



- ✚ ALUMNO: DARWIN KEVIN MORENO AGUILAR
- ✚ MAESTRA: LIC. AMBAR BELEN TRINIDAD GOMEZ
- ✚ MATERIA: FARMACOLOGIA I
- ✚ FECHA DE ENTREGA: 22/07/2020

# PRINCIPALES GRUPOS DE ANTIBIOTICOS

## 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 y estructura química

La presencia del anillo betalactámico define químicamente a esta familia de antibióticos. Además, éste determina el mecanismo de acción (inhibición de la síntesis de la pared celular), la escasa toxicidad directa (actúa sobre la pared celular del microorganismo que no está presente en la célula eucariota animal) y el principal mecanismo de resistencia (las betalactamasas) de esta gran familia de antibióticos. No obstante, para que el betalactámico sea activo, es preciso que esté unido a otros radicales (habitualmente otros anillos). La asociación de diferentes tipos de cadenas lineales, junto con las características propias de este esqueleto básico formado por los 2 anillos (llamado núcleo), modifica las propiedades del compuesto resultante y da lugar a los diferentes grupos de antibióticos betalactámicos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas. Dentro de cada grupo, pequeñas alteraciones en la estructura química son capaces de modificar las características del antibiótico, como el espectro, la afinidad por determinados receptores o la resistencia a las betalactamasas.

### 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: penicilinas naturales (G y V), penicilinas resistentes a las penicilinasas estafilocócicas (oxacilina, meticilina, dicloxacilina), aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina), carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina), ureidopenicilinas (piperacilina).

	Vías de utilización	Espectro microbiano
<b>Penicilinas naturales</b>		
Penicilina G	IM	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> beta hemolíticos <i>Streptococcus bovis</i>
	IV	<i>Streptococcus</i> grupo viridans <i>Pasteurella multocida</i>
Penicilina V	VO	<i>Neisseria meningitides</i> <i>Clostridium</i> spp <i>Treponema pallidum</i> <i>Actinomyces</i>
<b>Aminopenicilinas</b>		Igual que anterior más:
Ampicilina	IM, IV	<i>Enterococcus</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Haemophilus influenzae</i> no productor de beta lactamasa
Amoxicilina	VO	<i>Salmonella</i> spp <i>E. Coli</i> no productor de beta lactamasas <i>Proteus mirabilis</i>

<b>Penicilinas antiestafilocócicas</b>		
Cloxacilina	VO	<i>Staphylococcus</i> spp metilino sensibles
Oxacilina	VO, IM, IV	
Dicloxacilina	VO	
<b>Carboxipenicilinas</b>		
Ticarcilina	IM, IV	Más activas contra la hidrólisis por beta lactamasas producidas por enterobacterias y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<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.

**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 prolongada 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 metilina y *Listeria monocytogenes*.

**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.

	Antibióticos	Espectro antimicrobiano
<b>Cefalosporinas de primera generación</b>	Cefadroxil	<i>Staphylococcus</i> spp metilino sensibles
	Cefazolina	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	Cefalexina	

	Cefuroxime	<i>E. Coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella spp</i>
<b>Cefalosporinas de segunda generación</b>	Cefuroxime	Agregan actividad sobre <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Cefalosporinas de tercera generación</b>	Cefotaxime	Enterobacterias <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	Ceftriaxona	
	Cefotoperazona Cefoperazona	Agrega cobertura sobre <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Cefalosporinas de cuarta generación</b>	Cefepime	Estable frente a beta lactamasas cromosómicas de clase 1
	Cefpirome	

### 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

anaerobicida, 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.

### **Efectos adversos de betalactámicos**

Los efectos adversos son poco frecuentes y generalmente de poca importancia clínica, ya que estos fármacos actúan sobre sustratos enzimáticos no presentes en las células eucariotas del hombre o de los animales. Poseen una cierta acción irritativa directa 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.

#### **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.

### **Características farmacocinéticas**

Las propiedades farmacocinéticas de los betalactámicos (que varían según los compuestos). Tras la administración intravenosa se alcanzan con rapidez concentraciones plasmáticas elevadas, pero la semivida de eliminación de la mayoría de los betalactámicos (con función renal normal) es baja, por lo que en general deben administrarse varias veces al día. Los betalactámicos con semividas de eliminación más prolongadas son el ertapenem (4h) y la ceftriaxona (8h); tras su administración se consiguen concentraciones terapéuticas durante 24h. La asociación de procaína y benzatina a la penicilina G consigue la liberación sostenida del antibiótico, lo que permite su administración cada 24h y hasta cada 3 semanas, respectivamente. Las sustancias nativas se absorben poco o nada por vía digestiva (el ácido clorhídrico las degrada), mientras que la absorción de algunos derivados sintéticos y semisintéticos (como la amoxicilina o las cefalosporinas orales) es mejor. La presencia de alimento retrasa y disminuye la absorción, que se produce a la altura de la primera porción duodenal. La unión a proteínas es muy variable (del 15 a prácticamente el 100%), y sólo la fracción libre es activa. Los betalactámicos tienen una distribución corporal amplia, con concentraciones séricas y tisulares adecuadas en la mayoría de los tejidos, incluidos la bilis y el líquido sinovial; atraviesan sin problemas la barrera placentaria, pero no penetran bien ni en el sistema nervioso central no inflamado ni en el ojo. Sin embargo, cuando hay inflamación meníngea, la penetración a través de la barrera hematoencefálica aumenta de 3 a 10 veces, lo que permite concentraciones terapéuticas en algunos de ellos (cloxacilina, ceftriaxona, ceftazidima y meropenem). Al tratarse de sustancias poco lipofílicas, su penetración intracelular es escasa y casi nunca alcanzan niveles mayores del 25 al 50% de las concentraciones plasmáticas. Por tanto, son antibióticos poco útiles en el tratamiento de las infecciones intracelulares.

