico es metabolizada en forma diferente por nuestro organismo. No es lo mismo un betalactámico, con escasa penetración celular, que un macrólido que se concentra a nivel intracelular. Esto es lo que llamamos farmacocinética: absorción, distribución, eliminación.

Por otro lado está la farmacodinamia que intenta comprender las relaciones entre las drogas y sus efectos, tanto deseables (muerte bacteriana en nuestro caso) como indeseables. Los antibióticos pueden clasificarse de acuerdo a la forma en que producen la muerte o inhibición bacteriana en antibióticos tiempo dependientes y concentración dependientes. En el caso de los tiempo dependientes (betalactámicos y macrólidos) el éxito de la terapéutica viene dado por mantener concentraciones por encima de la CIM por el mayor tiempo posible interdosis (T por encima de CIM). En el caso de los concentración dependientes el éxito terapéutico viene dado por lograr un buen pico sérico de concentración (Pico/CIM) o un buen área bajo la curva (AUC/CIM), dependiendo de cada droga. (Ver figura 2)

Betalactámicos

Definición: los betalactámicos son un grupo de antibióticos de origen natural o semisintético que se caracterizan por poseer en su estructura un anillo betalactámico. Actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana. Constituyen la familia más numerosa

Figura 1. Sitio de acción de los antimicrobianos

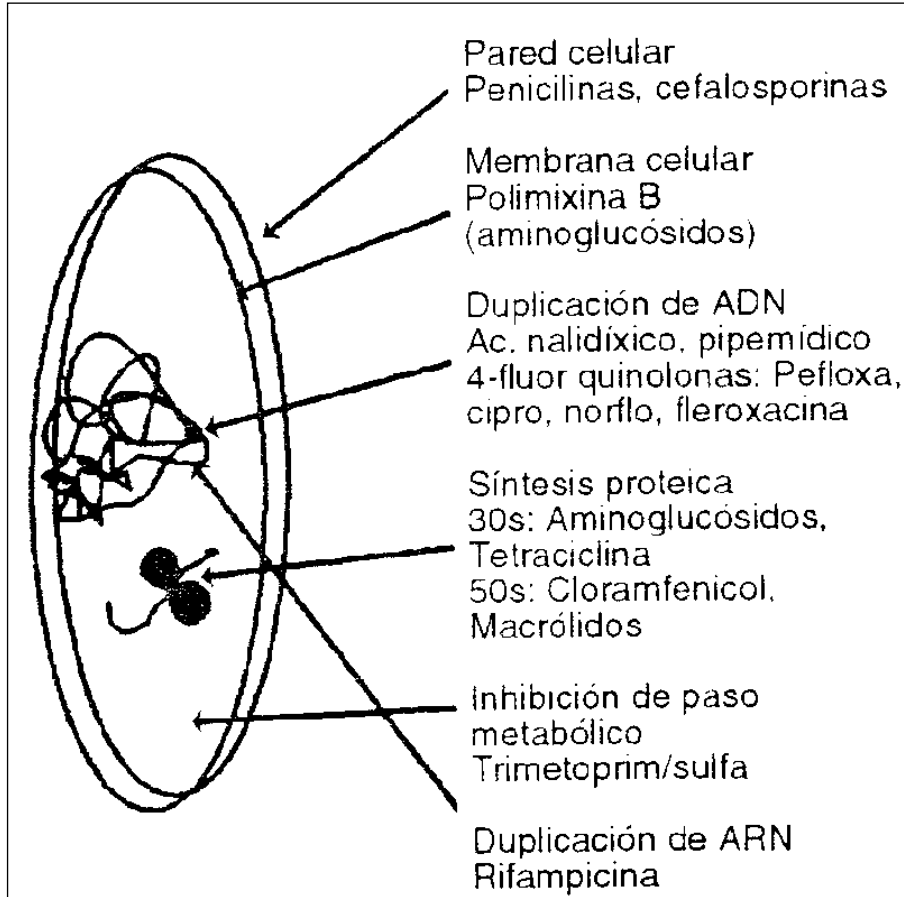
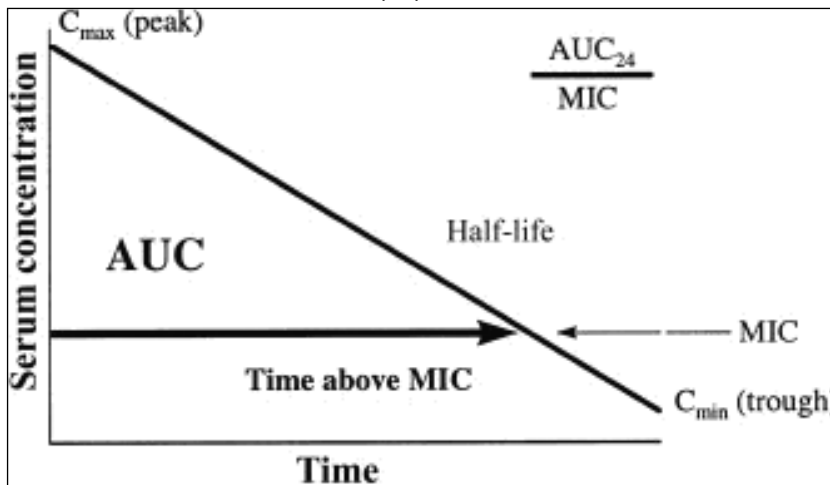


Figura 2. Parámetros farmacodinámicos AUC-área bajo la curva. MIC-concentración inhibitoria mínima. Serum concentration-concentración sérica. Time-tiempo. C_{max}-concentración sérica máxima. Time above MIC-tiempo por encima de la CIM. Half-life-vida media



de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Se trata de compuestos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, que presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico. Su espectro se ha ido ampliando a lo largo de los años por la incorporación de nuevas moléculas con mayor actividad frente a los bacilos gramnegativos; pero la progresiva aparición de resistencias adquiridas ha limitado su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones.

Clasificación: el espectro de los betalactámicos incluye bacterias grampositivas, gramnegativas y espiroquetas. No son activos sobre los micoplasmas porque estos carecen de pared celular, ni sobre bacterias intracelulares como *Chlamydia* y *Rickettsia*. La resistencia natural de las micobacterias se debe a la producción de betalactamasas, probablemente unida a una lenta penetración por las características de la pared. Se pueden clasificar en cuatro grupos diferentes: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemes.

PENICILINAS

Son un grupo de antibióticos de origen natural y semisintético que contienen el núcleo de ácido 6-aminopenicilánico, que consiste en un anillo betalactámico unido a un anillo tiazolidínico. Los compuestos de origen natural son producidos por diferentes especies de *Penicillium* spp. Las penicilinas difieren unas de otras por sustituciones en la posición 6 del anillo, donde cambios en la cadena lateral pueden inducir modificaciones en la actividad antibacteriana y en las propiedades farmacocinéticas.

