

# PRINCIPALES GRUPOS DE ANTIBIÓTICOS

I. Bado, N. Cordeiro, V. García, L. Robino, 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, fue el que dio inicio a la edad de oro de la antibioticoterapia, nos referimos al descubrimiento de la penicilina y su posterior desarrollo. Ésta 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 fisiología, metabolismo y genética bacteriana, así como los recursos disponibles sobre modelación e interacción de moléculas 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 capacidad de sortear 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, colaborando con el sistema inmunológico en la eliminación de los mismos.

Existen distintos tipos de clasificaciones para agrupar a estas moléculas:

### DE ACUERDO A LA INTERACCIÓN GERMEN-ANTIBIÓTICO

estos fármacos pueden dividirse en:

- **bactericidas:** su acción es letal, llevando a la lisis bacteriana;
- **bacteriostáticos:** a las concentraciones que alcanzan en el suero o tejidos impiden el desarrollo y multiplicación bacteriana, pero sin llegar a destruirlas.

### SEGÚN EL ESPECTRO DE ACCIÓN EN:

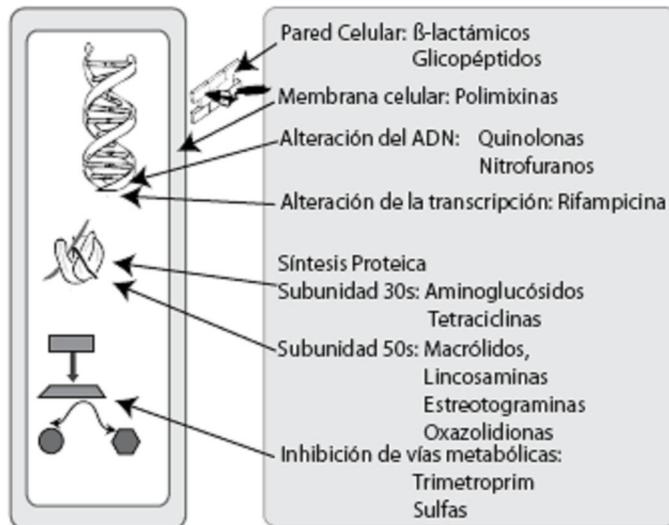
- antibióticos de espectro amplio, como aquellos antibióticos que son activos sobre un amplio número de especies y géneros diferentes (aminoglucósidos y carbapenemes);

- antibióticos de espectro reducido, antibióticos solo activos sobre un grupo reducido de especies (penicilinas).

## 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 34.1). Se dividen en inhibidores de la formación de la pared bacteriana, inhibidores de la síntesis proteica, inhibidores de la duplicación del DNA, inhibidores de la membrana citoplasmática, e inhibidores de vías metabólicas. Este es el esquema que se utilizará en este capítulo.

Figura 34.1. Sitio de acción de los antimicrobianos



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 34.2).

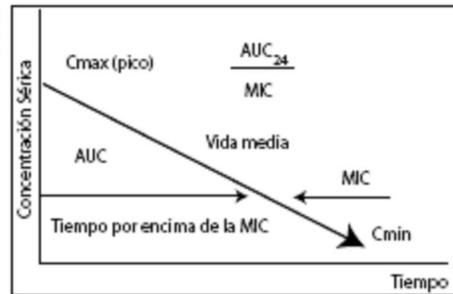
## CLASIFICACIÓN SEGÚN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

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 dependiente 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 (como aminoglucósidos y quinolonas) 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 34.2).

Figura 34.2. Parámetros farmacodinámicos AUC-área bajo la curva, MIC-concentración inhibitoria mínima.



## ANTIBIÓTICOS QUE ACTÚAN INHIBIENDO LA PARED BACTERIANA.

### 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 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 Gram negativos; 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 Gram positivas, Gram negativas 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 del hongo *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 34.1): penicilinas naturales (G y V), penicilinas resistentes a las penicilinasas estafilocócicas (oxacilina, meticilina, dicloxacilina), aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina), carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina), ureidopenicilinas (piperacilina).

Tabla 34.1.

	Vías de utilización	Espectro antimicrobiano
<b>Penicilinas naturales</b>		<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Penicilina G	IM IV	<i>Streptococcus beta hemolíticos</i> <i>Streptococcus bovis</i>
Penicilina V	VO	<i>Streptococcus grupo viridans</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Clostridium spp</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Actinomyces</i>
<b>Aminopenicilinas</b>		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 spp</i> <i>E. coli</i> no productor de beta lactamasas <i>Protus mirabilis</i>
<b>Penicilinas antiestafilocócicas</b>		<i>Staphylococcus spp</i> metilino sensibles
Cloxacilina	VO	
Oxacilina	VO, IM, IV	
Dicloxacilina	VO	
<b>Carboxipenicilinas</b>		Más activas contra la hidrólisis por beta lactamasas producidas por enterobacterias y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Ticarcilina	IM, IV	
<b>Ureidopenicilinas</b>		
Piperacilina	IM, IV	