Tabla 2.

Propiedades farmacocinéticas de los betalactámicos

Antibiótico	Posología	Concentración máxima, mg/l (dosis administrada) <sup>b</sup>	Semivida (h)	Unión a proteínas (%)	Excreción urinaria (%)	Excreción biliar (%) <sup>e</sup>
<b>Penicilinas</b>						
<b><i>Penicilinas sensibles a las betalactamasas</i></b>						
<b>Bencilpenicilina sódica i.v.</b>	1–4 MU/2–4h	20 (1 MU)	0,5	55	70	Superior
<b>Penicilina procaína i.m.</b>	300.000–600.000 UI/12–24h	3 (1,2 MU)				Superior
<b>Penicilina benzatina i.m.</b>	1,2–2,4 MU/1–3 semanas	0,2 (1,2 MU)				Superior
<b>Penicilina V p.o.</b>	0,5–1g/6–8h	3–5 (0,5g)	1	80	20–40	Inferior
<b>Ampicilina p.o.</b>	0,5–1g/6–8h	3–10 (0,5g)	0,8–1	17	70	Superior
<b>i.v.</b>	100–300mg/kg/d en 4–6 dosis	40–60 (1g)				
<b>Amoxicilina p.o.</b>	0,5–1g/8h	8–24 (0,5–3g)	1	17	70	Superior
<b><i>Penicilinas resistentes a las penicilinasas</i></b>						
<b>Cloxacilina p.o.</b>	0,5–1g/4–6h	8–10 (0,5g)	0,5	94	80	Inferior
<b>i.v.</b>	1–2g/4h	70–100 (1g)				
<b>Amoxicilina-clavulánico p.o.</b>	500–875mg/8h	8–24 (0,5–3g) <sup>d</sup>	1 <sup>d</sup>	17 <sup>d</sup>	70 <sup>d</sup>	Superior <sup>d</sup>
<b>i.v.</b>	2g/12h <sup>e</sup>	17 (2g) <sup>d,e</sup>				
<b>i.v.</b>	1–2g/8h	100 (2g) <sup>d</sup>				
<b>Piperacilina-tazobactam i.v.</b>	4g/0,5g/6–8h	200–300 (2–4g) <sup>f</sup>	1,3 <sup>f</sup>	30 <sup>f</sup>	30 <sup>f</sup> –90 <sup>f</sup>	Superior <sup>f</sup>
<b>Cefalosporinas</b>						
<b>Primera</b>						

<b>generación</b>						
<b>Cefazolina i.v./i.m.</b>	1–2g/8h	60–180 (1g)	1,8	80	95	Igual
<b>Cefalotina i.v./i.m.</b>	0,5–2g/4–6h	20–50 (1g)	0,7	70	70	Inferior
<b>Cefradina p.o.</b>	250mg–1g/6h	17 (500mg)	0,9	10	90	Superior
<b>i.m./i.v.</b>	0,5–2g/6	12–80 (1g)				
<b>Cefalexina p.o.</b>	1–2g/24h	18 (0,5g)	0,9	10	98	Superior
<b>Cefadroxilo p.o.</b>	0,5–1g/12h	16–30 (0,5–1g)	1,2 (0,5) <sup>a</sup>	20	90	Inferior
<b>Segunda generación</b>						
<b>Cefuroxima i.v.</b>	750mg/8h	100 (1,5g)	1,4	40	90	Inferior
<b>p.o.</b>	250–500mg/8–12h	4–7 (250–500mg)				
<b>Cefonicida i.v.</b>	0,5–2g/24h	100–150 (1g)	4,5	98	95	Inferior
<b>Cefaclor p.o.</b>	250–500mg/8h	13 (0,5g)	1	25	70	Inferior
<b>Cefprozilo p.o.</b>	500mg/12–24h	6–10 (250–500mg)	1,3	40	70	Inferior
<b>Cefoxitina i.m./i.v.</b>	1–2g/6–8h	24–110 (1g)	0,8	70	80	Superior
<b>Tercera generación</b>						
<b>Ceftriaxona i.m./i.v.</b>	1–4g/24h	80–150 (1g)	8	90	50	Muy superior
<b>Cefotaxima i.v.</b>	1g/6h (máx 300mg/kg/d)	25–80 (1g)	1	40	60	Inferior
<b>Cefditoren pivoxil p.o.</b>	200–400mg/12h	2.5–4.5 (200–400mg)	1,3–2	88	20	Inferior
<b>Ceftibuteno p.o.</b>	400mg/24h	11–17 (200–400mg)	2,3	65	70	Inferior
<b>Cefixima p.o.</b>	400mg/24h	3–4,5 (200–400mg)	3–4	70	20	Superior
<b>Cefpodoxima proxetilo p.o.</b>	100–200mg/12h	2,5–4,5 (200–400mg)	2–3	20–40	80	Inferior

