

**NOMBRE DE ESTUDIANTE:  
KARLA LIZETH VALENCIA PÉREZ**

**DOCENTE: ALFREDO LÓPEZ LÓPEZ**

  
**MATERIA: FARMACOLOGÍA**

**TEMA: FARMACOLOGÍA DE LOS PROCESOS INFECCIOSOS**

**CARRERA: MEDICINA HUMANA**

**SEMESTRE: 4°**

**FECHA: 06/06/ 2020**

# BETALACTAMICOS

## PENICILINAS

Las penicilinas comparten características químicas, mecanismos de acción, farmacología y particularidades inmunitarias con las cefalosporinas, los monobactámicos, carbapenémicos e inhibidores de la lactamasa  $\beta$ .

### CLASIFICACIÓN

Los radicales en la fracción del ácido 6-aminopenicilánico determinan las propiedades farmacológicas y antibacterianas esenciales de las moléculas resultantes. Se pueden asignar las penicilinas a uno de tres grupos. Dentro de cada uno de esos grupos se encuentran compuestos relativamente estables en la acidez gástrica y adecuados para su administración oral (p. ej., penicilina V, dicloxacilina y amoxicilina).

#### **PENICILINAS (P.E. PENICILINA G)**

Tienen la máxima actividad contra los microorganismos grampositivos, cocos gramnegativos y anaerobios no productores de lactamasa  $\beta$ . Sin embargo, poseen poca actividad contra los bacilos gramnegativos y son susceptibles de hidrólisis por las lactamasas  $\beta$ .

#### **PENICILINAS ANTIESTAFILOCÓCICAS (P. EJ., NAFCILINA).**

Estas penicilinas son resistentes a las lactamasas  $\beta$  de los estafilococos. Ejercen actividad contra estafilococos y estreptococos, pero no contra enterococos, bacterias anaerobias, cocos y bacilos gramnegativos.

#### **PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO (AMPICILINA Y PENICILINAS ANTISEUDOMONAS).**

Estos fármacos conservan el espectro antibacteriano de la penicilina y tienen mejor actividad contra patógenos gramnegativos. Al igual que la penicilina, son relativamente susceptibles a la hidrólisis por lactamasas  $\beta$ .

### MECANISMO DE ACCIÓN

Las penicilinas, como todos los antibióticos lactámicos  $\beta$ , inhiben la proliferación bacteriana por interferencia con la reacción de transpeptidación en la síntesis de la pared celular, una capa externa rígida exclusiva de las bacterias, que rodea por completo a la membrana citoplásmica<sup>3</sup>, mantiene la forma e integridad de la célula e impide su lisis por una presión osmótica elevada. La pared celular está constituida por un complejo polímero de polisacáridos y polipéptidos con enlaces cruzados, el peptidoglucano (mureína o mucopéptido). El polisacárido contiene azúcares aminados alternantes, N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico.

Un péptido de cinco aminoácidos está enlazado con el azúcar ácido N-acetilmurámico, que termina en d-alanil-d-alanina. La proteína de unión de penicilina (PBP, una enzima) retira la alanina terminal en el proceso de formación del enlace cruzado con un péptido cercano. Los enlaces cruzados confieren a la pared celular su rigidez estructural. Los antibióticos lactámicos  $\beta$ , análogos estructurales del sustrato de d-Ala-d-Ala natural, se unen de forma covalente al sitio activo de PBP,

lo que inhibe la reacción de transpeptidación. Y detiene la síntesis de peptidoglucanos, por lo que la célula muere. No se conoce por completo el mecanismo exacto de la muerte celular, pero participan las autolisinas y la alteración de la morfogénesis de la pared celular. Los antibióticos lactámicos  $\beta$  eliminan las células bacterianas sólo cuando se encuentran en proceso de crecimiento activo y síntesis de pared celular.

## RESISTENCIA

La resistencia a las penicilinas y otros lactámicos  $\beta$  se debe a uno de cuatro mecanismos generales: 1) inactivación de los antibióticos por la lactamasa  $\beta$ ; 2) modificación de PBP (penicillin-binding protein); 3) alteración de la penetración del fármaco a la PBP, y 4) eflujo. La producción de lactamasa  $\beta$  es el mecanismo más frecuente de la resistencia. Se han identificado cientos de lactamasas  $\beta$  distintas.

La resistencia por alteración de la penetración del antibiótico a las PBP ocurre sólo en patógenos gramnegativos, por la pared celular externa impermeable, de la cual carecen las bacterias grampositivas. Los antibióticos lactámicos  $\beta$  atraviesan la membrana externa y penetran en los microorganismos gramnegativos a través de conductos proteínicos de la membrana externa (porinas). La ausencia del conducto apropiado o la disminución de su producción pueden alterar en gran medida la penetración de los fármacos a la célula.

## FARMACOCINÉTICA

La absorción del fármaco administrado por vía oral difiere en gran medida en las diversas penicilinas, lo cual depende en parte de su estabilidad al ácido y la unión a proteínas. La absorción gastrointestinal de la nafcilina es variable, por lo que no es adecuada para su administración oral. La dicloxacilina, ampicilina y amoxicilina son estables en ácido y relativamente bien absorbidas, con alcance de concentraciones séricas en los límites de 4 a 8  $\mu\text{g/ml}$  después de ingerirse los 500 mg de una dosis oral. La absorción de casi todas las penicilinas orales (excepto la amoxicilina) se altera por la presencia de alimentos y el fármaco debe administrarse al menos 1 a 2 h antes o después de una comida. Es preferible la administración intravenosa de la penicilina G a la vía intramuscular por la irritación y dolor local que causa la inyección intramuscular de grandes dosis. Las concentraciones séricas son de 20 a 50  $\mu\text{g/ml}$  30 min después de una inyección intravenosa de 1 g de una penicilina. Las penicilinas benzatínica y procaínica están formuladas para retrasar la absorción y suministrar como resultado concentraciones prolongadas en sangre y tejidos. Una sola inyección intramuscular de 1.2 millones de unidades de penicilina benzatínica mantiene concentraciones séricas mayores de 0.02  $\mu\text{g/ml}$  durante 10 días, suficientes para tratar la infección por estreptococos hemolíticos  $\beta$ . Después de tres semanas, las concentraciones aún rebasan los 0.003  $\mu\text{g/ml}$ , que son suficientes para prevenir la infección por estreptococos hemolíticos  $\beta$ . Una dosis de 600 000 unidades de penicilina procaínica proporciona concentraciones máximas de 1 a 2  $\mu\text{g/ml}$  y concentraciones clínicamente útiles durante 12 a 24 h después de una sola inyección intramuscular. La penicilina se excreta con rapidez por los riñones; pequeñas cantidades se eliminan por otras vías. Cerca de 10% de la excreción renal ocurre por filtración glomerular y 90% por secreción tubular. La semivida normal de la penicilina G es de casi 30 min; en la insuficiencia renal puede ser de 10 h. La ampicilina y las penicilinas de espectro ampliado se secretan con más lentitud que la penicilina G y tienen una semivida de 1 h. Para las penicilinas que se eliminan por los riñones, la dosis debe ajustarse de

acuerdo con la función renal, con administración de casi 25 a 33% de la dosis normal si la cifra de depuración de creatinina es de 10 ml/min o menor

| <u>Penicilinas naturales:</u>         | <u>Penicilinas estables a la penicilinas estafilocócica:</u> | <u>Penicilinas de espectro ampliado:</u>   | <u>Penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasas:</u> |
|---------------------------------------|--|--|---|
| <b>penicilina G cristalina acuosa</b> | meticilina   | a) De espectro medio:<br>Aminopenicilinas:<br>- ampicilina<br>- amoxicilina<br>- bacampicilina   | ampicilina-sulbactam  |
| <b>penicilina G benzatínica</b>       | oxacilina  | b) De amplio espectro:<br>Carboxipenicilinas:<br>- carbenicilina<br>- ticarcilina<br>Ureidopenicilinas:<br>- mezlocilina<br>- azlocilina<br>- piperacilina | amoxicilina-ácido clavulánico                                 |
| <b>penicilina G procaína</b>          | nafcilina  |  | amoxicilina-sulbactam   |
| <b>penicilina V</b>                   | cloxacilina  |  | ticarcilina-ácido clavulánico                                 |
|                                       | dicloxacilina  |  | piperacilina-tozabactam                                       |

La nafcilina se elimina sobre todo por excreción biliar. La oxacilina, dicloxacilina y cloxacilina se pierden tanto por el riñón como por excreción biliar; no es necesario ajustar la dosis de estos fármacos en presencia de insuficiencia renal. La depuración de las penicilinas es menos eficaz en el recién nacido y, por tanto, las dosis ajustadas.