El espectro antimicrobiano de la penicilina G abarca cocos Gram positivos, cocos Gram negativos (*Neisseria meningitidis*) y bacilos Gram positivos, tanto facultativos como anaerobios, así como espiroquetas y algunos bacilos Gram negativos 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 Gram negativas, como las aminopenicilinas y las penicilinas antiestafilocócicas. Las penicilinas antipseudomonas (carboxipenicilinas y ureidopenicilinas) son estables frente a las betalactamasas cromosómicas propias de *Pseudomonas*, pero no ante la presencia de betalactamasas plasmídicas (ver tabla 34.2).

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 manteniendo el efecto terapéutico hasta por 28 días. 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, líquido cefalorraquídeo (LCR) y próstata es pobre en ausencia de inflamación. En sangre los betalactámicos circulan como moléculas 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 intracelular es escasa, no alcanzando casi nunca concentraciones mayores del 25% al 50% de las concentraciones plasmáticas. La excreción es renal, y puede ser bloqueada con la administración de probenecid, lo que prolonga la vida media sérica.

### **Cefalosporinas**

Son productos de origen natural derivados de productos de la fermentación del hongo *Cephalosporium acremonium*. Contienen un núcleo constituido por ácido 7-aminocefalosporánico formado por un anillo betalactámico, unido a un anillo de dihidrotiazina.

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.

Las cefalosporinas de primera generación son muy activas frente a los cocos Gram positivos; en líneas generales, las sucesivas generaciones han perdido parte de esa actividad, en beneficio de una mayor actividad frente a bacilos Gram negativos, con algunas excepciones. Todas las cefalosporinas son inactivas frente a enterococos, estafilococos resistentes a la meticilina y *Listeria monocytogenes* (ver tabla 34.2).

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 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.

Tabla 34.2.

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

### **Monobactámicos**

Aztreonam, el único monobactámico disponible para uso clínico, posee una excelente actividad sobre bacterias Gram negativas aerobias y facultativas. Por el contrario, carece de actividad frente a Gram positivos 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 nuevos son meropenem y ertapenem. Su actividad bactericida se extiende a cocos Gram positivos incluyendo *Staphylococcus* spp. sensibles a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos. 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 anaeróbica, 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.

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 (Gram negativos) o mediante un pentapéptido (Gram positivos). 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.

## 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. En este sentido, se ha reportado evidencia en favor de la administración de betalactámicos por infusión continua en caso de infecciones graves.

Estos parámetros indican que alargar los intervalos entre dosis puede llevar a fracasos terapéuticos, lo cual no implica que no se puedan utilizar algunas drogas de vida media larga (como ceftriaxona) cada 24hs.

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 Gram positivos como sobre Gram negativos.

### **Betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas**

Los llamados inhibidores de betalactamasas son moléculas que contienen en su estructura un anillo betalactámico. A las concentraciones alcanzadas en el plasma, 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. A estos compuestos, se los conoce como inhibidores suicidas, ya que inactivan la enzima por unión relativamente irreversible a la misma. 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 betalactamasa 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 (ver capítulo Mecanismos de Resistencia).

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

### **EFFECTOS 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 a nivel local, dependiendo de la vía de administración sobre el aparato digestivo, músculo o vena, 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 cruzada entre los betalactámicos, particularmente entre las penicilinas con carbapenemes y cefalosporinas suele ser baja (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, inhibiendo además 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 si el germen es meticilino sensible. En el caso de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) de perfil comunitario (donde todos los betalactámicos están contraindicados), deberá recurrirse a alternativas como clindamicina o trimetoprim-sulfametoxazol (ver más adelante).

**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 betalactamasas. 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 a 2 µg/ml para penicilina o menor a 4 µg/ml para ampicilina, 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 origen comunitario. Para meningitis producidas por neumococos con sensibilidad disminuida 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 amoxicilina-ácido clavulánico o ampicilina-sulbactam es una buena opción para el tratamiento de infecciones urinarias bajas no complicadas; los betalactámicos son los fármacos de primera línea para pacientes embarazadas. También se puede usar cefalosporinas de segunda y tercera generación para el tratamiento empírico de los casos de pielonefritis.

**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 eran el tratamiento de elección en la osteomielitis estafilocócica. El surgimiento endémico de las cepas de *S. aureus* meticilino resistente de perfil comunitario, obliga a elegir otras alternativas como puede ser clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol o fluoroquinolonas con actividad antiestafilocócica como ser moxifloxacina o trovafloxacina.