De acuerdo a su origen y espectro de acción pueden clasificarse en (ver tabla 1): penicilinas naturales (G y V), penicilinas resistentes a las penicilinasas estafilocócicas (oxacilina, meticilina, dicloxacilina), aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina), carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina), ureidopenicilinas (piperacilina).

El espectro antimicrobiano de la penicilina G abarca cocos grampositivos, cocos gramnegativos (*Neisseria meningitidis*) y bacilos grampositivos, tanto facultativos como anaerobios, así como espiroquetas y algunos bacilos gramnegativos anaerobios. La producción de derivados semisintéticos del ácido 6-aminopenicilánico permitió disponer de preparados activos por vía oral, con mayor resistencia a las betalactamasas y mayor capacidad de penetración en las bacterias gramnegativas, como las aminopenicilinas y las penicilinas antiestafilocócicas. Las penicilinas antipseudomonas (carboxi y ureidopenicilinas) son estables frente a las betalactamasas cromosómicas propias de *Pseudomonas* pero no ante la presencia de betalactamasas plasmídicas. (Ver tabla 2)

Farmacología: la absorción oral difiere en las diferentes penicilinas. La penicilina G no se absorbe bien mientras que la V resiste la inactivación gástrica y se absorbe mucho mejor. La amoxicilina se absorbe mejor que la ampicilina (95% contra 40%). Las penicilinas antiestafilocócicas, oxacilina y dicloxacilina, son estables al ácido gástrico y se absorben adecuadamente. La penicilina G benzatínica tiene una absorción lenta desde su depósito intramuscular. Esto determina que los niveles séricos alcanzados sean bajos y por tanto solo es adecuada para el tratamiento de infecciones por gérmenes extremadamente sensibles como *Streptococcus pyogenes*, y para el tratamiento de la sífilis. Las penicilinas se distribuyen en muchos compartimentos como pulmones, hígado, músculo, hueso y placenta. La penetración en ojo, cerebro, LCR y próstata es pobre en ausencia de inflamación. En la sangre los betalactámicos circulan como sustancias libres o unidas a las proteínas plasmáticas, relacionándose esta unión con la semivida del antibiótico; solo la fracción libre de la droga es activa y capaz de penetrar al espacio extracelular. Los betalactámicos son sustancias poco lipofílicas, su penetración intra-

Tabla 1.

	Vías de utilización	Espectro antimicrobiano
Penicilinas naturales		
Penicilina G	IM	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	IV	<i>Streptococcus</i> beta hemolíticos
Penicilina V	VO	<i>Streptococcus bovis</i>
		<i>Streptococcus</i> grupo viridans
		<i>Pasteurella multocida</i>
		<i>Neisseria meningitidis</i>
		<i>Clostridium</i> spp
		<i>Treponema pallidum</i>
		<i>Actinomyces</i>
Aminopenicilinas		Igual que anterior más
Ampicilina	IM, IV	<i>Enterococcus</i>
Amoxicilina	VO	<i>Listeria monocytogenes</i>
		<i>Haemophilus influenzae</i> no productor de beta lactamasa
		<i>Salmonella</i> spp
		<i>E. coli</i> no productor de beta lactamas
		<i>Proteus mirabilis</i>
Penicilinas antiestafilocócicas		<i>Staphylococcus</i> spp metilino sensibles
Cloxacilina	VO	
Oxacilina	VO, IM, IV	
Dicloxacilina	VO	
Carboxipenicilinas		Más activas contra la hidrólisis por beta lactamasas producidas por enterobacterias y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Ticarclina	IM, IV	
Ureidopenicilinas		
Piperacilina	IM, IV	

celular es escasa, no alcanzando casi nunca concentraciones mayores del 25% al 50% de las concentraciones plasmáticas. La excreción es renal. Puede ser bloqueada con la administración de probenecid, lo que prolongada la vida media sérica.

CEFALOSPORINAS

Son productos de origen natural derivados de productos de la fermentación del *Cephalosporium acremonium*. Contienen un núcleo constituido por ácido 7-aminocefalosporánico formado por un anillo betalactámico unido a un anillo de dihidrotiazino. Modificaciones en la posición 7 del ácido 7-aminocefalosporánico están asociadas con la alteración en su actividad antibacteriana y sustituciones en la posición 3 están asociadas a alteraciones en la farmacocinética y en los parámetros metabólicos del agente. Se definen cuatro generaciones de cefalosporinas.

Tabla 2.

	Antibióticos	Espectro antimicrobiano
Cefalosporinas de primera generación	Cefadroxil Cefazolina Cefalexina Cefradina	<i>Staphylococcus</i> spp metilino sensibles <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>E. coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella</i> spp
Cefalosporinas de segunda generación	Cefuroxime	Agregan actividad sobre <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Cefalosporinas de tercera generación	Cefotaxime Ceftriaxona	Enterobacterias <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	Ceftazidime Cefoperazona	Agrega cobertura sobre <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Cefalosporinas de cuarta generación	Cefepime Cefpirome	Estable frente a beta lactamasas cromosómicas de clase 1

Las cefalosporinas de primera generación son muy activas frente a los cocos grampositivos; en líneas generales, las sucesivas generaciones han perdido parte de esa actividad, en beneficio de una mayor actividad frente a bacilos gramnegativos, con algunas excepciones. Todas las cefalosporinas son inactivas frente a enterococos, estafilococos resistentes a la metilina y *Listeria monocytogenes*. (Ver tabla 2)

Farmacología: la mayoría de las cefalosporinas son de administración parenteral, aunque existe un número creciente de formulaciones para vía oral como la cefalexina, cefradina, cefadroxil, cefuroxime axetil y otras. La absorción gastrointestinal de estos compuestos es buena. Se obtienen buenas concentraciones en líquidos biológicos y suero. No se obtienen buenas concentraciones intracelulares. Cefotaxime, ceftriaxona, cefoperazona y cefepime entran en el LCR alcanzando altas concentraciones. Todas las cefalosporinas, excepto cefoperazona de excreción biliar, se excretan primariamente por el riñón. Ceftriaxona tiene la vida media más larga (8 horas) lo que permite su administración 1 o 2 veces al día, mientras las demás tienen un esquema de dosificación cada 6 u 8 horas.

MONOBACTÁMICOS

Aztreonam, el único monobactámico disponible para uso clínico, posee una excelente actividad sobre bacterias gramnegativas aerobias y facultativas. Por el contrario, carece de actividad frente a grampositivos y bacterias anaerobias.