#### USO CLÍNICO

Con excepción de la amoxicilina oral, las penicilinas deben administrarse 1 a 2 h antes o después de una comida; no deben suministrarse con alimentos para reducir al mínimo la unión a las proteínas de éstos y la inactivación por el ácido gástrico. Las concentraciones sanguíneas de todas las penicilinas pueden elevarse con la administración simultánea de probenecid, 0.5 g (10 mg/kg en niños) cada 6 h por vía oral, que altera la secreción tubular renal de los ácidos débiles, como los compuestos lactámicos  $\beta$ . Las penicilinas nunca deben indicarse para infecciones virales y sólo deben prescribirse cuando exista la certeza o una sospecha razonable de infección con patógenos susceptibles.

## PENICILINA

La penicilina G es el fármaco ideal para tratar las infecciones causadas por estreptococos, meningococos, algunos enterococos, neumococos susceptibles a la penicilina y estafilococos no productores de lactamasa  $\beta$ , *Treponema pallidum* y muchas otras espiroquetas, bacterias de los géneros *Clostridium*, *Actinomyces* y otros bacilos grampositivos y microorganismos anaerobios gramnegativos no productores de lactamasa  $\beta$ . Según sean el microorganismo, el sitio y la intensidad de la infección, las dosis eficaces varían entre 4 y 24 millones de unidades diarias de administración intravenosa divididas en cuatro a seis fracciones. La penicilina G a dosis alta también puede administrarse en solución intravenosa en forma continua.

La penicilina V, forma oral del antibiótico, está indicada sólo en infecciones menores dada su mala biodisponibilidad, la necesidad de dosificación cada 6 h y su estrecho espectro antibacteriano. La amoxicilina se usa a menudo en su lugar.

La penicilina G benzatínica y la procaínica para inyección intramuscular aportan concentraciones bajas pero prolongadas del fármaco. Una sola inyección intramuscular de penicilina benzatínica de 1.2 millones de unidades es eficaz para el tratamiento de la faringitis por estreptococos hemolíticos  $\beta$ ; administrada por vía intramuscular una vez cada tres a cuatro semanas impide la reinfección. La penicilina G benzatínica, en dosis de 2.4 millones de unidades por vía intramuscular una vez por semana durante una a tres semanas, es eficaz para el tratamiento de la sífilis.

Penicilinas resistentes a la lactamasa de estafilococos (metecilina, nafcilina e isoxazolilpenicilina) Estas penicilinas semisintéticas están indicadas para infecciones por estafilococos productores de lactamasa  $\beta$ , aunque las cepas de estreptococos y neumococos susceptibles a la penicilina también lo son a estos fármacos. *Listeria monocytogenes*, los enterococos y las cepas de estafilococos resistentes a la metecilina no son susceptibles a este grupo de antibióticos.

Para infecciones causadas por cepas de estafilococos susceptibles a la metecilina y resistentes a la penicilina, estos se consideran los fármacos de elección. Una isoxazolilpenicilina como la oxacilina, la cloxacilina o la dicloxacilina, a dosis de 0.25 a 0.5 g por vía oral cada 4 a 6 h (15 a 25 mg/kg/día en niños) es adecuada para el tratamiento de infecciones estafilocócicas leves a moderadas localizadas. Todas son relativamente estables en ácido y tienen biodisponibilidad razonable. Los alimentos interfieren con su absorción y deben administrarse 1 h antes o después de las comidas. Para las infecciones estafilocócicas sistémicas graves, la oxacilina o nafcilina, 8 a 12 g/día, se administra en solución intravenosa intermitente de 1 a 2 g cada 4 a 6 h (50 a 100 mg/kg/día en niños).

### **PENICILINAS DE ESPECTRO AMPLIADO (AMINOPENICILINAS, CARBOXIPENICILINAS Y UREIDOPENICILINAS)**

Las aminopenicilinas ampicilina y amoxicilina tienen espectros de actividad casi idénticos, pero la amoxicilina se absorbe mejor después de la administración oral. Una dosis de 250 a 500 mg de amoxicilina tres veces al día es equivalente a la misma cantidad de ampicilina administrada cuatro veces al día. La amoxicilina se administra por vía oral para tratar infecciones urinarias, sinusitis, otitis e infecciones de vías respiratorias inferiores. La ampicilina y la amoxicilina son los lactámicos  $\beta$  orales más activos contra los neumococos con MIC elevadas para penicilina, y son los antibióticos lactámicos  $\beta$  preferibles para tratar infecciones en las que se sospecha la participación de estas cepas. La ampicilina (pero no la amoxicilina) es efectiva para la shigelosis. Su empleo en la

gastroenteritis por salmonela no complicada es causa de controversia porque puede prolongar el estado de portador. La ampicilina en dosis de 4 a 12 g/día por vía intravenosa es útil en las infecciones graves por patógenos susceptibles, incluidos anaerobios, enterococos, *L. monocytogenes* y cepas negativas para lactamasa  $\beta$  de cocos y bacilos gramnegativos, como *E. coli* y *Salmonella sp.* Por lo general, las cepas no productoras de lactamasa  $\beta$  de *H. influenzae* son susceptibles, pero ahora existen cepas resistentes por PBP alteradas.

| Germen patógeno                 | Bencilpenicilina | Cloxacilina | Ampicilina | Piperacilina | Ticarcilina | Mecillina m |
|---------------------------------|------------------|-------------|------------|--------------|-------------|-------------|
| <b>GRAM (+)</b>                 |                  |             |            |              |             |             |
| <i>Staphylococcus aureus</i>    | -                | ++          | -          | -            | -           | -           |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>   | ++               | +           | ++         | ++           | +           | +           |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ++               | -           | ++         | ++           | -           | -           |
| <i>Enterococcus faecalis</i>    | +                | -           | ++         | ++           | -           | -           |
| <b>GRAM (-)</b>                 |                  |             |            |              |             |             |
| <i>Bacteroides fragilis</i>     | -                | -           | -          | ++           | +           | -           |
| <i>Enterobacter spp.</i>        | -                | -           | -          | +            | +           | +           |
| <i>Escherichia coli</i>         | -                | -           | +          | +            | +           | +           |
| <i>Haemophilus influenzae</i>   | -                | -           | +          | +            | +           | -           |
| <i>Klebsiella spp.</i>          | -                | -           | -          | ++           | -           | +           |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>    | +                | -           | +          | +            | -           | +           |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | -                | -           | -          | ++           | ++          | -           |
| <i>Serratia marcescens</i>      | -                | -           | -          | ++           | ++          | +           |

## CEFALOSPORINAS Y CEFAMICINAS

Las cefalosporinas son similares a las penicilinas, pero más estables ante muchas lactamasas  $\beta$  bacterianas y, por lo tanto, tienen un espectro de actividad más amplio. Sin embargo, las cepas de *E. coli* y *Klebsiella sp.* que expresan lactamasas  $\beta$  de amplio espectro que hidrolizan a la mayor parte de las cefalosporinas representan una preocupación clínica cada vez mayor. Las cefalosporinas no son activas contra enterococos y *L. monocytogenes*. La actividad antimicrobiana intrínseca de las cefalosporinas naturales es baja, pero la unión de diversos grupos R1 y R2 ha originado cientos de compuestos potentes de baja toxicidad. Las cefalosporinas pueden clasificarse en cuatro grupos importantes o generaciones, según sea su principal espectro de actividad antimicrobiana.

## **CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN**

Las cefalosporinas de primera generación incluyen cefazolina, cefadroxilo, cefalexina, cefalotina, cefapirina y cefradina, fármacos muy activos contra cocos grampositivos, como neumococos, estreptococos y estafilococos. Las cefalosporinas usuales no son activas contra cepas de estafilococos resistentes a la meticilina; sin embargo, se han desarrollado nuevos compuestos que tienen actividad contra cepas resistentes a la meticilina.

### **FARMACOCINÉTICA Y DOSIFICACIÓN**

#### **Oral**

La cefalexina, cefradina y cefadroxilo se absorben en el intestino en un grado variable. Las concentraciones séricas son de 15 a 20  $\mu\text{g/ml}$  después de dosis orales de 500 mg. La concentración urinaria suele ser muy alta, pero en casi todos los tejidos las concentraciones son variables y, en general, menores que las séricas. La cefalexina y la cefradina se administran por vía oral a dosis de 0.25 a 0.5 g cada 6 h (15 a 30 mg/kg/día) y el cefadroxilo a dosis de 0.5 a 1 g cada 12 h. La excreción principal es por filtración glomerular y secreción tubular hacia la orina. Los fármacos que bloquean la secreción tubular, como el probenecid, pueden incrementar en grado sustancial las concentraciones séricas. En pacientes con alteración de la función renal debe reducirse la dosis.