<b>Ceftazidima i.v.</b>	2g/8h	40–80 (1g)	1,8	20	85	Inferior
<b>Cefepima i.v.</b>	2g/12h	60 (1g)	2	<20	85	Inferior
Carbapenémicos						
<b>Imipenem i.v.</b>	500mg/6h	10–40 (0,5)	1	10	70	Inferior
<b>Meropenem i.v.</b>	500mg–2g/8h	25–55 (0,5–1g)	1	<20	70	Inferior
<b>Ertapenem i.v./i.m.</b>	1g/24h	150 (1g)	4	95	80	Inferior
Monobactámicos						
<b>Aztreonam i.v./i.m.</b>	1g/8h	50–100 (1g)	1,7	60	70	Inferior

i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; MU: millones de unidades; p.o.: per os (por vía oral).

- a) La posología indicada es la más habitual para adultos y con función renal normal. Puede variar en función de la indicación.
- b) Se indica la concentración máxima total del fármaco (se consideran la fracción libre y la unida a proteínas). Entre paréntesis se indica la dosis que hay que administrar para obtener la concentración máxima indicada.
- c) Concentración en bilis referida a la concentración simultánea en suero.
- d) Referida a amoxicilina.
- e) Formulación retardada de amoxicilina con ácido clavulánico.
- f) Referido a piperacilina.
- g) Farmacocinética dependiente de la dosis.

El metabolismo de la mayoría de los betalactámicos es casi nulo; se mantienen en forma activa hasta su eliminación renal mediante filtrado glomerular y secreción tubular. En general, es necesario ajustar la dosis del betalactámico en sujetos con filtrado glomerular inferior a 50ml/min. Los betalactámicos se aclaran con la diálisis (más con la hemodiálisis que con la diálisis peritoneal), por lo que habitualmente es preciso administrar dosis extras tras el procedimiento, para mantener las concentraciones adecuadas del antimicrobiano. En algunos preparados, como la cefoperazona o la ceftriaxona, predomina la excreción por vía biliar. Muy pocos de los betalactámicos experimentan algún tipo de metabolismo antes de su eliminación, como la desacetilación (en el caso de la cefalotina o de la cefotaxima) o la inactivación por las hidroxipeptidasas renales (en el caso del imipenem).

## Efectos adversos

### 1. Efectos adversos que no se relacionan con hipersensibilidad.

Los betalactámicos son fármacos en general bien tolerados, ya que ejercen su acción sobre un sustrato que no comparte con las células eucariotas, por lo que generan poca toxicidad directa. Tienen cierta acción irritativa sobre el lugar de administración y pueden causar gastritis si se administran por vía digestiva, dolor con la inyección intramuscular (típico de los preparados inyectables de bencilpenicilina) o flebitis (característico de algunos betalactámicos, como la cloxacilina). Otro efecto secundario habitual es la disbacteriosis, consistente en la colonización y superinfección por parte de bacterias endógenas resistentes u hongos, que se puede manifestar en forma de trastornos digestivos (diarrea, flatulencia) o vaginales (candidiasis vaginal). Los trastornos disbacterióticos están en relación directa con la amplitud del espectro antibiótico, con la dosis y con la concentración del antibiótico en las mucosas y en la piel. Pueden aparecer convulsiones y crisis mioclónicas si se utilizan dosis elevadas, especialmente en sujetos con alteración de la función renal. El imipenem disminuye, además, el umbral epileptógeno, por lo que es preferible evitarlo en sujetos con antecedentes o factores de riesgo de crisis convulsionantes. Se pueden producir trastornos hematológicos reversibles (citopenias) y hepáticos (colostasis).