CARBAPENEMES

Son una clase única de betalactámicos que presentan el mayor espectro de actividad conocido dentro de este grupo de antibióticos. Imipenem es el primer carbapenem desarrollado para uso clínico. Es un derivado semisintético producido por *Streptomyces* spp. Otros compuestos

más modernos son meropenem y ertapenem. Su actividad bactericida se extiende a cocos grampositivos incluyendo *Staphylococcus* spp. sensibles a meticilina, *S. pneumoniae* y otros *Streptococcus*. Solo carecen de actividad frente a los estafilococos resistentes a meticilina, enterococos resistentes a betalactámicos, algunas especies de *Pseudomonas* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Es activo sobre la mayoría de aislamientos de enterobacterias y *Haemophilus* spp., incluyendo las cepas productoras de betalactamasas. Tiene una muy buena actividad anaerobocida, con excepción de *Clostridium difficile*. En el caso de ertapenem, este no es activo sobre *Pseudomonas aeruginosa*.

Farmacología: estos compuestos son de administración parenteral. Mediante la administración intravenosa suelen alcanzarse con rapidez concentraciones plasmáticas elevadas. Se distribuyen ampliamente. El imipenem sufre inactivación por las hidroxipeptidasas renales, por ello se combina con cilastatina (inhibidor de hidroxipeptidasas) de manera de lograr concentraciones séricas adecuadas.

Mecanismo de acción de betalactámicos: los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana e inducen además un efecto autolítico. La destrucción de la pared celular bacteriana se produce como consecuencia de la inhibición de la última etapa de la síntesis del peptidoglicano. El peptidoglicano está constituido por largas cadenas de glúcidos, formadas por la repetición de moléculas de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. El ácido murámico fija cadenas de tetrapéptidos que se unen entre sí para formar una malla, directamente (gramnegativos) o mediante un pentapéptido (grampositivos). Los betalactámicos inhiben precisamente esta unión o transpeptidación, última etapa de la síntesis de la pared celular. De este modo, la pared queda debilitada y puede romperse por la presión osmótica intracelular. Para que actúen los betalactámicos es necesario que la bacteria se halle en fase de multiplicación, ya que es cuando se sintetiza la pared celular. Los betalactámicos también actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglicano. La lisis se produce con concentraciones que superan entre 4 y 10 veces la CIM de un determinado microorganismo. Las bacterias que carecen de autolisina son inhibidas pero no destruidas, por lo que se dice que son tolerantes. Se define el fenómeno de tolerancia como la necesidad de una concentración al menos 32 veces mayor a la CIM para que un antimicrobiano destruya una cepa bacteriana.

Farmacodinamia: los betalactámicos son antibióticos de actividad bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática alcanzada, siempre que esta exceda la CIM del agente causal. La actividad bactericida y probablemente la eficacia clínica, se relacionan mejor con el tiempo durante el cual dicha concentración excede la CIM (T por encima de CIM). Para la mayoría de las infecciones se considera adecuado que el tiempo que supera la CIM sea como mínimo del 40% del intervalo entre dosis; pero en pacientes neutropénicos o con meningitis es probable que sea mejor estar todo el tiempo por encima de la CIM. Estos parámetros indican que alargar los intervalos entre dosis puede llevar a fracasos terapéuticos. Obviamente estas consideraciones no son válidas en el caso de betalactámicos con semivida muy prolongada, que se administran cada 24 hs, como la ceftriaxona. La actividad bactericida de los betalactámicos disminuye cuanto mayor es el tamaño del inóculo bacteriano; este hecho es especialmente relevante en el tratamiento de los abscesos, donde además las poblaciones bacterianas pueden hallarse en fase estacionaria. El efecto postantibiótico (EPA) consiste en la acción residual del antibiótico sobre la bacteria después de descender las concentraciones terapéuticas en la sangre y los tejidos por debajo de la CIM. En el caso de los antibióticos betalactámicos, el EPA es de corta duración, con la

excepción de los carbapenemes, que presentan un EPA apreciable, tanto sobre grampositivos como sobre gramnegativos.

BETALACTÁMICOS ASOCIADOS A INHIBIDORES DE LAS BETALACTAMASAS

Los llamados inhibidores de las betalactamasas son moléculas que contienen en su estructura un anillo betalactámico. No tienen casi ninguna acción antibiótica, con la excepción de sulbactam frente a *Acinetobacter baumannii*, pero presentan una gran afinidad por las betalactamasas. Estas son enzimas producidas por las bacterias que destruyen la actividad de determinados betalactámicos, de acuerdo al tipo de enzima. Los inhibidores son conocidos como inhibidores suicidas, debido a que una vez que se unen a la enzima la destruyen pero también son destruidos por esta. Hay tres en uso clínico: ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Estos inhibidores unidos a penicilinas o cefalosporinas recuperan la actividad perdida por estas como consecuencia de la producción de betalactamasas. Estas betalactamasas deben ser susceptibles al inhibidor para que la combinación sea efectiva. Por ejemplo, la beta lactamasa producida por *Bacteroides fragilis* es susceptible al sulbactam, por lo tanto la combinación ampicilina/sulbactam es adecuada para tratar infecciones por este microorganismo. En cambio la betalactamasa cromosómica de *Enterobacter cloacae* no es susceptible a los inhibidores, por lo cual las combinaciones con inhibidores para tratar microorganismos productores de este tipo de enzimas no son útiles.

En nuestro país se encuentran disponibles: ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam y cefoperazona/sulbactam. Esta última es una cefalosporina asociada a un inhibidor.

Efectos adversos de betalactámicos: los efectos adversos son poco frecuentes y generalmente de poca importancia clínica, ya que estos fármacos actúan sobre sustratos enzimáticos no presentes en las células eucariotas del hombre o de los animales. Poseen una cierta acción irritativa directa sobre el aparato digestivo y sobre el músculo o la vena, dependiendo de la vía por la que se administran, pudiendo causar flebitis o miositis. Además su estructura favorece la aparición de manifestaciones de hipersensibilidad: exantemas, edemas, hemólisis y con muy baja frecuencia pueden producir shock anafiláctico. La hipersensibilidad puede ser cruzada entre los betalactámicos, particularmente entre las penicilinas con carbapenemes y cefalosporinas (5% a 15%). Pueden causar acciones adversas por disbacteriosis, con colonización y superinfección por bacterias endógenas resistentes u hongos. Las disbacteriosis están en relación directa con la amplitud del espectro antibiótico, con la dosis y con la concentración del antibiótico en las mucosas y la piel, colonizadas por flora normal. Por ejemplo, está muy bien estudiado que el uso de cefalosporinas de tercera generación favorece la colonización intestinal por *Enterococcus* y enterobacterias multirresistentes. Pueden aparecer convulsiones y crisis mioclónicas si se utilizan dosis elevadas, sobre todo en pacientes con alteración de la función renal. En este sentido, el imipenem posee una mayor capacidad irritativa sobre el sistema nervioso central que el resto de los betalactámicos.