#### **Parenteral**

La cefazolina es la única cefalosporina parenteral de primera generación que aún tiene uso general. Después de la administración en solución intravenosa de 1 g, la concentración máxima de cefazolina es de 90 a 120  $\mu\text{g/ml}$ . La dosis intravenosa habitual de cefazolina para adultos es de 0.5 a 2 g por vía intravenosa cada 8 h. La cefazolina puede también administrarse por vía intramuscular. La excreción tiene lugar a través del riñón y deben efectuarse ajustes posológicos ante alteraciones de la función renal.

## **CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN**

Los miembros de las cefalosporinas de segunda generación incluyen cefaclor, cefamandol, cefonicida, cefuroxima, cefprozilo, loracarbef y ceforanida, y las cefamicinas con relación estructural, cefoxitina, cefmetazol y cefotetán, que tienen actividad contra anaerobios. Se trata de un grupo heterogéneo de fármacos con notorias diferencias individuales en actividad, farmacocinética y toxicidad. Las cefalosporinas de segunda generación pueden mostrar actividad in vitro contra *Enterobacter* sp, pero las mutantes resistentes que expresan de manera constitutiva una lactamasa  $\beta$  cromosómica que hidroliza sus compuestos (y las cefalosporinas de tercera generación) se seleccionan con facilidad y no deben utilizarse para tratar las infecciones por *Enterobacter* sp.

### **FARMACOCINÉTICA Y DOSIS**

#### **Oral**

El cefaclor, cefuroxima acetilo, cefprozilo y loracarbef pueden administrarse por vía oral. La dosis habitual en adultos es de 10 a 15 mg/kg/día en dos a cuatro tomas divididas; los niños deben recibir 20 a 40 mg/kg/día hasta un máximo de 1 g/día. Excepto por la cefuroxima acetilo, estos fármacos

carecen de actividad previsible contra neumococos no susceptibles a penicilina y deben usarse con cautela, si acaso se administran, para tratar las infecciones neumocócicas comprobadas o sospechadas. El cefaclor es más susceptible a la hidrólisis por la lactamasa  $\beta$  en comparación con otros fármacos y su utilidad disminuye de manera correspondiente.

### **Parenteral**

Después de la administración de una solución intravenosa de 1 g, las concentraciones séricas son de 75 a 125  $\mu\text{g/ml}$  con casi todas las cefalosporinas de segunda generación. La administración intramuscular es dolorosa y debe evitarse. Las dosis y sus intervalos varían de acuerdo con el compuesto específico. Hay diferencias notorias en semivida, unión a proteínas e intervalo entre dosis. Todas se eliminan por el riñón y requieren ajuste posológico en presencia de insuficiencia renal.

## **CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN**

Los fármacos de tercera generación incluyen cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefixima, cefpodoxima proxetilo, cefdinir, cefditorén pivoxilo, ceftibutén y moxalactam.

### ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

En comparación con los fármacos de segunda generación, estas fórmulas tienen mayor cobertura de gramnegativos y algunas pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Las cefalosporinas de tercera generación son activas contra *Citrobacter*, *S. marcescens* y *Providencia* spp (aunque puede desarrollarse resistencia durante el tratamiento de infecciones causadas por bacterias de estos géneros por selección de mutantes que producen de manera constitutiva cefalosporinasas). A semejanza de los fármacos de segunda generación, las cefalosporinas de tercera generación son hidrolizables por la lactamasa  $\beta$  AmpC producida de manera constitutiva y no tienen actividad confiable contra *Enterobacter*. Las bacterias de los géneros *Serratia*, *Providencia* y *Citrobacter* también.

La ceftizoxima y el moxalactam son activos contra *B. fragilis*. La cefixima, cefdinir, ceftibutén y cefpodoxima proxetilo son fármacos orales que poseen actividades similares, salvo porque la cefixima y el ceftibutén son mucho menos activos contra los neumococos y tienen escasa actividad contra *S. aureus*.

### FARMACOCINÉTICA Y DOSIS

La inyección intravenosa en solución de 1 g de cefalosporinas parenterales produce concentraciones séricas de 60 a 140  $\mu\text{g/ml}$ . Las cefalosporinas de tercera generación penetran bien en los líquidos y tejidos corporales, y con excepción de la cefoperazona y todas las demás cefalosporinas orales, alcanzan concentraciones en el líquido cefalorraquídeo suficientes para inhibir a los patógenos más susceptibles. La semivida de estos fármacos y los intervalos de administración necesarios son muy variables. La ceftriaxona (semivida de 7 a 8 h) puede inyectarse una vez cada 24 h en dosis de 15 a 50 mg/kg al día. Una sola dosis diaria de 1 g es suficiente para la mayor parte de las infecciones graves; se recomiendan 2 g cada 12 h para el tratamiento de la meningitis. La cefoperazona (semivida de 2 h) puede infundirse cada 8 a 12 h en dosis de 25 a 100 mg/kg al día. Los fármacos restantes del grupo (semivida de 1 a 1.7 h) pueden infundirse cada 6 a 8 h en dosis de 2 a 12 g/día, según sea la gravedad de la infección. La cefixima puede administrarse por vía oral (200 mg cada 12 h o 400 mg cada 24 h) para

infecciones de vías urinarias y como dosis única de 400 mg para uretritis y cervicitis gonocócicas no complicadas. La dosis de la cefpodoxima proxetilo para el adulto o el cefditorén pivoxilo es de 200 a 400 mg cada 12 h; para el ceftibutén es de 400 mg una vez al día; y para el cefdinir de 300 mg cada 12 h. La excreción principal de la cefoperazona y la ceftriaxona es por vías biliares y no se requiere ajuste posológico en presencia de insuficiencia renal. Las otras se eliminan por el riñón y, por lo tanto, requieren ajuste de la dosis en casos de insuficiencia renal.

## **CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN**

La cefepima es un ejemplo de las llamadas cefalosporinas de cuarta generación. Es más resistente a la hidrólisis por lactamasas  $\beta$  cromosómicas (p. ej., aquellas producidas por Enterobacter). Al igual que los compuestos de tercera generación, se pueden hidrolizar por lactamasas  $\beta$  de espectro ampliado. La cefepima tiene buena actividad contra *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae, *S. aureus* y *S. pneumoniae*. Es muy eficaz contra Haemophilus y Neisseria sp. Penetra bien en el líquido cefalorraquídeo, se elimina por vía renal y tiene una semivida de 2 h, con propiedades farmacocinéticas muy similares a las de la ceftazidima. A diferencia de la ceftazidima, la cefepima posee actividad adecuada contra cepas de estreptococos no susceptibles a penicilina y es útil en el tratamiento de las infecciones por Enterobacter.

## **EFFECTOS ADVERSOS**

### **Alergia**

Las cefalosporinas son sensibilizantes y pueden suscitar diversas reacciones de hipersensibilidad que son idénticas a las de las penicilinas, incluidos anafilaxia, fiebre, exantemas, nefritis, granulocitopenia y anemia hemolítica. el núcleo químico de las cefalosporinas se diferencia en grado suficiente del de las penicilinas, de tal modo que algunos individuos con antecedentes de alergia a la penicilina pueden tolerar las cefalosporinas. La frecuencia de alergenidad cruzada entre los dos grupos de fármacos es incierta, pero tal vez sea de 5 a 10%. La alergenidad cruzada parece más frecuente con las penicilinas y las cefalosporinas de las primeras generaciones respecto de las de últimas generaciones.

### **Toxicidad**

La irritación local puede causar dolor después de la inyección intramuscular y tromboflebitis luego de la inyección intravenosa. La toxicidad renal, incluidas nefritis intersticiales y necrosis tubular, está demostrada con varias cefalosporinas y fue la causa del retiro de la cefaloridina del uso clínico.