## **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 Gram positivas), que se obtiene de *Streptomyces orientalis*. Fue introducida en 1956 pero debido a su toxicidad fue relegada. Hoy en día es una opción terapéutica importante contra *S. aureus* meticilinoresistente de perfil hospitalario (SAMR), *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 *C. difficile*.

### **MECANISMO DE ACCIÓN**

Los glicopéptidos inhiben la última etapa de síntesis y ensamblado del peptidoglicano de la pared celular, mediante la formación de un complejo con la porción D-alanina-Dalanina del pentapéptido precursor (ver capítulo Mecanismos de Resistencia). Además daña los protoplastos alterando la permeabilidad de la membrana citoplasmática, y altera la síntesis de RNA. 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 administra por vía intravenosa, ya que 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 y sinovial. Tiene una escasa penetración intracelular, y una penetración variable a nivel del sistema nervioso 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.

## ANTIBIÓTICOS QUE ACTÚAN INHIBIENDO LA SÍNTESIS PROTEICA

### Aminoglucósidos

#### DEFINICIÓN

Se caracterizan 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 34.3) En nuestro país los aminoglucósidos disponibles son: gentamicina, amikacina y estreptomina para uso parenteral. La tobramicina se encuentra disponible en presentación tópica 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.

Tabla 34.3.

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

#### 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. Son activos frente a la mayoría de especies de *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonadaceae*. La gentamicina, la tobramicina, la amikacina y la netilmicina tienen una actividad similar, con las siguientes 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 *S. maltophilia* suelen ser resistentes a los aminoglucósidos. Son inactivos frente a las bacterias anaerobias.

Los aminoglucósidos entran a la célula bacteriana por un mecanismo complejo que implica la adherencia a moléculas de carga negativa, como residuos del lipopolisacárido (LPS), cabezas polares de fosfolípidos y proteínas aniónicas de membrana externa. Luego de esta adherencia, por re-arreglo del LPS se produce la entrada al espacio periplásmico del agente. Al llegar a la membrana citoplásmica se produce el ingreso al citoplasma, por un sistema de transporte acoplado al gradiente protónico. Dicho gradiente depende de la actividad de las cadenas respiratorias aerobias, lo cual explica la inactividad de estos agentes frente a anaerobios. A su vez, la actividad antibacteriana se ve disminuida en pH ácido (como ocurre en anaerobiosis).

## MECANISMO DE ACCIÓN

Los aminoglucósidos se unen de forma irreversible a la subunidad 30S del ribosoma, interfiriendo con 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 Gram positivos, es mayor al administrarse 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, su efecto bactericida no puede explicarse por inhibición de la síntesis proteica, dado que antibióticos que comparten dicho mecanismo de acción como los macrólidos solo son bacteriostáticos. Se alcanzan elevadas concentraciones de aminoglucósidos en el interior bacteriano, planteándose que esto se debería a la habilidad de estos compuestos de cerrar los canales voltaje-dependientes, atrapando a la droga en el interior. Esto traería como consecuencia la producción de proteínas anormales, alteraciones en la integridad de la membrana celular, con pérdida subsecuente de iones y alteraciones en la replicación del DNA.

La sumatoria de estos efectos explicaría la acción bacteriana de estos antibióticos. 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, 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.

Se distribuyen en el volumen extracelular, por lo que 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. Estos fármacos 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. Por otro lado atraviesan escasamente la barrera hematoencefálica, y las concentraciones en las secreciones bronquiales tras su administración parenteral también 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 Gram negativos 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 de los aminoglucósidos ocurre tanto para los cocos Gram positivos como para los bacilos Gram negativos y depende de los microorganismos, de la concentración y de la duración de la exposición al aminoglucósido. Para los bacilos Gram negativos 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, lo cual constituyen el sustento sobre el que se basa la administración de los aminoglucósidos en una dosis única diaria.

## EFFECTOS 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 estreptomina. La nefrotoxicidad se debe a la inhibición de las fosfolipasas de los lisosomas del túbulo proximal, lo que ocasiona una fosfolipidosis 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 con 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 glicopéptidos, diuréticos, anfotericina 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 Gram negativos 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. Nos centraremos exclusivamente en los macrólidos que son antibióticos semisintéticos, derivados de la eritromicina producida por *Streptomyces erytreus*. Éstos se clasifican de acuerdo al número de carbonos: 14 carbonos (eritromicina y claritromicina), 15 carbonos (azitromicina) y 16 carbonos (espiramicina).

### MECANISMO DE ACCIÓN

Se unen a la subunidad 50S del RNA ribosómico (rRNA) en forma reversible. La unión se realiza mediante la formación de puentes de hidrógeno entre diferentes radicales hidroxilo del macrólido y determinadas bases del rRNA. Esto provoca un bloqueo en las reacciones de transpeptidación y traslocación del ribosoma bacteriano.