Indicaciones clínicas de betalactámicos: nos centraremos en las indicaciones de este tipo de antibióticos en infecciones comunitarias.

Infección de piel y partes blandas: la penicilina V y amoxicilina pueden ser una opción para las infecciones producidas por *S. pyogenes* (celulitis, erisipela, impétigo). En infecciones invasivas debe utilizarse penicilina G y en presencia de un síndrome de sepsis o shock tóxico debe añadirse clindamicina por el mecanismo de acción que tiene esta droga frente a poblaciones no replicativas e inhibe la síntesis proteica y por lo tanto la síntesis de toxinas.

En el caso de las celulitis estafilocócicas pueden tratarse con una cefalosporina de primera generación o una penicilina antiestafilocócica.

Infecciones de las vías respiratorias: la penicilina benzatínica por vía intramuscular en dosis única o la amoxicilina vía oral constituyen el tratamiento de elección de la faringitis estreptocócica. La amoxicilina además, es un buen tratamiento empírico en casos de otitis media aguda. Otra opción es amoxicilina/clavulánico cuando se trata de *Moraxella catarrhalis* o *Haemophilus influenzae* productor de betalactamasa. Amoxicilina/clavulánico es una opción para el tratamiento empírico de los episodios de exacerbación aguda de la bronquitis crónica, en el caso de ser necesario su tratamiento antibiótico. La penicilina G o la amoxicilina por vía oral son los antibióticos de elección para el tratamiento de la neumonía neumocócica producida por cepas con CIM inferior o igual a 4 µg/ml, que son la inmensa mayoría en nuestro país.

Endocarditis bacteriana: la penicilina es el antibiótico de elección en la endocarditis causada por *Streptococcus viridans*. En general se asocia a gentamicina durante la primera fase del tratamiento. En la endocarditis enterocócica se administra ampicilina más gentamicina empíricamente, y luego de conocer la sensibilidad se debe ajustar el tratamiento.

Infecciones del sistema nervioso central: en la actualidad, la ceftriaxona y el cefotaxime son los antibióticos de elección en el tratamiento de la mayoría de pacientes con meningitis bacteriana de la comunidad. Para meningitis producidas por neumococos con sensibilidad disminuída o resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, debe emplearse dosis elevadas de cefotaxime (300 mg/kg/día), asociada a vancomicina.

Infección intraabdominal: el cefotaxime es una buena opción para el tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea, que suele presentarse en pacientes cirróticos con ascitis. La peritonitis secundaria es una infección polimicrobiana que suele incluir anaerobios y aerobios facultativos. La monoterapia con ampicilina/sulbactam constituye una opción terapéutica razonable en los casos de inicio en la comunidad.

Infección urinaria: el uso de betalactámicos en este tipo de infecciones se reserva para pacientes embarazadas o en el caso de resistencia a otros antibióticos. También se puede usar cefalosporinas de tercera generación para el tratamiento empírico de los casos de pielonefritis, aunque en nuestro país hay tendencia a usar quinolonas en este caso.

Infecciones osteoarticulares: los betalactámicos son el tratamiento de elección de un buen número de artritis sépticas; cefalosporinas de primera generación en las artritis estafilocócicas, penicilina en las estreptocócicas y ceftriaxona en las gonocócicas. Así, la oxacilina o las cefalosporinas de primera generación son el tratamiento de elección en la osteomielitis estafilocócica.

Glicopéptidos

Definición y espectro de acción: se trata de antibióticos que actúan sobre la pared bacteriana. Actualmente hay dos drogas en uso clínico: vancomicina y teicoplanina. La vancomicina es un antibiótico bactericida de espectro reducido (solo actúa sobre bacterias grampositivas), que se obtiene de *Streptomyces orientales*. Fue introducida en 1956 pero debido a su toxicidad fue relegada. Hoy en día es una opción terapéutica importante contra *Staphylococcus* meticilinoresistente de perfil hospitalario (SAMAR), *Staphylococcus* coagulasa negativos meticilinoresistentes, *Corynebacterium JK* (multirresistente) y *Enterococcus* resistente a los betalactámicos o a aminoglucósidos. La teicoplanina tiene una estructura similar a la vancomicina y un perfil de actividad también similar. Los glicopéptidos son activos además

sobre *Streptococcus*, corinebacterias, *Bacillus* spp., algunos actinomicetales y *Clostridium* spp., incluido *Clostridium difficile*.

Mecanismo de acción: los glicopéptidos inhiben la síntesis y el ensamblado de la segunda etapa del peptidoglicano de la pared celular mediante la formación de un complejo con la porción D-alanina-D-alanina del pentapéptido precursor (Ver capítulo 35). Además daña los protoplastos alterando la permeabilidad de la membrana citoplasmática y altera la síntesis de ARN. Sus múltiples mecanismos de acción contribuyen a la baja frecuencia de desarrollo de resistencia. Se une rápida y firmemente a las bacterias y ejerce su efecto bactericida sin un período de inducción, pero solo sobre microorganismos en multiplicación activa.

Farmacocinética y farmacodinamia: la vancomicina se absorbe poco si se administra por vía oral. No se administra por vía intramuscular por el intenso dolor que causa en el sitio de inyección. La vancomicina tiene un gran volumen de distribución, alcanzando buenos niveles en fluidos biológicos como líquido pleural, ascitis y sinovial. Tiene una escasa penetración intracelular. Tiene una penetración variable a nivel del sistema central, aunque mejora cuando las meninges están inflamadas. Sin embargo, no se recomienda como tratamiento único para las meningitis bacterianas. Se puede administrar en forma intratecal en caso de ser necesario. La penetración ósea es similar en ambos compuestos (15% a 20%) pero los niveles de teicoplanina alcanzados en hueso son superiores a los de vancomicina. En las infecciones osteoarticulares que requieran tratamiento prolongado es preferible utilizar teicoplanina debido también a su menor toxicidad. Ambos glicopéptidos se eliminan por vía renal, por lo que debe ajustarse la dosis en el caso de insuficiencia renal.

Efectos colaterales: la infusión rápida de vancomicina puede dar lugar a una reacción caracterizada por eritema y prurito en cuello y parte alta del tronco. Esto puede evitarse administrando la droga por perfusión lenta. La aparición de flebitis es frecuente cuando se administra por vía periférica. La nefrotoxicidad de la vancomicina ha disminuido debido al uso de preparados más purificados y a la monitorización del tratamiento. La vancomicina puede producir trombopenia o neutropenia que desaparece al suspender el tratamiento. La teicoplanina tiene efectos colaterales similares a la vancomicina pero de frecuencia mucho menor.