## **MONOBACTÁMICOS**

Los monobactámicos son fármacos con un anillo lactámico  $\beta$  monocíclico. Su espectro de actividad se limita a bacilos aeróbicos gramnegativos (incluida *P. aeruginosa*). A diferencia de otros antibióticos lactámicos  $\beta$ , no tienen actividad contra bacterias grampositivas o microorganismos anaerobios. El aztreonam Tiene similitudes estructurales con la ceftazidima; por lo tanto, su espectro contra microorganismos gramnegativos es similar al de las cefalosporinas de tercera generación. Es estable ante muchas lactamasas  $\beta$ , con notorias excepciones que incluyen a la lactamasa  $\beta$  AmpC y las de espectro ampliado. Penetra bien en el líquido cefalorraquídeo. El aztreonam se administra por vía intravenosa a dosis de 1 a 2 g cada 8 h, lo que aporta concentraciones séricas máximas de 100  $\mu\text{g/ml}$ , su semivida es de 1 a

2 h y se prolonga bastante en presencia de insuficiencia renal. En pacientes con antecedentes de anafilaxia por penicilina se puede usar aztreonam para tratar las infecciones graves, como neumonía, meningitis y septicemia causadas por microorganismos patógenos gramnegativos susceptibles.

### **INHIBIDORES DE LA LACTAMASA (ÁCIDO CLAVULÁNICO, SULBACTAM Y TAZOBACTAM)**

Estas sustancias tienen similitud estructural con los lactámicos  $\beta$ , pero ejercen una muy débil acción antibacteriana. Son inhibidores potentes de muchas lactamasas  $\beta$  bacterianas, aunque no todas, y pueden proteger a las penicilinas hidrolizables de la inactivación por dichas enzimas. Los inhibidores de la lactamasa  $\beta$  tienen actividad máxima contra las lactamasas  $\beta$  de clase A de Ambler (en particular las lactamasas  $\beta$  de elemento de transposición codificado en plásmido [TEM]), como las producidas por estafilococos. Los tres inhibidores difieren ligeramente en sus aspectos farmacológicos, estabilidad, potencia y actividad, pero esas diferencias suelen ser de escasa importancia terapéutica. Los inhibidores de la lactamasa  $\beta$  están disponibles sólo en combinaciones fijas con penicilinas específicas. El espectro antibacteriano de la combinación se determina por la penicilina acompañante, no por el inhibidor de la lactamasa  $\beta$ .

Un inhibidor amplía el espectro de una penicilina siempre y cuando la inactividad de ésta se deba a la destrucción por la lactamasa  $\beta$  y que el inhibidor sea activo contra la lactamasa  $\beta$  que se produce. En consecuencia, la combinación de ampicilina-sulbactam es activa contra *S. aureus* y *H. influenzae* productores de lactamasa  $\beta$ , pero no contra *Serratia* que produce una lactamasa  $\beta$  que no es inhibida por el sulbactam. De igual manera, si una cepa de *P. aeruginosa* es resistente a la piperacilina, también lo es a la combinación piperacilina-tazobactam, ya que el tazobactam no inhibe a la lactamasa  $\beta$  cromosómica que produce *P. aeruginosa*.

Las indicaciones de combinaciones de penicilina-inhibidor de lactamasa  $\beta$  incluyen el tratamiento empírico de infecciones causadas por una amplia variedad de microorganismos patógenos potenciales en pacientes con inmunodepresión y con buena respuesta inmunitaria y el de infecciones mixtas por microorganismos aerobios y anaerobios, como las intraabdominales. Las dosis son las mismas administradas para los fármacos únicos, excepto que la recomendada de la piperacilina en la combinación piperacilina-tazobactam es de 3 a 4 g cada 6 h. Se hacen ajustes para la insuficiencia renal con base en el componente de penicilina.

## CARBAPENÉMICOS

Los carbapenémicos tienen relación estructural con los antibióticos lactámicos  $\beta$ .

El imipenem, el primer fármaco de esta clase, tiene un espectro amplio de actividad contra muchos bacilos gramnegativos, incluidos *P. aeruginosa*, patógenos grampositivos *Y* anaerobios. Es resistente a la mayor parte de las lactamasas  $\beta$ , pero no a las carbapenemasas ni a las metalolactamasas  $\beta$ . *Enterococcus faecium*, cepas de estafilococos resistentes a meticilina, *Clostridium difficile*, *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia* son resistentes. El imipenem es inactivado por las deshidropeptidasas en los túbulos renales, con el resultado de bajas concentraciones urinarias. Se administra junto con cilastatina, un inhibidor de la deshidropeptidasa renal, para su uso clínico. El doripenem y el meropenem son similares al imipenem, pero tienen una actividad ligeramente mayor contra microorganismos aerobios gramnegativos y un poco menor contra los grampositivos. No se degradan en proporción significativa por la deshidropeptidasa renal y no requieren un inhibidor.

Los carbapenémicos penetran bien tejidos y líquidos, incluido el líquido cefalorraquídeo. Todos se depuran por vía renal y la dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal. La dosis habitual de imipenem es de 0.25 a 0.5 g cada 6 a 8 h por vía intravenosa (semivida de 1 h).

La dosis regular del adulto del meropenem es de 0.5 a 1 g por vía intravenosa cada 8 h. La dosis usual del doripenem para el adulto es 0.5 g administrado en infusión durante 1 o 4 h cada

8 h. El ertapenem tiene la semivida más prolongada (4 h) y se administra a dosis única diaria de 1 g por vía intravenosa o intramuscular. El ertapenem intramuscular es irritante y, por ese motivo, el fármaco se presenta en un preparado con lidocaína al 1% para administración por esa vía.

Está indicado un carbapenémico para infecciones causadas por microorganismos susceptibles que son resistentes a otros fármacos disponibles (p. ej., *P. aeruginosa*) y para el tratamiento de infecciones mixtas, aerobias y anaerobias. Los carbapenémicos tienen actividad contra muchas cepas de neumococos no susceptibles a la penicilina. Los carbapenémicos son muy activos en el tratamiento de infecciones por *Enterobacter* porque son resistentes a la destrucción con la lactamasa  $\beta$  producida por estas bacterias. El ertapenem carece de actividad suficiente contra *P. aeruginosa* y no debe utilizarse para tratar infecciones causadas por este patógeno.

El imipenem, meropenem o doripenem, con o sin un aminoglucósido, pueden ser efectivos en pacientes neutropénicos febriles. Los efectos adversos más frecuentes de los carbapenémicos, que tienden a ser más comunes con imipenem, son náusea, vómito, diarrea, exantemas y reacciones en los sitios de administración en solución. Las concentraciones excesivas de imipenem en pacientes con insuficiencia renal pueden causar convulsiones. El meropenem, doripenem y ertapenem tienen mucha menos probabilidad de causar convulsiones que el imipenem. Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden también ser alérgicos a los carbapenémicos.

## TETRACICLINAS

Las tetraciclinas son sustancias cristalinas anfotéricas con baja solubilidad, disponibles en la forma de clorhidratos, que son más solubles. En solución son ácidas y, con excepción de la clortetraciclina, bastante estables. Las tetraciclinas quelan iones metálicos divalentes, lo que puede interferir con su absorción y actividad. Un nuevo análogo aprobado de la tetraciclina, la tigeciclina, es una glicilciclina, derivado semisintético de la minociclina. Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro que suprimen la síntesis de proteínas. Las tetraciclinas entran a los microorganismos en parte por difusión pasiva y en parte por un proceso de transporte activo dependiente de energía. Los organismos susceptibles concentran el fármaco en su interior. Las tetraciclinas tienen actividad contra muchas bacterias grampositivas y gramnegativas, incluidos ciertos anaerobios, rickettsias, clamidias y micoplasmas. La actividad antibacteriana de casi todas las tetraciclinas es similar, salvo porque las cepas resistentes a este fármaco pueden ser susceptibles a la doxiciclina, minociclina y tigeciclina, todas las cuales son malos sustratos para la bomba de expulsión que media la resistencia.

### RESISTENCIA

Se han descrito tres mecanismos de resistencia a los análogos de las tetraciclinas: 1) alteración de la entrada o incremento de la salida por la bomba proteínica de transporte activo; 2) protección de ribosomas por la producción de proteínas que interfieren con la unión de tetraciclinas al ribosoma, y 3) inactivación enzimática. Los más importantes son la producción de una bomba de salida y la protección de ribosomas. Las especies gramnegativas que expresan la bomba de salida Tet(AE) son resistentes a las tetraciclinas más antiguas, doxiciclina y minociclina.

La proteína de protección ribosómica Tet(M) expresada por los microorganismos grampositivos produce resistencia a la tetraciclina, doxiciclina y minociclina, pero no a la tigeciclina, por su radical t-butilglicilamida pesado que tiene efecto de obstrucción estérica en la unión de Tet(M) al ribosoma.