### 2. Efectos adversos por hipersensibilidad

La penicilina es el fármaco que más frecuentemente causa fenómenos de alergia, y este antecedente está presente en hasta el 10% de los sujetos hospitalizados. Es preciso tener en cuenta que sólo el 10% de los sujetos con historia de alergia a la penicilina tienen reacciones alérgicas cuando se vuelven a exponer a la misma, ya que hay una pérdida de inmunogenicidad con el tiempo. Las manifestaciones alérgicas frente a la penicilina se pueden clasificar, en función del mecanismo y de la cronología en:

**a)** Reacciones mediadas por la inmunoglobulina E (IgE), que suelen ser inmediatas (por lo general, en los primeros 15min), pero que hasta en el 5% de los casos se pueden presentar entre una y 72h tras la administración del fármaco (formas aceleradas). Este tipo de reacción alérgica se puede manifestar como urticaria, rubor brusco intenso o prurito (y no otros tipos de lesiones cutáneas), angioedema, edema laríngeo, hipotensión, arritmia cardíaca o cualquier combinación de los anteriores. La anafilaxia implica la presencia de reacción alérgica grave con 2 o más órganos afectados, y su incidencia es de uno cada 5.000 a 10.000 tratamientos en el caso de la penicilina. Hay que tener en cuenta

que las reacciones cutáneas más frecuentes tras la administración de penicilina (exantema morbiliforme, exantema tras la administración de aminopenicilinas en infecciones víricas y otros) no están mediadas por la IgE. En cambio, un sujeto con urticaria puede evolucionar potencialmente hacia una reacción anafiláctica grave. Este tipo de reacción precisa sensibilización (exposición) previa al fármaco. Tras la sensibilización, una exposición al fármaco causante provoca manifestaciones clínicas mucho más rápido (de minutos a horas). La posibilidad de presentar este tipo de reacción alérgica es la que se detecta mediante las pruebas de sensibilidad cutánea, que determinan la presencia de anticuerpos anti-IgE.

**b)** Reacciones mediadas por otros mecanismos. Se presentan a partir de las 72h de la administración del fármaco y pueden estar mediadas por anticuerpos (hemólisis, citopenias, nefritis intersticial), inmunocomplejos (la clásica enfermedad del suero), reacción de sensibilidad retardada mediada por linfocitos T (exantemas no urticariformes) o mecanismos desconocidos (eritema multiforme, eritema fijo medicamentoso, infiltrados pulmonares, eosinofilia, fiebre medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de hipersensibilidad). Este tipo de reacciones no se pueden prever con la realización de pruebas de sensibilidad cutánea.

Los sujetos con alergia a la penicilina pueden tener reacciones cruzadas con otros betalactámicos, como las cefalosporinas (en general, aproximadamente del 3 al 4% de los expuestos a las cefalosporinas tiene alergia y del 4 al 10% entre los alérgicos a las penicilinas; la reacción cruzada con cefalosporinas de primera generación es mayor) o los carbapenémicos (el 3% en expuestos en general y el 11% en sujetos alérgicos a la penicilina). El aztreonam es bien tolerado por los sujetos alérgicos a betalactámicos.

En sujetos con historia clara de alergia de cualquier tipo a betalactámicos, lo más recomendable es evitar el tratamiento con estos fármacos. En los casos (confirmados o sospechosos) de reacción mediada por la IgE, cuando sea necesario administrar un betalactámico (o antes, en previsión de que pueda serlo), está indicado realizar una prueba de sensibilidad cutánea para confirmar el diagnóstico. Un test negativo indica que la reacción que presentó el sujeto no fue mediada por la IgE o que no hay anticuerpos anti-IgE presentes, por lo que es seguro administrar la penicilina nuevamente. Si se realiza con los alérgenos adecuados, el test cutáneo tiene un valor predictivo negativo muy elevado; sujetos con historia bien documentada de alergia a la penicilina y un test cutáneo negativo tienen una probabilidad de presentar algún tipo de reacción tras la administración de la misma penicilina en hasta el 9% de los casos, de los que únicamente el 1% corresponde a reacciones mediadas por la IgE que, por tanto, pueden desembocar

en reacción anafiláctica grave. No se ha documentado ningún caso de reacción alérgica grave a otras penicilinas diferentes de la testada en sujetos con test cutáneo negativo. Si el test es positivo y el tratamiento con betalactámicos es inevitable, estaría indicado realizar desensibilización con dosis ascendentes de penicilina (en medio hospitalario, tras el consentimiento informado del sujeto, con la monitorización hemodinámica pertinente y a cargo de un equipo médico entrenado). Con este procedimiento se pueden producir fenómenos alérgicos (hasta en un tercio de los sujetos), pero la anafilaxia es excepcional y es efectivo en el 75% de los casos. Es preciso repetirlo cada vez que se requiera el uso del antibiótico y no influye en las reacciones alérgicas no mediadas por la IgE. Si no se puede hacer desensibilización, hay que evitar el uso de betalactámicos.

## **POLIPÉPTIDOS**

Los polipéptidos son una clase de antibióticos utilizados para tratar varios tipos de infecciones. Los polipéptidos comprenden los siguientes:

- Bacitracina
- Colistina
- Polimixina B

Algunas bacterias tienen una cubierta externa (pared celular) que las protege. La bacitracina evita que las bacterias formen esta pared. La colistina y la polimixina B actúan alterando la membrana celular subyacente a la pared de algunas bacterias. Como resultado, las bacterias mueren.

La bacitracina se usa principalmente para tratar infecciones cutáneas superficiales causadas por *Staphylococcus aureus*. Se aplica directamente sobre la piel (vía tópica).