Indicaciones clínicas: los glicopéptidos deben ser fármacos de uso restringido, reservados para el ámbito hospitalario. Se usarán en caso de sospecha o confirmación de infecciones causadas por los gérmenes multirresistentes antes mencionados.

Aminoglucósidos

Definición: está definida por la presencia de dos o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un anillo aminociclitol. Según los aminoazúcares se clasifican en familias (ver tabla 4). En nuestro país los aminoglucósidos disponibles son: gentamicina, amikacina y estreptomina para uso parenteral. La tobramicina se encuentra disponible en presentación para uso oftalmológico. La espectinomicina no tiene aminoazúcares, y a pesar de ser considerada muchas veces en el grupo, no es un verdadero aminoglucósido. Son altamente polares, policationes solubles en agua y generalmente estables al calor y cambios de pH entre 5 y 8.

Espectro de acción: los aminoglucósidos generalmente son activos frente a los estafilococos, si bien *Staphylococcus aureus* y los estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina también lo suelen ser a los aminoglucósidos. Los enterococos son moderadamente resistentes a la gentamicina y la estreptomina. La combinación con penicilina, ampicilina o un glicopéptido actúa de forma sinérgica, excepto cuando las cepas son altamente resistentes a los aminoglucósidos. Los aminoglucósidos son activos frente a la mayoría de especies de

Tabla 3.

Familia	Miembros
Estreptomicina	Estreptomicina
Kanamicina	Kanamicina Amikacina Tobramicina Dibekacina
Gentamicina	Gentamicina Netilmicina
Neomicina	Neomicina

Enterobacteriaceae y *Pseudomonadaceae*. La gentamicina, la

tobramicina, la amikacina y la netilmicina tienen una actividad similar, con excepciones: la tobramicina es más activa frente a *P. aeruginosa*, la gentamicina lo es frente a especies de *Serratia* y la netilmicina muestra menos actividad frente a *P. aeruginosa*. *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia* suelen ser resistentes a los aminoglucósidos. Los aminoglucósidos son inactivos frente a las bacterias anaerobias.

Mecanismo de acción: los aminoglucósidos se unen de forma irreversible a la subunidad 30S del ribosoma, interfiriendo la lectura correcta del código genético con el consiguiente bloqueo de la síntesis proteica de la bacteria. La incorporación de los aminoglucósidos en el interior de la bacteria, especialmente en los cocos grampositivos, es mayor al coadministrarse con antibióticos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana, como son los betalactámicos y los glicopéptidos. A pesar de los avances en el conocimiento de la forma de actuar de estos antibióticos, el mecanismo último de la muerte de la bacteria (efecto bactericida) se desconoce, ya que no puede explicarse por la simple inhibición de la síntesis de las proteínas. Puede que el prolongado efecto postantibiótico que presentan los aminoglucósidos refuerce su capacidad bactericida.

Farmacocinética y farmacodinamia: la farmacocinética de los aminoglucósidos se caracteriza por su variabilidad entre un paciente y otro. Todos los aminoglucósidos comparten unos aspectos farmacocinéticos similares, excepto en la dosis (la de amikacina es cuatro veces superior a la de gentamicina, tobramicina y netilmicina). Los aminoglucósidos presentan una escasa absorción oral y necesitan administrarse por vía parenteral. En general, los aminoglucósidos se administran por vía intravenosa en perfusión durante 30 minutos. Cuando se emplea la vía intramuscular, la concentración plasmática máxima tarda más tiempo en alcanzarse y depende de la zona de inyección. Los aminoglucósidos en aerosol llegan mínimamente al torrente circulatorio. Los aminoglucósidos se distribuyen en el volumen extracelular. La alteración del mismo, como sucede en caso de insuficiencia cardíaca, ascitis, quemados o insuficiencia renal, obliga a modificar la dosis. La unión de los aminoglucósidos a las proteínas plasmáticas es escasa, por lo que su concentración en los líquidos intersticiales se aproxima a la plasmática. La vida media es de aproximadamente dos horas, pero puede sobrepasar las 24 horas en caso de alteración de la función renal. Los aminoglucósidos son filtrados durante la hemodiálisis, especialmente con los nuevos aparatos, por lo cual se deben administrar después de la sesión de diálisis. Debido a su estructura polar, los aminoglucósidos penetran en pequeña cantidad en el interior de las células, excepto en las del túbulo proximal renal, donde estos antibióticos alcanzan una concentración superior a la plasmática. Los amino-

glucósidos atraviesan escasamente la barrera hematoencefálica. Las concentraciones en las secreciones bronquiales tras su administración parenteral son bajas. La concentración en el humor acuoso es similar a la plasmática, si bien en el humor vítreo es menor, por lo que en el tratamiento de la vitritis por bacilos gramnegativos se recomienda la administración intravítrea del aminoglucósido. Las concentraciones logradas en la bilis y la próstata son inferiores a la plasmática. Las concentraciones alcanzadas en el hueso, el líquido sinovial y el líquido peritoneal son satisfactorias, pero en los líquidos purulentos son bajas, como consecuencia de la acidosis y la anaerobiosis local. Los aminoglucósidos se excretan sin metabolizar fundamentalmente por vía renal (por filtrado glomerular), y en mínimas cantidades por la bilis. Tras la filtración, estos fármacos se reabsorben en pequeña cantidad en el túbulo proximal de la corteza renal, concentrándose en las células tubulares (la gentamicina en mayor medida que la amikacina y la tobramicina). La concentración alcanzada en orina es 25 a 100 veces superior a la plasmática y puede detectarse hasta semanas después de completar el tratamiento. El efecto antibacteriano de los aminoglucósidos depende de la concentración alcanzada, puesto que la capacidad bactericida está en relación con la concentración plasmática, o lo que es lo mismo, a mayor concentración, mayor poder bactericida. En este caso, el tiempo de exposición de la bacteria al antibiótico es poco importante para la muerte del microorganismo. La concentración plasmática máxima óptima necesaria para conseguir una actividad bactericida sobre los microorganismos debe ser al menos diez veces superior a la CIM, si bien otros autores prefieren emplear como parámetro farmacodinámico para explicar la actividad antibacteriana, el cociente del área bajo la curva y la CIM.