## FARMACOCINÉTICA

Las tetraciclinas difieren en su absorción después de la administración oral y su eliminación. Luego de la ingestión, la absorción es de casi 30% para la clortetraciclina; 60 a 70% para tetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina y metaciclina; y 95 a 100% para doxiciclina y minociclina. La tigeciclina se absorbe mal por vía oral y debe administrarse por vía intravenosa. Una porción de la dosis de tetraciclina administrada por vía oral se mantiene en la luz del intestino, modifica la flora intestinal y se excreta en las heces. La absorción tiene lugar sobre todo en la porción superior del intestino delgado y se altera por la presencia de alimentos (excepto doxiciclina y minociclina que son tetraciclinas de segunda generación); cationes divalentes ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ) o  $\text{Al}^{3+}$ ; productos lácteos y antiácidos, que contienen cationes multivalentes; y el pH alcalino. Se cuenta con fórmulas en especial amortiguadas de tetraciclina para su administración intravenosa. Las tetraciclinas se unen en 40 a 80% a las proteínas séricas. Las dosis orales de 500 mg cada 6 h de clorhidrato de tetraciclina u oxitetraciclina producen concentraciones sanguíneas máximas de 4 a 6  $\mu\text{g/ml}$ . Las tetraciclinas que se inyectan por vía intravenosa aportan cifras un poco mayores, pero sólo de manera temporal. Se alcanzan concentraciones máximas de 2 a 4  $\mu\text{g/ml}$  con una dosis de 200 mg de doxiciclina o minociclina. Las concentraciones séricas máximas en estado estable de la tigeciclina son 0.6  $\mu\text{g/ml}$  con la dosis estándar. Las tetraciclinas se distribuyen de manera amplia en los tejidos y líquidos corporales, excepto en el líquido cefalorraquídeo, donde las concentraciones son de 10 a 25% de las correspondientes en suero. Las tetraciclinas cruzan la placenta para alcanzar al feto y también se excretan en la leche. Como resultado de la quelación con calcio, éstas se unen a los huesos y dientes en crecimientos y los dañan. La carbamazepina, la fenitoína, los barbitúricos y la ingestión crónica de alcohol pueden disminuir la semivida de la doxiciclina en 50% por inducción de enzimas hepáticas que degradan el fármaco.

Las tetraciclinas se excretan sobre todo en la bilis y la orina. Las concentraciones biliares rebasan 10 veces a las séricas. Una parte del fármaco eliminado en la bilis se resorbe en el intestino (circulación enterohepática), lo que puede contribuir al mantenimiento de la concentración sérica. La excreción de 10 a 50% de varias tetraciclinas se lleva a cabo en la orina, en particular por filtración glomerular; 10 a 40% del fármaco se excreta en las heces. La doxiciclina y la tigeciclina, a diferencia de otras tetraciclinas, se eliminan por mecanismos no renales, no se acumulan en forma significativa y no es necesario el ajuste posológico en la insuficiencia renal.

Las tetraciclinas se clasifican como de **acción breve** (clortetraciclina, tetraciclina, oxitetraciclina), **acción intermedia** (demeclociclina y metaciclina) o acción prolongada (doxiciclina y minociclina) con base en sus semividas séricas de 6 a 8, 12 y 16 a 18 h, respectivamente. La tigeciclina tiene una semivida de 36 h. La absorción casi completa y la excreción lenta de la doxiciclina y minociclina permiten la administración una vez al día para ciertas indicaciones, pero por su absorción estos dos fármacos casi siempre se administran dos veces al día.

### DOSIS ORAL

La dosis oral de las tetraciclinas de excreción rápida, equivalente a la del clorhidrato de tetraciclina, es de 0.25 a 0.5 g cada 6 h para adultos y 20 a 40 mg/kg/día para niños (de ocho años y mayores). Para las infecciones sistémicas graves está indicada la dosis más alta, al menos durante los primeros días. La dosis diaria de demeclociclina y metaciclina es de 600 mg, la de doxiciclina de 100 mg una o dos veces al día, y la de minociclina de 100 mg cada 12 h. La doxiciclina es la tetraciclina oral de elección porque puede administrarse dos veces al día y su

absorción no se altera en forma significativa con los alimentos. Todas las tetraciclinas quelan a los metales y no deben administrarse por vía oral junto con leche, antiácidos o sulfato ferroso.

### **DOSIFICACIÓN PARENTERAL**

Se dispone de varias tetraciclinas para inyección intravenosa a dosis de 0.1 a 0.5 g cada 6 a 12 h (similares a las orales), pero la doxiciclina es el fármaco usual que se prefiere a dosis de 100 mg cada 12 a 24 h. No se recomienda su inyección intramuscular porque produce dolor e inflamación en el sitio de aplicación.

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones de hipersensibilidad a las tetraciclinas (fiebre por fármacos, exantemas) son raras. La mayor parte de los efectos adversos se debe a toxicidad directa del fármaco o alteraciones de la flora microbiana.

## MACRÓLIDOS

Los macrólidos constituyen un grupo de compuestos muy relacionados, caracterizados por un anillo macrocíclico de lactona (casi siempre constituido por 14 a 16 átomos) al que se unen desoxiazúcares. La claritromicina y la azitromicina son derivados semisintéticos de la eritromicina.

### ERITROMICINA

La actividad antibacteriana de la eritromicina y otros macrólidos puede ser inhibidora o bactericida, sobre todo en concentraciones altas, para los microorganismos susceptibles. La actividad se intensifica con un pH alcalino. La inhibición de la síntesis de proteína se produce por unión con el RNA ribosómico 50S. El sitio de unión se halla próximo al centro de la peptidiltransferasa y la elongación de la cadena peptídica (es decir, transpeptidación) se evita por el bloqueo del túnel de salida del polipéptido. La resistencia a la eritromicina suele codificarse por plásmidos. Se han identificado tres mecanismos: 1) disminución de la permeabilidad de la membrana celular o salida activa; 2) producción de estererasas que hidrolizan los macrólidos (por especies de Enterobacteriaceae), y 3) modificación del sitio de unión ribosómico (la llamada protección ribosómica) por mutación cromosómica o una metilasa constitutiva o inducible por macrólidos. La salida y la producción de metilasa corresponden en gran cantidad a los principales mecanismos de resistencia en los microorganismos grampositivos. La resistencia cruzada es completa entre la eritromicina y los otros macrólidos. La producción constitutiva de metilasa también confiere resistencia a compuestos no relacionados desde el punto de vista estructural.

### FARMACOCINÉTICA

La eritromicina base es destruida por el ácido gástrico y debe administrarse con cubierta entérica. Los alimentos interfieren con la absorción. Los estearatos y ésteres son bastante acidorresistentes y se absorben un poco mejor. La sal laurílica del éster propionilo de la eritromicina (estolato de eritromicina) es el preparado oral con mejor absorción. Una dosis oral de 2 g/día produce concentraciones de casi 2 µg/ml de eritromicina base sérica y su éster. Sin embargo, sólo la base tiene actividad microbiológica y su concentración tiende a ser similar,

cualquiera que sea la fórmula. Una dosis intravenosa de 500 mg de lactobionato de eritromicina produce concentraciones séricas de 10 µg/ml 1 h después de su administración. La semivida sérica por lo regular es de casi 1.5 h y 5 h en pacientes con anuria. No es necesario el ajuste para la insuficiencia renal. La eritromicina no se elimina por diálisis. Se excretan grandes cantidades de una dosis administrada en la bilis y se pierden en las heces, y sólo 5% se elimina en la orina. El fármaco absorbido se distribuye en forma amplia, excepto en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo. La eritromicina es captada por leucocitos polimorfonucleares y macrófagos; atraviesa la placenta y llega al feto.

#### REACCIONES ADVERSAS

Son frecuentes la anorexia, náusea, vómito y diarrea. La intolerancia gastrointestinal, que se debe a una estimulación directa de la movilidad del intestino, es el motivo más frecuente de interrupción de la eritromicina y su reemplazo por otro antibiótico. Las eritromicinas, en particular el estolato, pueden producir hepatitis colestásica aguda (fiebre, ictericia, alteración de la función hepática), tal vez como reacción de hipersensibilidad. La mayoría de los pacientes se recupera, pero la hepatitis recurre si se continúa el fármaco. Otras reacciones alérgicas incluyen fiebre, eosinofilia y exantemas.

#### CLARITROMICINA

La claritromicina se deriva de la eritromicina por adición de un grupo metilo y tiene mejor estabilidad de ácido y absorción oral, en comparación con la eritromicina. Su mecanismo de acción es el mismo. La claritromicina y la eritromicina son similares en cuanto a su actividad antibacteriana, salvo porque la primera ejerce mayor actividad contra el complejo *Mycobacterium avium*. Una dosis de 500 mg de claritromicina produce concentraciones séricas de 2 a 3 µg/ml. La semivida más prolongada de la claritromicina (6 h), en comparación con la de la eritromicina, permite su dosificación cada 12 h. La dosis recomendada es de 250 a 500 mg cada 12 h o 1 000 mg de la fórmula de liberación prolongada una vez al día. La claritromicina penetra bien en casi todos los tejidos, con concentraciones iguales o mayores a las séricas.