Los antibióticos polipeptídicos rompen las paredes celulares de las bacterias (véase tabla Polipéptidos).

La bacitracina es un antibiótico polipeptídico que inhibe la síntesis de la pared celular y tiene actividad contra bacterias grampositivas.

La colistina (polimixina E) y la polimixina B son polipéptidos catiónicos que alteran la membrana celular de la bacteria debido a su unión a la membrana exterior aniónica. Neutralizan de esta forma la toxicidad bacteriana y causan su muerte.

El metanosulfonato de colistina (o colistimetato de sodio [CMS]) es una preparación parenteral de un profármaco que se transforma en colistina en la sangre y la orina. Este profármaco es menos tóxico que la colistina.

En general, los polipéptidos (excepto la colistina) se usan por vía tópica; la absorción sistémica es mínima.

### Resistencia

La resistencia se adquiere típicamente a través de modificaciones en el resto del lípido A de la membrana externa del lipopolisacárido; estas modificaciones producen una superficie celular con carga más positiva, que carece de afinidad para las polimixinas cargadas positivamente. La resistencia adquirida se puede transportar en elementos genéticos móviles (p. ej., plásmido mcr-1, 2, 3 [resistencia a la colistina mediada por el plásmido]), que aumenta el riesgo de transferencia horizontal. La resistencia cruzada entre colistina y polimixina B es casi del 100%.

### Indicaciones

Los polipéptidos se usan para varios tipos de infecciones (véase tabla Algunos usos clínicos de los polipéptidos).

**Bacitracina** se utiliza principalmente como un tratamiento tópico para:

- Infecciones superficiales de la piel causadas por *Staphylococcus aureus*

La **polimixina B** y la **colistina** tienen actividad bactericida rápida dependiente de la concentración contra

- La mayoría de los bacilos gramnegativos facultativos y aerobios, incluso *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Acinetobacter*

Estos fármacos no tienen actividad contra especies de *Proteus*, *Providencia*, *Burkholderia* y *Serratia* algunos anaerobios estrictos, entre ellos *Bacteroides fragilis* y bacterias grampositivas.

La creciente prevalencia de bacilos gramnegativos resistentes a múltiples medicamentos en los hospitales ha llevado a un resurgimiento del uso de colistina intravenosa para infecciones sistémicas graves (p. ej., neumonía asociada a respirador, bacteriemia). Sin embargo, la polimixina B y la colistina IV normalmente deben utilizarse sólo cuando no existen opciones menos tóxicas. Cuando se usan polimixinas, se deben combinar con otros medicamentos como meropenem, no como monoterapia. La colistina a menudo se combina con otros antibióticos para tratar infecciones causadas por bacterias resistentes a múltiples fármacos; la eficacia de estas combinaciones aún no se ha evaluado rigurosamente en los ensayos clínicos. Algunas de las combinaciones más nuevas

de betalactámicos con inhibidores son preferibles a la terapia basada en polimixina, siempre que esto sea posible.

### **Contraindicaciones**

Todos los polipéptidos están contraindicados en pacientes que han tenido previamente reacciones alérgicas a ellos.

El CMS y la polimixina B no deben administrarse simultáneamente con medicamentos que bloquean la transmisión neuromuscular o que son nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos o fármacos del tipo del curare).

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos de los polipéptidos incluyen

- Nefrotoxicidad
- Neurotoxicidad central y periférica

Las polimixinas son nefrotóxicas. El CMS y la polimixina B pueden causar parestesias circunmorales y de las extremidades, vértigo, dificultad del habla, debilidad muscular y dificultad respiratoria debido al bloqueo neuromuscular, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

### **Consideraciones sobre la dosis**

Debido a que la colistina fue lanzada antes del advenimiento del análisis moderno farmacocinético/farmacodinámico, la dosificación adecuada no se ha estudiado tan rigurosamente como para muchos antibióticos modernos. Además, los fabricantes no utilizan un método uniforme para describir la cantidad de fármaco; algunos usan unidades internacionales y otros utilizan mg de actividad de colistina o mg de colistimetato real.

Cualesquiera sean las unidades que se utilizan, muchos expertos creen que la dosis recomendada por el fabricante de 2,5 a 5 mg/kg de la actividad de base de colistina por día divididos en 2 a 4 dosis es demasiado baja, y recomiendan regímenes de dosis más altas, incluyendo el uso de una dosis de carga. Sin embargo, la nefrotoxicidad es dependiente de la dosis y se convierte en una preocupación mayor con dosis más altas. Las dosis deben determinarse en interconsulta con un experto.

## **AMINOGLUCÓSIDOS**

**Definición:** está definida por la presencia de dos o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un anillo aminociclitol. Según los aminoazúcares se

clasifican en familias. En nuestro país los aminoglucósidos disponibles son: gentamicina, amikacina y estreptomicina para uso parenteral. La tobramicina se encuentra disponible en presentación para uso oftalmológico. La espectinomicina no tiene aminoazúcares, y a pesar de ser considerada muchas veces en el grupo, no es un verdadero aminoglucósido. Son altamente polares, poli-cationes solubles en agua y generalmente estables al calor y cambios de pH entre 5 y 8.