El efecto postantibiótico consiste en la capacidad que tienen ciertos antibióticos, como los betalactámicos y los aminoglucósidos, de parar el crecimiento bacteriano después de caer la concentración sérica del antibiótico por debajo de la CIM. El efecto postantibiótico de los aminoglucósidos ocurre tanto para los cocos grampositivos como para los bacilos gramnegativos y depende de los microorganismos, de la concentración y de la duración de la exposición al aminoglucósido. Para los bacilos gramnegativos el efecto postantibiótico oscila entre dos y cuatro horas, siendo más prolongado in vivo que in vitro. Estas dos propiedades farmacodinámicas son las que permiten administrar el aminoglucósido a dosis elevadas e intervalos prolongados sin alterar su eficacia antibacteriana, y constituyen el sustento sobre el que se basa la administración de los aminoglucósidos en una dosis única diaria.

Efectos adversos: los aminoglucósidos pueden causar nefrotoxicidad, ototoxicidad y bloqueo neuromuscular, y en menor medida exantemas cutáneos, fiebre por antibióticos, depresión medular, anemia hemolítica y antagonismo del factor V de la coagulación. La toxicidad renal ocurre en un 5% a 25% de los pacientes tratados con la pauta convencional. Todos los aminoglucósidos inducen nefrotoxicidad; el que más la produce es la neomicina y el que menos la estreptomycin. En algunos estudios la tobramicina y la netilmicina se comportan con menos nefrotoxicidad respecto a la gentamicina, nunca con una diferencia clínicamente significativa. La nefrotoxicidad se debe a la inhibición de las fosfolipasas de los lisosomas del túbulo proximal, lo que ocasiona una fosfolipoidosis con posterior disfunción celular, necrosis y pérdida de las enzimas epiteliales. La nefrotoxicidad aparece a los varios días de tratamiento y consiste en una disminución del filtrado glomerular, cursando como fallo renal no oligúrico leve a moderado y en ocasiones grave. Generalmente es reversible, si bien es la primera causa de morbilidad de los aminoglucósidos, con una prolongación de la estancia hospitalaria y un aumento del coste del tratamiento. Los factores que contribuyen a la nefrotoxicidad son la hipotensión, la duración prolongada del tratamiento, una enfermedad hepática asociada, concentraciones séricas elevadas y administración conjunta de fármacos

nefrotóxicos, como glucopéptidos, diuréticos, amfotericina B y contrastes radiológicos. La ototoxicidad es irreversible y puede afectar al nervio vestibular con alteraciones del equilibrio, síndrome vertiginoso y nistagmo, o al nervio auditivo con hipoacusia. La clínica de la ototoxicidad depende del aminoglucósido empleado: la gentamicina tiende a causar daño vestibular, la amikacina lesión auditiva y la tobramicina afecta a ambas estructuras de forma similar. La ototoxicidad se debe a la lenta eliminación de los aminoglucósidos en el órgano de Corti coclear, puede ser unilateral o bilateral y puede suceder días o semanas después de finalizar el tratamiento. La incidencia de ototoxicidad varía en los diferentes estudios (oscila entre el 3% y el 14%) debido a la dificultad para medirla.

El bloqueo neuromuscular cursa con parálisis flácida, debilidad de la musculatura respiratoria y midriasis. Es una complicación rara, pero supone un riesgo cuando la concentración sérica es muy elevada, como sucede tras la instilación peritoneal o tras la administración intravenosa rápida.

Indicaciones clínicas: los aminoglucósidos son efectivos en el tratamiento de infecciones donde se sospecha la presencia de bacilos gramnegativos aerobios, incluyendo *P. aeruginosa*. En general este grupo de antibióticos se utiliza en combinación con un betalactámico o un glicopéptido ya que estas combinaciones son sinérgicas. Se ha demostrado en pacientes neutropénicos febriles falla terapéutica con los aminoglucósidos en monoterapia, por lo cual se recomienda su uso combinado con betalactámicos o glicopéptidos.

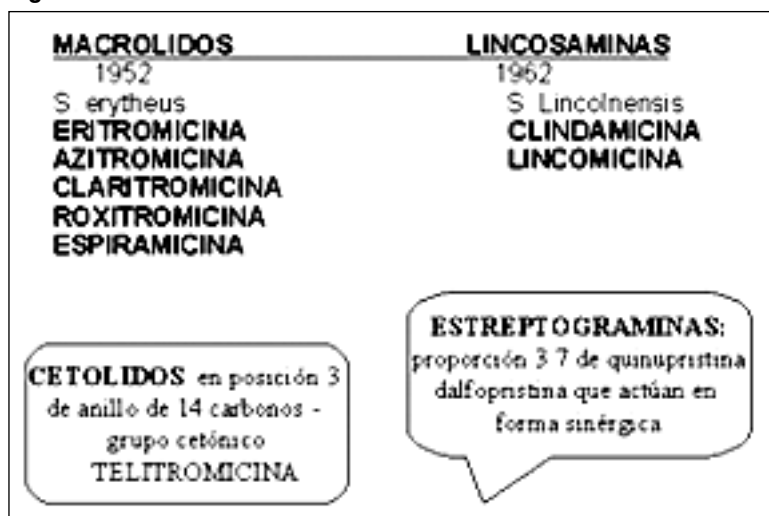
Macrólidos

Definición: los macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), las lincosaminas (lincomicina y clindamicina), los cetólidos y las estreptograminas son antibióticos que comparten un mecanismo de acción similar pero tienen estructura diferente (Ver figura 3).

Nosotros nos centraremos exclusivamente a los macrólidos que son antibióticos semisintéticos derivados de la eritromicina producida por *Streptomyces erythreus*.

Clasificación: los macrólidos se clasifican de acuerdo al número de carbonos: 14 carbonos (eritromicina y claritromicina), 15 carbonos (azitromicina) y 16 carbonos (espiramicina).

Figura 3.



Mecanismo de acción: se unen a la subunidad 50S del ARN ribosómico en forma reversible. La unión se realiza mediante la formación de puentes de hidrógeno entre diferentes radicales hidroxilo del macrólido y determinadas bases del ARNr. Esto provoca un bloqueo en las reacciones de transpeptidación y traslocación.