La claritromicina se degrada en el hígado. Su principal metabolito es la 14-hidroxiclaritromicina que también posee actividad antibacteriana. Una porción del fármaco activo y su metabolito principal se eliminan en la orina y se recomienda la disminución de la dosis (p. ej., una dosis de carga de 500 mg y después 250 mg una o dos veces al día) en pacientes con eliminación de creatinina menor de 30 ml/min. La claritromicina tiene interacciones farmacológicas similares a las descritas para la eritromicina.

#### AZITROMICINA

La azitromicina es activa contra el complejo *M. avium* y *T. gondii*; es un poco menos activa que la eritromicina y la claritromicina contra los estafilococos y estreptococos, y ligeramente más activa contra *H. influenzae*; tiene actividad elevada contra especies de *Chlamydia*. La azitromicina difiere de la eritromicina y la claritromicina sobre todo por sus propiedades farmacocinéticas. Una dosis de 500 mg de azitromicina produce concentraciones séricas relativamente bajas, de casi 0.4 µg/ml; no obstante, penetra muy bien en casi todos los tejidos (excepto el líquido cefalorraquídeo) y células fagocíticas, con concentraciones hícticas que rebasan a las séricas por 10 a 100 veces. El fármaco se libera con lentitud desde los tejidos (semivida híctica de dos a cuatro días) para dar lugar a una semivida de eliminación de casi tres días. Estas propiedades exclusivas permiten la dosificación una vez al día y por consecuencia la disminución en la duración del tratamiento en muchos casos.

# LINCOSAMIDAS

## CLINDAMICINA

La clindamicina es un compuesto con un radical cloro derivado de la lincomicina, un antibiótico elaborado por *Streptomyces lincolnensis*. La clindamicina, como la eritromicina, inhibe las síntesis de proteínas por interferencia con la formación del complejo de inicio y las reacciones de translocación de aminoacilos. El sitio de unión de la clindamicina es la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, idéntico al correspondiente para la eritromicina. La clindamicina en dosis de 0.5 a 5 µg/ml inhibe a los estreptococos, estafilococos y neumococos. Los enterococos y los microorganismos aerobios gramnegativos son resistentes. Las especies de *Bacteroides* y otros anaerobios grampositivos y gramnegativos son casi siempre sensibles. La resistencia a la clindamicina, que en general confiere resistencia cruzada a los macrólidos, se debe a 1) una mutación del sitio receptor del ribosoma; 2) la modificación del receptor por una metilasa de expresión constitutiva (véase antes la sección sobre resistencia a la eritromicina), y 3) inactivación enzimática de la clindamicina.

## FARMACOCINÉTICA

La dosis oral de la clindamicina, 0.15 a 0.3 g cada 8 h (10 a 20 mg/ kg/día en niños), aporta concentraciones séricas de 2 a 3 µg/ml. Cuando se administra por vía intravenosa, 600 mg de clindamicina cada 8 h llevan a concentraciones de 5 a 15 µg/ml; el fármaco tiene casi 90% de unión a proteínas. La clindamicina penetra bien en casi todos los tejidos, con excepción del cerebro y el líquido cefalorraquídeo. Penetra bien en los abscesos y es captada en forma activa por las células fagocíticas que la concentran. La clindamicina se degrada en el hígado y tanto el fármaco activo como sus metabolitos activos se excretan en la bilis y la orina. La semivida es de casi 2.5 h en individuos normales, y aumenta a 6 h en enfermos con anuria. No se requiere ajuste posológico en presencia de insuficiencia renal. Está indicada para el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por estreptococos y estafilococos. A menudo es activa contra las cepas de *S. aureus* extrahospitalarias resistentes a la meticilina, una causa cada vez más frecuente de infecciones de piel y tejidos blandos. La clindamicina también está indicada para el tratamiento de la infección por microorganismos anaerobios provocada por especies de *Bacteroides* y otras que suelen participar en infecciones mixtas. La clindamicina, algunas veces combinada con un aminoglucósido o cefalosporina, se usa en el tratamiento de heridas penetrantes del abdomen y el intestino; infecciones originadas en el aparato genital femenino, como aborto séptico, abscesos pélvicos o enfermedad pélvica inflamatoria; y abscesos pulmonares.

## EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos frecuentes son diarrea, náusea y exantemas. En ocasiones ocurren alteración de la función hepática (con o sin ictericia) y neutropenia. La administración de clindamicina es un factor de riesgo para diarrea y colitis por *C. difficile*.

## AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos incluyen estreptomina, neomicina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, sisomicina, netilmicina y otros. Se utilizan con mayor frecuencia combinados con algún antibiótico lactámico  $\beta$  en las infecciones graves por bacterias gramnegativas, combinado con vancomicina o algún lactámico  $\beta$  contra endocarditis por grampositivos y para el tratamiento de la tuberculosis.

### MECANISMO DE ACCIÓN

La forma de acción de la estreptomina se ha estudiado en forma mucho más profunda que las de otros aminoglucósidos, aunque tal vez actúan de manera similar. Los aminoglucósidos son inhibidores irreversibles de la síntesis de proteína pero se desconoce el mecanismo preciso de su actividad bactericida. El paso inicial es la difusión pasiva a través de conductos de porina de la membrana externa. El fármaco se transporta después en forma activa a través de la membrana celular hacia el citoplasma por un proceso dependiente del oxígeno. El gradiente electroquímico transmembrana provee energía para dicho proceso y el transporte está acoplado con una bomba de protones. Las condiciones de pH extracelular bajo y anaeróbicas inhiben el transporte al hacer decrecer el gradiente. El transporte se puede estimular mediante fármacos activos sobre la pared celular, como la penicilina o vancomicina; ese refuerzo puede ser la base del sinergismo de estos últimos antibióticos con los aminoglucósidos.

### MECANISMOS DE RESISTENCIA

Se han establecido tres mecanismos principales: 1) producción de una o varias enzimas transferasas que inactivan al aminoglucósido por adenilación, acetilación y fosforilación. Este es el tipo principal de resistencia que se encuentra en la clínica (las enzimas transferasas específicas se revisan más adelante). 2) Alteración de la entrada del aminoglucósido a la célula, lo que pudiese ser genotípico, por ejemplo, resultante de mutación o delección del gen de una porina o las proteínas vinculadas al transporte y mantenimiento del gradiente electroquímico; o fenotípica, por ejemplo, resultante de condiciones de proliferación bajo las cuales el proceso del transporte dependiente del oxígeno, antes descrito, no es funcional. 3) Alteración o eliminación de la proteína del receptor en la subunidad ribosómica 30S como resultado de una mutación. Los aminoglucósidos presentan una aniquilación dependiente de la concentración; esto es, entre mayor sea la concentración del fármaco, mayor será el porcentaje de bacterias que éste aniquile y con mayor velocidad. También tienen un efecto posantibiótico significativo, de manera que la actividad antibacteriana persiste más allá del periodo durante el cual el fármaco está presente en cantidad medible. El efecto posantibiótico puede durar varias horas. Los efectos adversos de los aminoglucósidos dependen tanto de la concentración como del tiempo. Es poco probable que ocurra toxicidad hasta que se alcanza cierto umbral de concentración, pero una vez alcanzado, el tiempo transcurrido se torna crítico. Dicho umbral no está definido de manera precisa, pero una concentración mínima mayor de 2  $\mu\text{g/ml}$  puede indicar toxicidad. Cuando se trata con dosis importantes en términos clínicos, el tiempo total transcurrido por arriba de ese umbral es mayor con múltiples dosis más pequeñas de fármaco que con una sola dosis grande. La eficacia de una sola dosis diaria de aminoglucósido en un esquema combinado para infecciones por enterococos y en la endocarditis estafilocócica aún no se define y todavía se recomienda la administración estándar de dosis bajas cada 8 h. Los

aminoglucósidos se eliminan por vía renal y su excreción es directamente proporcional a la eliminación de creatinina. Para evitar su acumulación y una concentración nociva.