### 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 fagolisosoma. 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 los 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, la 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. La concentración biliar es superior a la sérica. Se eliminan por vía biliar en forma de metabolitos y de producto activo. Al no ser eliminados por vía renal 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, y 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*, *S. aureus*, *Corynebacterium* spp., *L. monocytogenes*, *Bordetella pertussis* y *Actinomyces*. La claritromicina es más activa que los demás macrólidos, mientras la azitromicina es menos activa sobre bacterias Gram positivas. Claritromicina y azitromicina son activas además sobre *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae* y *Mycobacterium avium*. Los macrólidos tienen buena actividad sobre *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp. y rickettsias.

#### EFFECTOS 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 los 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 diluida en 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 acufenos 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 Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (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 (en pacientes menores de 55 años no fumadores y sin comorbilidad), 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.

### Lincosaminas

La clindamicina pertenece junto a la lincomicina, al grupo de las lincosaminas. La primera es un derivado sintético de la segunda, con mayor actividad, absorción gastrointestinal y espectro, por lo que tiene mayor uso en la práctica clínica.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Actúa inhibiendo la síntesis proteica bacteriana al unirse a la subunidad 50S, impidiendo la iniciación de la cadena peptídica. El sitio de unión al ribosoma es el mismo que para los macrólidos y cloranfenicol, inhibiendo sus acciones por competencia. Por lo tanto estos agentes son antagónicos y no deben ser usados a la vez.

Se ha demostrado *in vitro* que inhiben la producción de toxinas asociadas al síndrome de shock tóxico y previenen la producción de *biofilms*.

### ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

La clindamicina es activa contra casi todos los anaerobios, muchos de los cocos Gram positivos y algunos protozoarios. Dentro de los anaerobios muestra actividad contra *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Bacteroides* y *Clostridium* (exceptuando *C. difficile* y un notable porcentaje de algunas especies de *Clostridium* no *perfringens*). Se han aislado cepas resistentes de *Bacteroides fragilis*. Dentro de los aerobios muestra actividad contra *Streptococcus*, sin embargo todos los *Enterococcus* son resistentes. Además es activa frente a *S. aureus* (tanto meticilinosensible como en proporción variable con los meticilinoresistentes de perfil comunitario) y *Staphylococcus epidermidis*. Los bacilos Gram negativos aerobios son resistentes a la acción de la clindamicina, a excepción de *Campylobacter fetus* y algunas cepas de *Haemophilus influenzae*. También presenta alguna actividad contra *Pneumocystis jiroveci*, *Leptospira* spp. y *Chlamydomphila* spp.

### FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

La clindamicina se absorbe un 90% por vía digestiva. Su volumen de distribución es amplio, alcanzando concentraciones clínicamente útiles en muchos tejidos y fluidos corporales, como hueso, líquido sinovial, pleura y peritoneo. Atraviesa con facilidad la

barrera placentaria, pero no atraviesa la barrera hematoencefálica, aun con las meninges inflamadas.

Es metabolizada en el hígado, y sus metabolitos se eliminan por vía biliar y en menor grado por vía renal. La clindamicina presenta circulación enterohepática, permaneciendo el fármaco en heces por un tiempo prolongado. Por este motivo, los cambios de la flora intestinal pueden persistir dos semanas después que se interrumpe la medicación, lo que se asocia con colitis por *C. difficile*. Se debe ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepatocítica.

La clindamicina ejerce un efecto postantibiótico duradero, contra algunas bacterias susceptibles, quizá por la persistencia del fármaco en el sitio de unión ribosómica.

#### EFFECTOS ADVERSOS

Las más comunes son diarrea (hasta en un 20% de los casos) y manifestaciones de hipersensibilidad. Su principal efecto adverso es la colitis pseudomembranosa producida por *C. difficile*, que puede ser mortal. Otros efectos secundarios son anorexia, vómitos, flatulencia, distensión abdominal y en raras ocasiones aumento del nivel de transaminasas. No se recomienda su uso en la embarazada.

#### INDICACIONES CLÍNICAS

La clindamicina se utiliza en caso de infecciones por gérmenes anaerobios donde puedan estar involucrados *B. fragilis* u otros anaerobios resistentes a penicilina. Se presenta como tratamiento útil para infecciones de origen dentario, supuración pulmonar (bronquiectasias y abscesos pulmonares), e infecciones intraabdominales en combinación con antibióticos contra bacilos Gram negativos. Dada la emergencia de *S. aureus* meticilino resistente de perfil comunitario (SAMR.com) en nuestro país, la clindamicina es una buena opción para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas, cubriendo también a *S. pyogenes* (germen frecuente en estos procesos). La combinación de penicilina y clindamicina, puede ser superior a la monoterapia en infecciones por *Clostridium perfringens*. Para el caso de infecciones graves por *Streptococcus* beta-hemolítico (fascitis necrotizante, shock tóxico) se recomienda su uso asociada o no a penicilina, dado que al inhibir la síntesis proteica, disminuiría más rápidamente la producción de toxinas que se encuentran involucradas en estos procesos. Las osteomielitis producidas por SAMR.com pueden ser tratadas con clindamicina. También se utiliza en el tratamiento de infecciones del tracto genital femenino como, enfermedad inflamatoria pélvica, absceso tuboovárico, aborto séptico, entre otros.