Farmacocinética y farmacodinamia: el comportamiento farmacocinético es muy parecido entre los diferentes macrólidos. La eritromicina está disponible en preparaciones tópicas, intravenosas y por vía oral. La claritromicina y azitromicina vienen en presentaciones vía oral e intravenosa. La absorción intestinal de eritromicina y azitromicina se ve disminuida en presencia de comida, por lo que su administración debe ser alejada de las mismas. Con excepción de azitromicina, todos se metabolizan en el hígado y sufren un efecto de primer paso que puede disminuir de manera significativa su biodisponibilidad. Los macrólidos con anillo de 14 átomos, pero no los de 15 y 16 átomos, emplean la vía metabólica del sistema enzimático del citocromo P450, cuya actividad inhiben en mayor o menor grado. La vida media y el pico sérico tienden a incrementarse si se administran dosis altas o múltiples, probablemente por saturación del metabolismo hepático. Difunden a través de la membrana debido a su carácter lipofílico y probablemente por la existencia de un transporte activo dependiente del calcio. La concentración en el citoplasma celular es varias veces superior a la sérica. Esto determina que no sean antibióticos adecuados cuando se sospecha una bacteriemia. La mayor parte del antibiótico se acumula en los fagolisosomas debido al carácter ácido de estos organelos. En medio ácido el macrólido se ioniza (protonación), la forma ionizada no difunde a través de la membrana lipídica y queda atrapada en el fagolisoma. La concentración intracelular de azitromicina es particularmente elevada y persistente, en parte debido a que posee dos grupos básicos en lugar de uno, como ocurre con el resto de macrólidos. Además, a diferencia de otros macrólidos en los que la concentración intracelular varía prácticamente de inmediato en relación con las variaciones de concentración extracelular, azitromicina mantiene concentraciones intracelulares elevadas durante más de siete días después de la última dosis, con una concentración sérica simultánea indetectable. Los macrólidos difunden escasamente a través de las meninges, por lo cual no son adecuados para el tratamiento de meningitis. En general pasan a la saliva, a las secreciones bronquiales y a la leche materna, donde alcanzan concentraciones superiores al 50% de la sérica, pero no difunden a los tejidos fetales. Se eliminan por vía biliar en forma de metabolitos y de producto activo. La concentración biliar es superior a la sérica. No son adecuados para infecciones urinarias. Los macrólidos desarrollan una actividad antibacteriana lenta, predominantemente tiempo dependiente y con efecto EPA. La actividad se considera bacteriostática frente a la mayoría de microorganismos. Sin embargo, a concentraciones elevadas, en medio alcalino o frente a determinados microorganismos como *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*, especialmente cuando se hallan en fase de crecimiento logarítmico, pueden comportarse como bactericidas. Las CIM son sensiblemente inferiores a pH alcalino (=8) porque la forma no ionizada difunde mejor a través de la membrana citoplasmática. La adición de suero reduce la CIM (aumenta la actividad) de algunos macrólidos, particularmente la de azitromicina y espiramicina y, en menor grado, la de claritromicina.

Espectro de acción: la eritromicina presenta buena actividad sobre *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Bordetella pertussis* y *Actinomyces*. La claritromicina es más activa que los demás macrólidos, mientras la azitromicina es menos activa sobre bacterias grampositivas. Claritromicina y azitromicina son activas además sobre *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus influenzae*. Los macrólidos tienen buena actividad sobre *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp. y *rickettsias*. Claritromicina y azitromicina tienen actividad sobre *Mycobacterium avium*.

Efectos adversos: los efectos secundarios más frecuentes de los macrólidos, y especialmente de eritromicina, son las molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómitos) debidas a la actividad procinética de la misma eritromicina, y en especial de sus metabolitos formados en el medio ácido del estómago. Se observan con mayor frecuencia en la población menor de 40 años, especialmente cuando el antibiótico se administra por vía intravenosa en perfusión rápida. La tolerancia digestiva del resto de macrólidos es superior a la de eritromicina. La administración de eritromicina a recién nacidos puede producir estenosis hipertrófica del píloro (revierte al retirar la medicación). Se han descrito casos de pancreatitis con el empleo de eritromicina y se ha sugerido una posible relación con la producción de un espasmo del esfínter de Oddi. Eritromicina por vía intravenosa puede producir flebitis. Debe perfundirse a través de una vena de gran calibre, lentamente (en 1 h) y diluída (250 ml de solución salina).

Una complicación rara del uso de eritromicina es la hepatotoxicidad. Se observa en adultos, especialmente en la mujer embarazada y se manifiesta hacia la segunda semana de tratamiento en forma de hepatitis colestásica con fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos y a veces eosinofilia. El cuadro cede al retirar el tratamiento. Puede presentarse con el empleo de cualquier formulación de eritromicina, aunque parece más frecuente con el estolato. Se ha observado ototoxicidad en forma de sordera y acúfenos con el empleo de dosis altas de eritromicina, especialmente en la población anciana o con insuficiencia renal o hepática, o con la administración concomitante de otros fármacos potencialmente ototóxicos. Se han descrito asimismo casos de ototoxicidad con el empleo de dosis altas de claritromicina y de azitromicina en el tratamiento de la infección por *M. avium* en pacientes con SIDA. Eritromicina (especialmente cuando se administra por vía intravenosa) y en menor grado claritromicina, pueden ocasionar un alargamiento del intervalo QT.

Indicaciones clínicas: los macrólidos están indicados en pautas de tratamiento empírico de infecciones respiratorias y de piel y partes blandas adquiridas en la comunidad. En muchas de estas situaciones constituyen el tratamiento de elección como es el caso de la *B. pertussis*, mientras en otros casos constituyen el tratamiento de alternativa en pacientes alérgicos a la penicilina. Las recomendaciones para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad incluyen la claritromicina en el caso de neumonías que no requieren internación, y la asociación de un macrólido a un betalactámico en el caso de neumonías que requieren internación con sospecha de gérmenes atípicos. La claritromicina forma parte de los esquemas terapéuticos de las infecciones por *M. avium* y *Helicobacter pylori*. La azitromicina en monodosis se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la uretritis y cervicitis.

Quinolonas

Definición: se trata de un grupo de antimicrobianos que derivan de una molécula básica formada por una doble estructura de anillo que contiene un residuo N en la posición 1. Diferentes sustituciones, incluyendo la inclusión de residuos de flúor, han derivado desde el ácido nalidíxico hasta las quinolonas fluoradas. Las quinolonas son antibióticos bactericidas y actúan inhibiendo la ADN girasa, enzima que cataliza el superenrollamiento del ADN cromosómico, que asegura una adecuada división celular.

Clasificación y espectro de actividad: al igual que las cefalosporinas, las quinolonas se clasifican en generaciones. Si se leen diferentes libros o artículos se encuentran clasificaciones diferentes. Nosotros adoptaremos la más simple. Las quinolonas de primera generación (ácido nalidíxico y ácido pipemídico) tienen actividad sobre enterobacterias y son inactivas

sobre grampositivos y anaerobios. Alcanzan concentraciones muy bajas en suero, su distribución sistémica es baja y solo se usan para casos de infecciones urinarias bajas por su buena concentración urinaria.