También es importante vigilar si la función renal cambia rápidamente, como sucede con una lesión renal aguda, para evitar una sobredosis o una dosis insuficiente. Si se evitan estas dificultades, la administración del aminoglucósido una sola vez al día es segura y efectiva. Si la eliminación de creatinina es  $>60$  ml/min se recomienda administrar una sola dosis diaria de 5 a 7 mg/kg de gentamicina o tobramicina (15 mg/kg para amikacina). El objetivo es administrar la cantidad de fármaco necesaria para obtener una concentración menor de 1  $\mu\text{g/ml}$  entre 18 y 24 horas después de su administración. De esta manera transcurre el tiempo suficiente para que se elimine el fármaco antes de la siguiente dosis. La concentración mínima adecuada se establece con precisión midiendo la concentración sérica en muestras obtenidas entre 2 y 12 horas después de la última dosis y ajustando la dosis según la eliminación real del fármaco o midiendo la concentración en una muestra obtenida 8 horas después de la dosis. Si la concentración a las 8 horas es 1.5 a 6  $\mu\text{g/ml}$ , la concentración mínima ideal se obtendrá a las 18 horas. Para un esquema usual de dosificación de dos o tres veces al día, deben determinarse las concentraciones séricas máximas a partir de una muestra sanguínea obtenida de 30 a 60 min después de una dosis y la concentración mínima en una muestra obtenida apenas antes de la siguiente dosis. La dosis de gentamicina y tobramicina se ajusta para mantener una concentración máxima de 5 a 10  $\mu\text{g/ml}$  y una concentración mínima menor de 2  $\mu\text{g/ml}$  ( $<1$   $\mu\text{g/ml}$  es ideal).

#### EFFECTOS ADVERSOS

Todos los aminoglucósidos son ototóxicos y nefrotóxicos. La ototoxicidad y nefrotoxicidad son más probables cuando el tratamiento se continúa durante más de cinco días, a dosis mayores, en individuos de edad avanzada y en el contexto de la insuficiencia renal. Su uso concomitante con diuréticos de asa (p. ej., furosemida, ácido etacrínico) u otros agentes antimicrobianos nefrotóxicos (p. ej., vancomicina más anfotericina) puede potenciar la nefrotoxicidad y debe evitarse en lo posible. La ototoxicidad se puede manifestar como daño auditivo que produce acúfenos y pérdida de la audición de alta frecuencia inicialmente, o como daño vestibular, evidenciado por la presencia de vértigo, ataxia y pérdida del equilibrio. La nefrotoxicidad causa concentraciones crecientes de creatinina sérica o disminución de su eliminación.

A dosis muy altas, los aminoglucósidos pueden producir un efecto similar al del curare, con bloqueo neuromuscular que causa parálisis respiratoria. La parálisis suele ser reversible con la administración de gluconato de calcio (de inyección rápida) o neostigmina. Rara vez ocurre hipersensibilidad.

#### USOS CLÍNICOS

Los aminoglucósidos se utilizan principalmente contra bacterias intestinales gramnegativas, en especial cuando los microorganismos aislados pueden ser resistentes a fármacos y si hay sospecha de septicemia. Casi siempre se utilizan en combinación con un antibiótico lactámico  $\beta$  para ampliar su cobertura y abarcar microorganismos patógenos grampositivos potenciales y sacar ventajas del sinergismo entre esas dos clases de fármacos. También se utilizan combinaciones de penicilina y aminoglucósidos para lograr actividad bactericida en el tratamiento de la endocarditis enterocócica y acortar la duración del tratamiento contra *Streptococcus viridans* y en algunos pacientes con

endocarditis por estafilococo. La elección del aminoglucósido y dosis dependen del tipo de infección y susceptibilidad del microorganismo aislado.

## SULFAMIDAS

Se obtienen sulfonamidas con propiedades físicas, químicas, farmacológicas y antibacterianas variables al añadir sustituyentes a los grupos amido ( $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{R}$ ) o amino ( $-\text{NH}_2$ ) del núcleo de la sulfanilamida. Las sulfonamidas tienden a ser mucho más solubles en pH alcalino que en pH ácido. Casi todas se pueden preparar como sales de sodio, que se utilizan para administración intravenosa.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Las sulfonamidas inhiben a la dihidropteroato sintetasa y la producción de folato. Las sulfonamidas inhiben a las bacterias tanto grampositivas como gramnegativas *Nocardia* sp, *Chlamydia trachomatis* y algunos protozoarios. También inhiben algunas bacterias entéricas como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Shigella* y *Enterobacter* sp. La combinación de una sulfonamida con un inhibidor de la dihidrofolato reductasa (trimetoprim o pirimetamina) tiene actividad sinérgica por inhabilitación secuencial de la síntesis de folato.

### RESISTENCIA

causan sobreproducción de PABA; 2) ocasionan la producción de una enzima de síntesis de ácido fólico que tiene poca afinidad por las sulfonamidas, o 3) alteran la permeabilidad a éstas. La dihidropteroato sintetasa con afinidad baja a la sulfonamida a menudo se codifica en un plásmido que es transmisible y se puede diseminar en forma rápida y amplia. Las mutantes de la dihidropteroato sintetasa resistentes a sulfonamidas también surgen bajo presión selectiva.

### FARMACOCINÉTICA

Las sulfonamidas se pueden dividir en tres grupos principales: 1) orales absorbibles; 2) orales no absorbibles, y 3) tópicas. Las primeras se pueden clasificar como de acción breve, intermedia y prolongada, con base en sus vidas medias.

Se absorben del estómago y el intestino delgado y se distribuyen ampliamente a los tejidos y líquidos corporales (incluidos el sistema nervioso central y el líquido cefalorraquídeo), la placenta y el feto.

**CUADRO 46-1** Propiedades farmacocinéticas de algunas sulfonamidas y pirimidinas

| Fármaco             | Semivida              | Absorción oral                            |
|---------------------|-----------------------|---|
| <b>Sulfonamidas</b> |                       |   |
| Sulfacitina         | Breve                 | Rápida (concentraciones máximas en 1-4 h) |
| Sulfisoxazol        | Breve (6 h)           | Rápida                                    |
| Sulfametizol        | Breve (9 h)           | Rápida                                    |
| Sulfadiazina        | Intermedia (10-17 h)  | Lenta (concentraciones máximas en 4-8 h)  |
| Sulfametoxazol      | Intermedia (10-12 h)  | Lenta                                     |
| Sulfapiridina       | Intermedia (17 h)     | Lenta                                     |
| Sulfadoxina         | Prolongada (7-9 días) | Intermedia                                |
| <b>Pirimidinas</b>  |                       |   |
| Trimetoprim         | Intermedia (11 h)     | Rápida                                    |
| Pirimetamina        | Prolongada (4-6 días) | Rápida                                    |

#### APLICACIONES CLÍNICAS

Las sulfonamidas rara vez se utilizan como fármacos únicos. Muchas cepas de especies antes susceptibles, incluidos meningococos, neumococos, estreptococos, estafilococos y gonococos, actualmente son resistentes. La combinación de fármaco trimetoprim-sulfametoxazol es el preparado ideal para infecciones como la producida por *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*) neumonía por toxoplasmosis, nocardiosis y, en ocasiones, otras infecciones bacterianas.

#### FÁRMACOS ORALES ABSORBIBLES

El sulfisoxazol y el sulfametoxazol son fármacos de acción breve a intermedia que se utilizan casi en forma exclusiva para tratar infecciones de vías urinarias. La dosis habitual en adultos es de 1 g de sulfisoxazol cada 6 h o 1 g de sulfametoxazol cada 8 o 12 h. La sulfadiazina en combinación con pirimetamina es el tratamiento ideal para la toxoplasmosis aguda. La combinación de sulfadiazina con pirimetamina, un potente inhibidor de la dihidrofolato reductasa, es sinérgica porque esos fármacos bloquean pasos secuenciales en la vía sintética del folato. La dosis de sulfadiazina es de 1 g cada 6 h, con pirimetamina, la dosis de carga es de 75 mg, seguida por 25 mg una vez al día. También debe administrarse ácido fólico, 10 mg por vía oral diarios, para disminuir al mínimo la supresión de la médula ósea. La sulfadoxina es la única sulfonamida de acción prolongada actualmente disponible en Estados Unidos y sólo en combinación con pirimetamina, un fármaco de segunda línea en el tratamiento del paludismo.

## **FÁRMACOS ORALES NO ABSORBIBLES**

La sulfasalazina (salicilazosulfapiridina) se utiliza ampliamente para tratar la colitis ulcerosa, enteritis y otras patologías intestinales inflamatorias.