#### **Estreptograminas**

Es un grupo de antibióticos formados por dos componentes: estreptogramina A y estreptogramina B. Un antibiótico a destacar de éste grupo es el Quinupristin-dalfopristin (Q-D). Quinupristin es el componente estreptogramina B y dalfopristin es el componente A.

#### MECANISMO DE ACCIÓN

Ejercen su actividad a nivel del ribosoma bacteriano, donde el componente A se une al peptidil tRNA y bloquea la unión de nuevos aminoácidos, y el componente B impide la elongación de la cadena peptídica.

El componente A aumenta la afinidad del componente B por la subunidad 50S ribosomal, siendo la combinación de A+B bactericida.

#### ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

La combinación es activa frente a la gran mayoría de gérmenes Gram positivos (menos *Enterococcus faecalis*) y algunos Gram negativos (*H. influenzae*, *Neisseria* spp., *M. catarrhalis*).

No presenta actividad frente a enterobacterias, *Pseudomonas* y *Acinetobacter* spp. Cubriría algunos microorganismos anaerobios (*Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*).

#### FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Quinupristin-dalfopristin presenta efecto postantibiótico, en particular en organismos Gram positivos. Ambos componentes presentan una vida media muy corta (menos de 1 hora). La metabolización ocurre a nivel hepático, con la producción de metabolitos con actividad antimicrobiana. La eliminación es por las heces, y solo parcialmente en orina. Presenta un amplio volumen de distribución, pero no alcanza niveles terapéuticos en LCR y no atraviesa la placenta. Un 90% del antibiótico se une a proteínas plasmáticas. Se concentra bien en hígado y riñones. A nivel hepático, inhibe el sistema enzimático de la citocromo P-450, incrementando de este modo el nivel sanguíneo de otras drogas que son metabolizadas por este sistema.

El Q-D se encuentra en una proporción 30:70, lo cual es adecuado para su administración intravenosa.

#### EFFECTOS ADVERSOS

Para evitar la irritación en el sitio de inyección (que ocurre en un 30% de los casos) debe administrarse diluido en suero glucosado al 5% y en infusión lenta. La administración de Q-D puede producir artromialgias. Otros efectos secundarios son náuseas, vómito, diarrea, erupción cutánea, prurito, cefalea y astenia.

#### INDICACIONES CLÍNICAS

Se utiliza en el tratamiento de infecciones por *E. faecium* resistente a vancomicina. También en infecciones de piel y tejidos blandos por *S. pyogenes* o *S. aureus* resistentes a metilicina. Es eficaz en el tratamiento de neumonía nosocomial por *S. aureus*.

### **Oxazolidinonas**

Es una clase de antibióticos enteramente sintéticos, en la cual el linezolid es el único disponible para uso clínico en humanos.

#### MECANISMO DE ACCIÓN

Linezolid es un antibiótico bacteriostático. Inhibe los primeros pasos de la síntesis proteica mediante la unión a la subunidad ribosomal 50S en la zona de contacto con la subunidad 30S, impidiendo de este modo la formación del complejo de iniciación 70S.

#### ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Es activo contra la mayoría de los Gram positivos de importancia clínica como *S. aureus*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*. Presenta actividad contra algunos anaerobios (*B. fragilis*, *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp.) y algunas micobacterias. Es prácticamente inefectivo frente a gérmenes Gram negativos (a excepción de *N. meningitidis* y *H. influenzae*).

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

La forma de administración puede ser oral o intravenosa. Presenta una rápida absorción, con una biodisponibilidad cercana al 100%. El linezolid se metaboliza por oxidación a nivel hepático sin interactuar con la enzima citocromo P450. La unión a proteínas es del 31%. Presenta eliminación por vía urinaria (85%) y fecal (25%).

## EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más frecuentes son a nivel digestivo causando diarrea, náuseas y vómitos. A nivel hematológico pueden producir mielosupresión, lo que se observa en tratamientos mayores a dos semanas, siendo reversible con la supresión de la administración del fármaco.

## INDICACIONES CLÍNICAS

Es útil para el tratamiento de infecciones por Gram positivos. Es un recurso importante para infecciones por *S. aureus* meticilino resistente y *Enterococcus* resistentes a la vancomicina.