Las de segunda generación (norfloxacina y ciprofloxacina) son llamadas fluoradas, ya que incorporan un átomo de flúor y presentan mucho mayor actividad sobre gramnegativos. La ciprofloxacina es la quinolona con mejor actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa*. Tienen una moderada actividad sobre grampositivos, son activas sobre gérmenes atípicos y no presentan actividad sobre anaerobios. En el caso de norfloxacina, las concentraciones en suero y tejidos son bajas, por lo que no se usa en infecciones sistémicas, siendo una buena opción en el caso de infecciones urinarias no complicadas.

Las de tercera generación (levofloxacina, gatifloxacina) retienen la actividad sobre gramnegativos y mejoran la actividad sobre grampositivos. Es importante su actividad sobre *Streptococcus* y especialmente sobre *S. pneumoniae*. Además tienen una muy buena actividad sobre gérmenes atípicos.

Las de cuarta generación (moxifloxacina, trovafloxacina) retienen actividad sobre gramnegativos y aumentan la actividad sobre grampositivos, especialmente *S. aureus* y *Enterococcus*. Además agregan actividad sobre microorganismos anaerobios.

Mecanismo de acción: las quinolonas interactúan con dos sitios diferentes pero relacionados, dentro de la célula bacteriana: la ADN girasa y la topoisomerasa IV. La primera es más sensible a la acción de las quinolonas en caso de gérmenes gramnegativos, mientras en grampositivos la más sensible es la topoisomerasa IV. Las quinolonas inhiben la síntesis de ADN y a concentraciones altas también la de ARN. Cuando interacciona con la ADN girasa, la inhibición ocurre rápidamente, mientras que cuando interacciona con la topoisomera IV la inhibición ocurre más lentamente. Este efecto es debido a la habilidad de las quinolonas de estabilizar los complejos de ADN y topoisomerasas II.

Farmacocinética y farmacodinamia: las quinolonas son bien absorbidas luego de la administración por vía oral, mostrando una biodisponibilidad muy buena. Las concentraciones séricas alcanzadas con la administración vía oral son similares a las alcanzadas por vía intravenosa. La comida no afecta la absorción. Sin embargo, pueden interactuar con cationes (calcio, aluminio, magnesio, etc.), lo que disminuye significativamente la absorción. Las concentraciones séricas máximas son bajas en el caso del ácido nalidíxico, pipemídico y norfloxacina. La unión a proteínas plasmáticas es baja y la vida media plasmática varía de 1,5 a 16 horas. La ciprofloxacina y quinolonas de tercera y cuarta generaciones se distribuyen ampliamente por el organismo, siendo el volumen de distribución alto, lo que supone que alcanzan concentraciones intracelulares altas. Su concentración en tejido prostático, bilis, pulmón, riñón y neutrófilos es superior a la sérica. La eliminación es mayoritariamente renal en ácido pipemídico y levofloxacina, otras tienen eliminación no renal (moxifloxacina) y otras presentan eliminación por ambas vías (ciprofloxacina y norfloxacina). Las quinolonas exhiben actividad bactericida concentración dependiente. El cociente entre concentración inhibitoria máxima y CIM debe ser mayor a 10 para obtener la mayor eficacia clínica y evitar la aparición de mutantes resistentes. Otro parámetro farmacodinámico utilizado es el área bajo la curva sobre la CIM, que debe ser mayor a 125.

Efectos adversos: los más frecuentes son los gastrointestinales, que incluyen náuseas, anorexia, vómitos y dolor abdominal. Se han reportado en segundo lugar alteraciones a nivel del sistema nervioso central como cefaleas, insomnio y alteraciones del humor. Artropatía y erosiones de los cartílagos en animales jóvenes han determinado su uso restringido en niños.

Sin embargo, se han utilizado en niños con fibrosis quística donde raramente se han observado estos efectos, y cuando se han observado han sido reversibles. Otros efectos son mucho menos frecuentes. No ha sido establecido el uso seguro de las quinolonas durante el embarazo. No deben ser utilizadas durante la lactancia.

Indicaciones clínicas: es importante que al utilizar una quinolona se recuerde que existe una relación inversa entre la concentración de quinolona y la selección de mutantes resistentes, por lo que al usar este tipo de antibióticos no se debería infradosificar para evitar la selección de resistencia.

Infecciones urinarias: se utilizan para el tratamiento de las infecciones urinarias tanto bajas como altas. En las cistitis se utilizan quinolonas de primera generación o norfloxacin. La ciprofloxacina o levofloxacina se reservan para el tratamiento de pielonefritis. Las fluorquinolonas se concentran en tejido prostático, por lo cual son de elección en el tratamiento de las prostatitis.

Enfermedades de transmisión sexual: la ciprofloxacina en monodosis es una opción en el tratamiento de infecciones por *Neisseria gonorrhoeae*, pero no se ha mostrado eficaz en el tratamiento de infecciones por *C. trachomatis*, para las cuales se necesitan tratamientos de siete días.

Enfermedades gastrointestinales: la ciprofloxacina tiene buena actividad sobre patógenos causantes de gastroenteritis (*Salmonella*, *Shigella* y otros), y en aquella minoría de casos que requiere tratamiento se ha mostrado eficaz.

Infecciones óseas: las fluorquinolonas constituyen una opción válida en el tratamiento de las osteomielitis crónicas por su buena penetración ósea. En las causadas por *S. aureus* o *P. aeruginosa* puede aparecer resistencia intratratamiento, lo que lleva a la persistencia de la infección.

Infecciones respiratorias: las quinolonas de tercera y cuarta generaciones son las que tienen buena actividad sobre *S. pneumoniae* y otros patógenos respiratorios de origen comunitario. Sin embargo, en nuestro país su uso se desaconseja, ya que existen otras opciones antes de recurrir a estos fármacos caros y con un espectro tan amplio.

Bibliografía

- Yao J, Moellering R. Antibacterial Agents en Manual of Clinical Microbiology. Patrick Murray y col. 1999. American Society for Microbiology.
- Capítulos de antimicrobianos. En: Mandel, Douglas, Bennet, editors. Principles and Practice of Infectious diseases.—.—;WB Saunders;2000.p—.
- Oliphant C, Green G. Quinolones: a comprehensive review. American Family Physician. 2002; 65: 455-64.
- Hooper D. Mechanisms of actino of antimicrobials: focus on fluorquinolones. Clin Infect Dis. 2001; 32 (Suppl 1): S9-S15.
- Lundstrom TS and Sobel JD. Antibiotics for Gram positive Bacterial Infections. Infect Dis Clinics of North Amer. 2000;14:—.
- Pigrau C. Oxazolidinonas y glucopéptidos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21: 157-65.
- Mensa J, Garcia E, Vila J. Macrólidos, estólidos y estreptograminas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21: 200-8.