**Espectro de acción:** los aminoglucósidos generalmente son activos frente a los estafilo-cocos, 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 estreptomicina. La combinación con penicilina, ampicilina o un glicopéptido actúa de forma sinérgica, excepto cuando las cepas son altamente resistentes a los aminoglucósidos. Los aminoglucósidos son activos frente a la mayoría de especies de Enterobacteriaceae y Pseudomonadaceae. La gentamicina, la tobramicina, la amikacina y la netilmicina tienen una actividad similar, con excepciones: la tobramicina es más activa frente a *P. aeruginosa*, la gentamicina lo es frente a especies de *Serratia* y la netilmicina muestra menos actividad frente a *P. aeruginosa*. *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia* suelen ser resistentes a los aminoglucósidos. Los aminoglucósidos son inactivos frente a las bacterias anaerobias.

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

**Farmacocinética y farmacodinamia:** la farmacocinética de los aminoglucósidos se caracteriza por su variabilidad entre un paciente y otro. Todos los aminoglucósidos comparten unos aspectos farmacocinéticos similares, excepto en la dosis (la de amikacina es cuatro veces superior a la de gentamicina, tobramicina y netilmicina). Los aminoglucósidos presentan una escasa absorción oral y necesitan administrarse por vía parenteral. En general, los aminoglucósidos se administran por vía intravenosa en perfusión durante 30 minutos. Cuando se emplea la vía intramuscular, la concentración plasmática máxima tarda más

tiempo en alcanzarse y depende de la zona de inyección. Los aminoglucósidos en aerosol llegan mínimamente al torrente circulatorio. Los aminoglucósidos se distribuyen en el volumen extracelular. La alteración del mismo, como sucede en caso de insuficiencia cardíaca, ascitis, quemados o insuficiencia renal, obliga a modificar la dosis. La unión de los aminoglucósidos a las proteínas plasmáticas es escasa, por lo que su concentración en los líquidos intersticiales se aproxima a la plasmática. La vida media es de aproximadamente dos horas, pero puede sobrepasar las 24 horas en caso de alteración de la función renal. Los aminoglucósidos son filtrados durante la hemodiálisis, especialmente con los nuevos aparatos, por lo cual se deben administrar después de la sesión de diálisis. Debido a su estructura polar, los aminoglucósidos penetran en pequeña cantidad en el interior de las células, excepto en las del túbulo proximal renal, donde estos antibióticos alcanzan una concentración superior a la plasmática. Los aminoglucósidos atraviesan escasamente la barrera hematoencefálica. Las concentraciones en las secreciones bronquiales tras su administración parenteral son bajas. La concentración en el humor acuoso es similar a la plasmática, si bien en el humor vítreo es menor, por lo que en el tratamiento de la vitritis por bacilos gramnegativos se recomienda la administración intravítrea del aminoglucósido. Las concentraciones logradas en la bilis y la próstata son inferiores a la plasmática. Las concentraciones alcanzadas en el hueso, el líquido sinovial y el líquido peritoneal son satisfactorias, pero en los líquidos purulentos son bajas, como consecuencia de la acidosis y la anaerobiosis local. Los aminoglucósidos se excretan sin metabolizar fundamentalmente por vía renal (por filtrado glomerular), y en mínimas cantidades por la bilis. Tras la filtración, estos fármacos se reabsorben en pequeña cantidad en el túbulo proximal de la corteza renal, concentrándose en las células tubulares (la gentamicina en mayor medida que la amikacina y la tobramicina). La concentración alcanzada en orina es 25 a 100 veces superior a la plasmática y puede detectarse hasta semanas después de completar el tratamiento. El efecto antibacteriano de los aminoglucósidos depende de la concentración alcanzada, puesto que la capacidad bactericida está en relación con la concentración plasmática, o lo que es lo mismo, a mayor concentración, mayor poder bactericida. En este caso, el tiempo de exposición de la bacteria al antibiótico es poco importante para la muerte del microorganismo. La concentración plasmática máxima óptima necesaria para conseguir una actividad bactericida sobre los microorganismos debe ser al menos diez veces superior a la CIM, si bien otros autores prefieren emplear como parámetro farmacodinámico para explicar la actividad antibacteriana, el cociente del área bajo la curva y la CIM.