## ANTIBIÓTICOS QUE INHIBEN LA REPLICACIÓN DEL DNA

### 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 adición de residuos de flúor, han derivado desde el ácido nalidíxico hasta las quinolonas fluoradas. Las quinolonas son antibióticos bactericidas y actúan inhibiendo las topoisomerasas, enzimas que catalizan el superenrollamiento del DNA cromosómico y que aseguran una adecuada división celular.

#### CLASIFICACIÓN Y ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Al igual que las cefalosporinas, las quinolonas pueden clasificarse en generaciones. Las quinolonas de primera generación (ácido nalidíxico y ácido pipemídico) tienen actividad sobre enterobacterias y son inactivas sobre Gram positivos y anaerobios. Alcanzan concentraciones muy bajas en suero, su distribución sistémica es baja y solo se usan para casos de infecciones del tracto urinario bajo por su buena concentración en orina.

Las de segunda generación (norfloxacina y ciprofloxacina) son llamadas fluoradas ya que incorporan un átomo de flúor, y presentan mayor actividad sobre Gram negativos.

La ciprofloxacina es la quinolona con mejor actividad sobre *P. aeruginosa*. Tienen una moderada actividad sobre Gram positivos, 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 de tracto urinario no complicadas.

Las de tercera generación (levofloxacina, gatifloxacina) retienen la actividad sobre Gram negativos y mejoran la actividad sobre Gram positivos. 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 Gram negativos y aumentan la actividad sobre Gram positivos, 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 DNA girasa y la topoisomerasa IV. La primera es más sensible a la acción de las quinolonas en caso de gérmenes Gram negativos, mientras que en Gram positivos la más sensible es la topoisomerasa IV. Estos antibióticos se unen al complejo girasa-DNA, una vez que la girasa ya ha cortado al DNA para introducir, un supergiro negativo. El resultado neto es la pérdida del superenrollamiento negativo (forma fundamental de empaquetamiento del DNA bacteriano) lo que ocasiona lisis celular. Las quinolonas inhiben la síntesis de DNA y a concentraciones altas también la de RNA. Cuando interacciona con la DNA girasa, la inhibición ocurre rápidamente, mientras que cuando interacciona con la topoisomerasa IV la inhibición es mas lenta. Este efecto es debido a la mayor afinidad de las quinolonas con los complejos DNA-topoisomerasa 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 norfloxacin.

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 implica 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 para el ácido pipemídico y levofloxacina, otras tienen eliminación no renal (moxifloxacina) y otras presentan eliminación por ambas vías (ciprofloxacina y norfloxacin). Las quinolonas exhiben actividad bactericida concentración dependiente.

El cociente entre concentración plasmática 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.

## EFFECTOS 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 y no deben ser utilizadas durante la lactancia.

## INDICACIONES CLÍNICAS

Es importante tener presente que al utilizar quinolonas se recuerde que existe una relación inversa entre la concentración de la quinolona y la selección de mutantes resistentes, por lo que al usar este tipo de antibióticos no se debería subdosificar para evitar la selección de resistencia.

**Infecciones del tracto urinario.** Se utilizan para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario tanto bajo como alto. En las cistitis se utilizan quinolonas de primera generación o norfloxacin. La ciprofloxacina o levofloxacina se reservan para el

tratamiento de pielonefritis. Las fluoroquinolonas 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 *N. gonorrhoeae*, pero no se ha mostrado eficaz en el tratamiento de infecciones por *Chlamydia 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 fluoroquinolonas 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.

## ANTIBIÓTICOS QUE ACTÚAN INHIBIENDO LA SÍNTESIS DE ÁCIDO FÓLICO

### Sulfonamidas

Las sulfonamidas fueron las primeras drogas eficaces empleadas para el tratamiento sistémico de infecciones bacterianas.

Debido a la aparición de resistencia bacteriana y al descubrimiento de fármacos más activos y menos tóxicos, su uso se limitó durante un tiempo. Sin embargo actualmente, con la recuperación de la sensibilidad de algunas bacterias y la aparición de la combinación de trimetoprim y sulfonamidas que actúan de manera sinérgica, estos antibióticos han vuelto a ser usados.

### ESTRUCTURA

El compuesto base de las sulfonamidas es la sulfanilamida, cuya estructura es similar al ácido paraminobenzoico (PABA), factor requerido para la síntesis del ácido fólico.

El grupo amino libre en posición 4 se relaciona con su actividad. Las sustituciones a nivel del radical sulfonilo modifican las características farmacocinéticas e incrementa la actividad por mayor inhibición del PABA, como se observa con la sulfadiazina, sulfisoxazol, y sulfametoxazol. Las sustituciones en el grupo amino en posición 4 dan compuestos de menor absorción intestinal.