## **FÁRMACOS TÓPICOS**

La solución de sulfacetamida sódica oftálmica o en ungüento es eficaz para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana y como tratamiento complementario en el tracoma. Otra sulfonamida, el acetato de mafenida, se administra en forma tópica pero puede absorberse en sitios de quemaduras. El fármaco y su principal metabolito inhiben a la carbonato deshidratasa y pueden causar acidosis metabólica, un efecto secundario que limita su utilidad. La sulfadiazina argéntica es una sulfonamida tópica mucho menos tóxica y se prefiere sobre la mafenida para la prevención de infecciones de heridas por quemadura.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Se ha considerado que todas las sulfonamidas, incluidos sulfas antimicrobianas, diuréticos, diazóxido y los fármacos hipoglucemiantes de tipo sulfonilurea, tienen capacidad alergénica parcial cruzada. No hay pruebas exhaustivas. Los efectos adversos más frecuentes son fiebre, exantema, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, urticaria, náusea, vómito, diarrea y sintomatología referible a las vías urinarias. El síndrome de Stevens-Johnson es un tipo de exantema cutáneo y de membranas mucosas particularmente grave y potencialmente letal que se asocia con el uso de las sulfonamidas. Otros efectos indeseados incluyen estomatitis, conjuntivitis, alteraciones hematopoyéticas, hepatitis y, rara vez, poliarteritis nudosa y psicosis.

## **TRASTORNOS DE LAS VÍAS URINARIAS**

Las sulfonamidas pueden precipitarse en la orina, en especial ante un pH neutro o ácido, con producción de cristaluria, hematuria, o incluso obstrucción. Esto rara vez es un problema con las sulfonamidas más solubles (p. ej., sulfisoxazol). La sulfadiazina, cuando se administra en grandes dosis, principalmente si la ingestión de líquidos es escasa, provoca cristaluria. La cristaluria se trata con bicarbonato de sodio, para alcalinizar la orina, y líquidos para aumentar el flujo urinario. Las sulfonamidas también se han señalado como partícipes de diversos tipos de nefrosis y en la nefritis alérgica.

## **TRASTORNOS HEMATOPOYÉTICOS**

Las sulfonamidas pueden causar anemia hemolítica o aplásica, granulocitopenia, trombocitopenia o reacciones leucemoides. Las sulfonamidas pueden provocar afecciones hemolíticas en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Las sulfonamidas tomadas cerca del término del embarazo aumentan el riesgo de kernicterus en los recién nacidos.

# QUINOLONAS

Las quinolonas importantes son análogos fluorados sintéticos del ácido nalidíxico con actividad contra una variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Las quinolonas bloquean la síntesis de DNA bacteriano por inhibición de la topoisomerasa II bacteriana (DNA girasa) y la topoisomerasa IV. La inhibición de la DNA girasa previene la relajación del DNA positivamente superenrollado necesario para la transcripción y la replicación normales. La inhibición de la topoisomerasa IV interfiere con la separación del DNA cromosómico replicado en las células hijas respectivas durante la división celular.

## ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA

Las quinolonas anteriores, como el ácido nalidíxico, no alcanzan concentraciones antibacterianas sistémicas y sólo fueron útiles para el tratamiento de infecciones de vías urinarias bajas. Los derivados fluorados (ciprofloxacina, levofloxacina y otros, tienen una actividad antibacteriana mucho mejor en comparación con el ácido nalidíxico y sí alcanzan concentraciones bactericidas en sangre y tejidos. Las fluoroquinolonas originalmente se desarrollaron por su excelente actividad contra las bacterias aerobias gramnegativas; su actividad contra microorganismos grampositivos era limitada. En varios fármacos más recientes se ha mejorado su actividad contra cocos grampositivos.

La ciprofloxacina es el fármaco más activo de este grupo contra los microorganismos gramnegativos, particularmente *P. aeruginosa*. La levofloxacina, el isómero I de ofloxacina, tiene actividad superior contra microorganismos grampositivos, incluido *Streptococcus pneumoniae*. La gatifloxacina, la gemifloxacina y la moxifloxacina constituyen un tercer grupo de fluoroquinolonas con mejor actividad contra microorganismos grampositivos, en particular *S. pneumoniae* y algunos estafilococos. La gemifloxacina es activa in vitro contra cepas de *S. pneumoniae* resistentes a ciprofloxacina pero no se ha demostrado su eficacia in vivo.

## RESISTENCIA

Durante el tratamiento con fluoroquinolonas, surge aproximadamente un microorganismo resistente de cada 10<sup>7</sup>-10<sup>9</sup> microorganismos, sobre todo entre los estafilococos, *P. aeruginosa* y *Serratia marcescens*. La resistencia se debe a una o más mutaciones puntuales en la región de unión de quinolona de la enzima o a un cambio en la permeabilidad del microorganismo. Sin embargo, esto no cuenta para la facilidad relativa con que aparece resistencia en bacterias sumamente susceptibles. En fechas recientes se describieron dos tipos de resistencia mediada por plásmidos. En el primer tipo se utilizan proteínas Qnr que protegen a la DNA girasa de las fluoroquinolonas. La segunda es una variante de un aminoglucósido acetiltransferasa capaz de modificar la ciprofloxacina. Ambos mecanismos confieren una resistencia de bajo grado que puede facilitar las mutaciones puntuales que confieren resistencia de grado alto. La resistencia a una fluoroquinolona, en particular si ésta es de grado alto, en general confiere resistencia cruzada contra todos los demás miembros de esa clase.

## FARMACOCINÉTICA

Después de su administración oral, las fluoroquinolonas se absorben bien (biodisponibilidad de 80 a 95%) y se distribuyen en forma amplia en los líquidos y tejidos corporales. Las vidas medias séricas varían de 3 a 10 h. Las vidas medias relativamente prolongadas de levofloxacin, gemifloxacin, gatifloxacin y moxifloxacin permiten su dosificaci3n una vez al d3a. La absorci3n oral se altera por la presencia de cationes divalentes y trivalentes, incluidos los de los antiácidos. Por tanto, las fluoroquinolonas orales deben administrarse 2 h antes o 4 h despu3s de cualquier producto que contenga esos cationes. Las concentraciones séricas del fármaco administrado por vía intravenosa son similares a las del tomado por vía oral. Casi todas las fluoroquinolonas se eliminan por mecanismos renales, ya sea secreci3n tubular o filtraci3n glomerular. Es necesario el ajuste de dosis en pacientes con depuraci3n de creatinina menor de 50 ml/min; un ajuste exacto depende del grado de alteraci3n renal y la fluoroquinolona espec3fica que se utiliza. No es necesario el ajuste de dosis para la insuficiencia renal con la moxifloxacin. Las fluoroquinolonas que no se eliminan por vía renal est3n relativamente contraindicadas en pacientes con insuficiencia hepática.

## APLICACIONES CLÍNICAS

Las fluoroquinolonas (excepto la moxifloxacin, que alcanza una concentraci3n urinaria relativamente baja) son efectivas en las infecciones urinarias producidas por diversos microorganismos, incluida *P. aeruginosa*. Estos fármacos tambi3n son eficaces para la diarrea bacteriana causada por especies de *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli* toxig3nica y *Campylobacter*. Las fluoroquinolonas (excepto la norfloxacin, que no alcanza concentraciones sist3micas adecuadas) se han usado en infecciones de tejidos blandos, huesos y articulaciones, así como en las del aparato respiratorio e intraabdominales, incluidas las producidas por microorganismos multirresistentes, como las especies de *Pseudomonas* y *Enterobacter*. La ciprofloxacin es un fármaco ideal para la profilaxis y tratamiento del carbunco, aunque las nuevas fluoroquinolonas son activas al respecto *in vitro* y muy probablemente tambi3n *in vivo*.

## EFFECTOS ADVERSOS

En general, las fluoroquinolonas son bien toleradas. Los efectos más frecuentes son náusea, v3mito y diarrea. En ocasiones cefalea, mareo, insomnio, exantema o anomal3as de las pruebas de funci3n hepática. Se ha comunicado fotosensibilidad con la lomefloxacin y pefloxacin. Puede ocurrir prolongaci3n del intervalo QTc con gatifloxacin, levofloxacin, gemifloxacin y moxifloxacin, que deben evitarse o administrarse con precauci3n en pacientes con prolongaci3n conocida del intervalo QTc o hipopotasemia no corregida; en aquellos que reciben fármacos antiarr3tmicos de clase IA (p. ej., quinidina o procainamida) o de clase III (sotalol, ibutilida, amiodarona); así como en quienes reciben otros fármacos que se sabe aumentan el intervalo QTc (p. ej., eritromicina, antidepressivos tric3clicos). La gatifloxacin se vincula con hiperglucemia en pacientes con diabetes y con hipoglucemia en los que reciben tambi3n fármacos hipoglucemiantes orales.