El efecto postantibiótico consiste en la capacidad que tienen ciertos antibióticos, como los betalactámicos y los aminoglucósidos, de parar el crecimiento bacteriano

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

**Efectos adversos:** los aminoglucósidos pueden causar nefrotoxicidad, ototoxicidad y bloqueo neuromuscular, y en menor medida exantemas cutáneos, fiebre por antibióticos, depresión medular, anemia hemolítica y antagonismo del factor V de la coagulación. La toxicidad renal ocurre en un 5% a 25% de los pacientes tratados con la pauta convencional. Todos los aminoglucósidos inducen nefrotoxicidad; el que más la produce es la neomicina y el que menos la estreptomycin. En algunos estudios la tobramicina y la netilmicina se comportan con menos nefrotoxicidad respecto a la gentamicina, nunca con una diferencia clínicamente significativa. La nefrotoxicidad se debe a la inhibición de las fosfolipasas de los lisosomas del túbulo proximal, lo que ocasiona una fosfolipoidosis con posterior disfunción celular, necrosis y pérdida de las enzimas epiteliales. La nefrotoxicidad aparece a los varios días de tratamiento y consiste en una disminución del filtrado glomerular, cursando como fallo renal no oligúrico leve a moderado y en ocasiones grave. Generalmente es reversible, si bien es la primera causa de morbilidad de los aminoglucósidos, con una prolongación de la estancia hospitalaria y un aumento del coste del tratamiento. Los factores que contribuyen a la nefrotoxicidad son la hipotensión, la duración prolongada del tratamiento, una enfermedad hepática asociada, concentraciones séricas elevadas y administración conjunta de fármacos nefrotóxicos, como glucopéptidos, diuréticos, amfotericina B y contrastes radiológicos. La ototoxicidad es irreversible y puede afectar al nervio vestibular con alteraciones del equilibrio, síndrome vertiginoso y nistagmo, o al nervio auditivo con hipoacusia. La clínica de la ototoxicidad depende del aminoglucósido empleado: la gentamicina tiende a causar daño vestibular, la amikacina lesión auditiva y la tobramicina afecta a ambas estructuras de forma similar. La ototoxicidad se debe a la lenta eliminación de los aminoglucósidos en el órgano de Corti coclear, puede ser unilateral o bilateral y puede suceder días o semanas después de finalizar el tratamiento. La incidencia de ototoxicidad varía en los diferentes estudios (oscila entre el 3% y el 14%) debido a la dificultad para medirla.

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

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

## AMINOCICLITOLES

La espectinomicina es un antibiótico aminociclitol, producido por el *Streptomyces spectabilis*, que tiene propiedades similares a las de la estreptomycin. La espectinomicina es un antibiótico bacteriostático que se une a la subunidad 30s de los ribosomas e inhibe así la síntesis proteica bacteriana. Es activa contra un amplio rango de bacterias gramnegativas, pero su actividad es menor que la de otros agentes y se usa sólo en el tratamiento de las infecciones gonocócicas, debiéndose reservar para los pacientes que no pueden tratarse con ceftriaxona y que probablemente estén infectados por microorganismos resistentes a la penicilina. Es eficaz en dosis única intramuscular para el tratamiento de la uretritis, cervicitis y proctitis gonocócica, pero no es eficaz en la faringitis gonocócica.

## TETRACICLINAS

Componen este grupo: doxiciclina, minociclina, tetraciclina, oxitetraciclina y tigeciclina.

### Modo de acción

A diferencia de las penicilinas y aminoglucósidos, son generalmente bacteriostáticas a las concentraciones que alcanzan en los tejidos humanos pero actúan de forma similar a ellos interfiriendo la síntesis proteica de los organismos susceptibles.

### Estructura química

Originariamente eran derivados de ciertas cepas de Streptomices, y comparten el mismo núcleo tetracíclico. Las glicilciclinas (tigeciclina), derivan de la minociclina por sustitución de un resto de glicina.

## Toxicidad

Sus efectos secundarios son frecuentes e importantes. Su depósito en hueso y dientes en formación los contraindica en embarazadas y niños menores de 8 años; efectos antianabólicos especialmente en pacientes con insuficiencia renal; cambios grasos en hígado; fotosensibilidad; trastornos gastrointestinales.

## Farmacocinética

Son activas por vía oral. Las tetraciclinas más antiguas (tetraciclina y oxitetraciclina) precisan 3-4 tomas diarias, las demás permiten su administración cada 12 horas, incluso doxiciclina puede ser administrada cada 24 horas. Doxiciclina y minociclina se inactivan en el hígado y se eliminan por heces, mientras que las demás se eliminan de forma inalterada por el riñón por lo que están contraindicadas en la insuficiencia renal (riesgo de acumulación) La tigeciclina sólo está comercializada para perfusión IV.

## Espectro antibacteriano

Todas ellas tienen un espectro muy amplio, que incluye bacterias grampositivas y gramnegativas, clamidias, rickettsias, micoplasmas, espiroquetas, algunas micobacterias y algunos protozoos La tigeciclina ha sido autorizada para el tratamiento de infecciones complicadas intraabdominales, de piel y de tejidos blandos.

## Resistencias

Su amplio uso ha favorecido la aparición de resistencias, por lo que no suelen ser antibióticos de elección en infecciones por grampositivos y negativos. Mantienen un lugar en infecciones por clamidias, rickettsias, micoplasmas, acné grave, cólera, etc. Tigeciclina, por su peculiaridad estructural, elude algunos mecanismos de resistencia a las demás tetraciclinas.