Se han desarrollado múltiples compuestos de las sulfonamidas, la mayoría con poca aplicación al día de hoy. Se pueden clasificar en tres grupos de acuerdo a la rapidez de absorción y eliminación: los que se absorben (por ejemplo sulfametoxazol); sulfonamidas con acción tópica (sulfacetamida, mafenida y sulfadiazina argéntica) y aquellas de acción prolongada como la sulfadoxina.

Todas tienen el mismo mecanismo de acción, y sus diferencias son generalmente farmacocinéticas.

### ESPECTRO DE ACCIÓN

*In vitro* ejercen actividad inhibitoria frente a un gran número de bacterias Gram positivas y Gram negativas, y también *Actinomyces*, *Plasmodium*, *Nocardia*, *S. maltophilia*, *Toxoplasma* y *P. jiroveci*.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Son antibióticos bacteriostáticos que actúan alterando la síntesis del ácido fólico, lo cual repercute sobre la síntesis nucleotídica, con la consiguiente inhibición del crecimiento bacteriano. Por ser bacteriostáticos requieren de un sistema inmunológico indemne para erradicar la infección.

Son inhibidores competitivos de la enzima dihidropteroato sintasa, encargada de la condensación del PABA y la pteridina para la formación del ácido fólico. El ácido fólico actúa como coenzima en la transferencia de grupos metilos a las bases purínicas y pirimidínicas para la síntesis del DNA y RNA.

Los microorganismos sensibles son aquellos que deben sintetizar su propio ácido fólico, o son impermeables al ácido fólico de los líquidos circundantes. Los microorganismos resistentes son aquellos que son permeables al ácido fólico, o al igual que las células del hombre requieren ácido fólico preformado para su normal desarrollo.

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Se administran habitualmente por vía oral. Tienen una buena y rápida absorción gastrointestinal (70-100%), excepto las sulfas de acción tópica, apareciendo en orina a los 30 minutos. También existen formas tópicas como la sulfadiazina de plata que se utiliza en los pacientes quemados, con el inconveniente de tener una buena absorción percutánea.

Tienen una buena distribución en la mayoría de los tejidos con penetración en líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial, pleural, y peritoneal, con concentraciones el 80% con respecto al plasma. Atraviesan la placenta y llegan a la circulación fetal, pudiendo producir efectos tóxicos en el feto. Presentan metabolización hepática por acetilación y glucuronidación. Los productos de la acetilación carecen de actividad antibacteriana, pero conservan su toxicidad. Su excreción es renal, ya sea como fármaco intacto o como producto metabólico.

## EFECTOS ADVERSOS

Presentan una amplia gama de efectos adversos, con una incidencia global del 5%. A nivel renal pueden producir cristaluria y depósitos tubulares de cristales de sulfonamida, sobre todo en pacientes con diuresis reducida, insuficiencia renal, pH urinario bajo o con las sulfas de preparaciones primitivas menos solubles. Pueden producir necrosis tubular y nefritis intersticial.

A nivel hematopoyético pueden producir anemia hemolítica aguda; y menos frecuentemente leucopenia, trombocitopenia o anemia aplásica. Ocurre eosinofilia frecuentemente que disminuye rápidamente al retirar el fármaco. También presentan reacciones de hipersensibilidad variadas.

La administración de sulfas a neonatos o a embarazadas en el último mes, puede provocar aumento de la bilirrubina no conjugada en el recién nacido, o en el feto, debido a que estas drogas desplazan a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas. Las sulfas se unen a las proteínas plasmáticas en los mismos sitios donde lo hace la bilirrubina; en el neonato la bilirrubina libre, puede depositarse en los núcleos grises cerebrales provocando ictericia nuclear o *kernicterus*, una encefalopatía tóxica.

## **Trimetoprim-sulfametoxazol**

Trimetoprim es una 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibenzil) pirimidina. A pesar de tener actividad antimicrobiana propia, esta droga fue sintetizada como un inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) con la finalidad de potenciar la actividad de las sulfonamidas.

La DHFR bacteriana actúa en un paso posterior a la de la dihidropteroato sintasa (blanco de unión de las sulfonamidas) en la síntesis del ácido fólico.

El bloqueo secuencial a nivel de la vía de síntesis del ácido fólico explica la sinergia entre el trimetoprim y las sulfas. La combinación más utilizada es la de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX).

#### ESPECTRO DE ACCIÓN

El TMP-SMX es activo contra algunas cepas de cocos Gram positivos, bacilos Gram positivos, bacilos Gram negativos, cocobacilos Gram negativos y algunos otros como *C. trachomatis*, *Nocardia* y *Pneumocystis jiroveci*. No cubre a los anaerobios, las micobacterias y el *Treponema pallidum*.

#### FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El TMP-SMX se absorbe de forma rápida y completa (95%) a nivel del tracto gastrointestinal (el TMP en 2 horas y el SMX en 4 horas). Para obtener el máximo efecto sinérgico la relación en las concentraciones séricas pico debe ser de 20:1 de SMX a TMP, lo cual se logra al utilizar dosis en una relación de 5:1. El 45% del TMP y el 70% del SMX se unen a proteínas. La vida media plasmática para el TMP es de 6 a 17 horas y 9 horas para el SMX. El TMP al ser más lipofílico que el SMX, alcanza concentraciones más altas en varios tejidos y fluidos corporales. Ambos compuestos se distribuyen ampliamente en diferentes tejidos y secreciones. También atraviesan la placenta y se excretan por la leche materna. Estos compuestos se eliminan como metabolitos inactivos o sin modificación en un 80% por vía renal y 20% por vía hepática. Se necesita ajustar la dosis si está comprometida la función renal.

#### EFECTOS ADVERSOS

**Gastrointestinales.** Puede producir anorexia, náuseas, vómitos y diarrea en un 10% de los pacientes.

**Reacciones de Hipersensibilidad.** Principalmente en la forma de *rash* o fiebre; ocurre en el 3 al 5% de los pacientes. Las reacciones de hipersensibilidad son más frecuentes en los pacientes con Virus de la Inmunodeficiencia Humana (V.I.H.).

**Otros.** Hipercalemia, meningitis aséptica y meningoencefalitis, eritema multiforme, síndrome de Steven Johnson, anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia, hemólisis, necrosis hepática fulminante, hepatitis y nefritis intersticial.

#### INDICACIONES CLÍNICAS

Pueden utilizarse en el tratamiento de las infecciones del tracto genitourinario como en infecciones urinarias no complicadas, prostatitis, epididimitis y orquitis. Es necesario conocer la resistencia local, siendo en algunas series la resistencia de *Escherichia coli* mayor al 15%.

La combinación del TMP-SMX, es de primera elección en las neumonías graves causadas por *P. jiroveci*, en pacientes inmunodeprimidos. Se puede utilizar en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de las bronquitis crónicas, así como en las neumonías adquiridas en la comunidad (en nuestro medio hay un importante número de cepas de *S. pneumoniae* resistentes) También se utiliza la sulfadiazina en el tratamiento de algunas formas de toxoplasmosis. Tienen utilidad también en el tratamiento de infecciones producidas por *Nocardia asteroides*. La combinación de TMP-SMX es una buena opción para las infecciones producidas por *S. aureus* meticilino resistente de perfil comunitario.

## **OTROS ANTIBIÓTICOS**

### **Rifampicina**

Es un antibiótico semisintético, el cual inhibe la enzima RNA polimerasa DNA dependiente bacteriana, sin tener ningún efecto sobre su enzima homóloga humana.

Es un agente bactericida, y su alta liposolubilidad favorece la penetración en el fagosoma. La resistencia antimicrobiana emerge rápidamente si se realizan tratamientos con este antibiótico como monodroga. Se utiliza en nuestro país como fármaco de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis asociada a otros antibióticos, y como profilaxis en la meningitis producida por *N. meningitidis*.

### **Nitrofurantoína**

Pertenece al grupo sintético de nitrofuranos, junto a furazolidona y nitrofurazona. Su acción bactericida se debe a la capacidad de unión a proteínas ribosomales, daño cromosómico e inhibición de la respiración y metabolismo del piruvato. Su actividad en muchos casos parece necesitar la reducción enzimática dentro de la célula bacteriana.

Es una buena opción para el tratamiento de las infecciones urinarias bajas no complicadas.

### **Cloranfenicol**

Es una agente de actividad bactericida, sobre microorganismos agentes de meningitis, tales como *N. meningitidis*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, y bacteriostática frente a otros gérmenes. Su penetración en la célula requiere un proceso energía-dependiente, y una vez dentro inhibe la síntesis proteica por unión a la subunidad ribosomal 50S.

### **Tetraciclina**

Las tetraciclinas son un grupo de agentes bactericidas activos sobre microorganismos Gram positivos y negativos, y patógenos intracelulares como clamidias, micoplasmas y rickettsias. Su mecanismo de acción se debe a la inhibición de la síntesis proteica por unión a la subunidad ribosomal 30S.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Yao J, Moellering R. Antibacterial Agents en Manual of Clinical Microbiology. Patrick Murray y col. ASM press. Washington 1999.
- American Society for Microbiology. Capítulos de antimicrobianos. En: Mandel, Douglas, Bennet, editors. Principles and Practice of Infectious diseases. WB Saunders; 2000 Philadelphia.
- Oliphant C, Green G. Quinolones: a comprehensive review. American Family Physician. 2002; 65:455-64.
- Hooper D. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluorquinolones. Clin Infect Dis. 2001; 32 (Suppl 1): 9-15.
- Lundstrom TS, 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.