Interacciones	
Fármacos	Efectos
<b>Alcohol, antiácidos, barbitúricos, carbamazepina, hierro oral, fenitoína, productos lácteos, sucralfato y bismuto</b>	Disminuyen la absorción de la tetraciclina
<b>Digoxina</b>	Riesgo de intoxicación digitalica
<b>Anticoagulantes orales</b>	Riesgo de hemorragia

<b>Metotrexato</b>	Riesgo de toxicidad por metotrexato
<b>Teofilina</b>	Aumenta la toxicidad de teofilina

## ANFENICOLES

El cloranfenicol es el principal representante de este grupo.

### Modo de acción

Interfieren con la síntesis proteica bacteriana y son bacteriostáticos

### Estructura química

El cloranfenicol es un derivado del ácido dicloroacético y contiene un anillo nitrobenzeno. Hay otros componentes de este grupo, que son derivados químicos del cloranfenicol

### Toxicidad

Depresión de la médula ósea causando pancitopenia, a veces grave. Síndrome gris del recién nacido, con alta mortalidad

### Farmacocinética

Es activo por vía oral (en forma de palmitato), y difunde al LCR aunque las meninges no estén inflamadas. La forma parenteral es el succinato. Se metaboliza en el hígado

### Espectro antibacteriano

El cloranfenicol fue el primer antibacteriano de amplio espectro descubierto. Es efectivo frente a gérmenes grampositivos y gramnegativos, así como frente a rickettsias y clamidias. Por su potencial toxicidad no debe usarse más que cuando no haya una alternativa eficaz. En muchos países se utiliza contra la fiebre tifoidea. Es muy eficaz en la meningitis por *Haemophilus influenzae* y en los abscesos cerebrales por anaerobios como el *Bacteroides fragilis* (es de segunda elección en estas patologías). Los preparados tópicos oftálmicos son usados con frecuencia en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana.

### Resistencias

Son frecuentes y se deben a la presencia de una acetiltransferasa específica que inactiva la droga.

Interacciones		
Fármacos		Efectos
<b>Anticoagulantes orales</b>		Aumenta el Tiempo de protrombina
<b>Sulfonilureas</b>		Aumenta el efecto hipoglucemiante
<b>Barbitúricos, rifampicina, ciclofosfamida</b>	<b>fenitoína, etionamida,</b>	Disminuye el metabolismo y aumenta la vida media de estos fármacos

## MACRÓLIDOS

Los principales componentes de este grupo son: eritromicina; espiramicina; josamicina; midecamicina; roxitromicina; azitromicina; claritromicina; telitromicina.

### Características generales

#### Modo de acción

Inhiben la síntesis proteica bacteriana por fijación a la subunidad 50S de los ribosomas. Pueden ser bacteriostáticos o bactericidas

#### Estructura química

Están compuestos por un anillo lactónico macrocíclico que puede tener 14, 15 o 16 átomos de carbono, al que se unen diversos desoxiazúcares

#### Toxicidad

En general presentan buena tolerancia, siendo sus efectos adversos más frecuentes los relacionados con el aparato digestivo: dolor abdominal, náuseas y vómitos La telitromicina puede producir empeoramiento de la miastenia gravis, pérdida transitoria de la conciencia y alteraciones temporales de la visión

#### Farmacocinética

Se absorben bien por el tracto digestivo. Se utilizan por vía oral, y algunos por vía IV

#### Espectro antibacteriano

Es similar al de las penicilinas, pero también son efectivos frente a Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae y algunas rickettsias y clamidias

### Resistencias

Presentan resistencias cruzadas entre los miembros del grupo, excepto la telitromicina.

Vías de administración e intervalos		
Fármaco	Vía administración	Intervalo dosis (horas)
Azitromicina	VO, IV	24
Claritromicina	VO, IV	12
Diritromicina	VO	24
Eritromicina	VO, IV	6-8
Espiramicina	VO	6-8
Josamicina	VO	6-8
Midecamicina	VO	8-12
Roxitromicina	VO	12
Telitromicina	VO	24

Interacciones	
Fármacos	Efectos
Anticoagulantes orales	Potencian el efecto anticoagulante de los cumarínicos
Cabergolina, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, ergotamina, metilprednisolona, midazolam, teofilina, triazolam, valproato	Aumenta el nivel plasmático y toxicidad potencial de estas drogas (efectos potenciales relacionados sobre todo con eritromicina y claritromicina)
Loratadina, mizolastina,	Aumentan los niveles plasmáticos de los

<b>terfenadina</b>	antihistamínicos
<b>Omeprazol</b>	Aumentan los niveles plasmáticos de omeprazol y claritromicina
<b>Quinidina</b>	Aumenta el riesgo de arritmias
<b>Zidovudina</b>	La claritromicina disminuye la absorción de zidovudina
<b>Efavirenz, ritonavir</b>	Aumentan los niveles plasmáticos del macrólido