



# MICROBIOLOGIA

CATEDRATICO: M.V.Z OSCAR FABIAN DIAZ SOLIS

**HECHO POR:**  
CARLOS FRANCISCO LEÓN GÓMEZ

TUXTLA GUTIERREZ, CHIAPAS  
FEBRERO 2021

## **ANTIBIÓTICOS QUE ACTÚAN INHIBIENDO LA PARED BACTERIANA. BETALACTÁMICOS**

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.

Las bacterias poseen la membrana celular así como una cubierta especial semipermeable llamada pared celular. Esta es crucial para la supervivencia de la bacteria en los distintos ambientes en los que se mueve así como presiones osmóticas debidas a cambios de concentración de sales. La cubierta más externa de esta pared celular está formada por carbohidratos y ciertas proteínas que juntas establecen el determinante antigénico que difiere de una especie a otra y causa adherencia a ciertas células diana. La siguiente barrera lo constituye una capa de peptidoglicano cuya estructura evita que sea atacado por las enzimas peptidasas especialmente en el trato intestinal. No todas las bacterias tienen el mismo tipo de pared celular y dependiendo del tipo podemos encontrarnos las Gram-(+) y las Gram-(-) que difieren básicamente que éstas últimas tienen una barrera adicional de lipopolisacáridos.

Hoy en día los antibióticos  $\beta$ -lactámicos son el grupo más representativo de inhibidores de la pared celular bacteriana. En este grupo de antibióticos se incluyen las penicilinas, las cefalosporinas, el ácido clavulánico, la tienamicina y las monolactamas.

### **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).

### **-PENICILINA G:**

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.

**-PENICILINA V:** La penicilina V (fenoximetilpenicilina) es un antibiótico derivado de la penicilina G. Se prefiere a esta cuando se desea la administración oral debido a que posee una mejor estabilidad en el ácido gástrico, lo que provoca niveles más altos en plasma. Aunque la penicilina V es más biodisponible que la penicilina G, hoy día la amoxicilina es preferida en algunas situaciones clínicas.

**-CLOXACILINA:** Es un antibiótico betalactámico, del grupo de las penicilinas, resistente a las betalactamasas bacterianas y de uso preferente intramuscular.

### **-AMPICILINA**

La ampicilina es el epímero D, betalactámico con un grupo fenil. Es un tipo de penicilina de amplio espectro que se obtiene a partir de la acilación del ácido 6-aminopenicilánico. Es estable en medios ácidos, gracias a su grupo amino protonado, lo cual permite su uso vía oral, pero no es resistente a las betalactamasas. Es para cardíacos uno de los antibióticos más comunes utilizados en medicina, siendo la principal alternativa de la amoxicilina.

### **-CARBENICILINA**

Pertenece al grupo de las carboxipenicilinas, uno de los subgrupos de las penicilinas. Tiene cobertura para las bacterias Gram negativas, incluyendo a la *Pseudomonas aeruginosa*, pero tiene acción limitada en contra de bacterias Gram positivas.

Fue descubierta por científicos de la compañía inglesa Beecham y vendida como Pyopen.

Las carboxipenicilinas son susceptibles a la degradación por las enzimas betalactamasas producidas por ciertas bacterias, pero tienden a ser más resistentes a la degradación que la ampicilina. Se indica en medicina humana para tratar infecciones urinarias y de la glándula prostática.

<b>Grupo</b>	<b>Miembros</b>	<b>Modo de acción</b>	<b>Espectro</b>
<b>Beta lactámicos: Penicilinas</b>	Penicilina G	inhiben síntesis de pared	Bacterias G+
	Penicilina V	Idem	Idem

	Cloxacilina	Ídem	Estafilococos productores de penicilinasa
	Ampicilina	Ídem	Bacterias G+ y G-
	Carbenicilina	Ídem	P. aeruginosa

## CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas son antibióticos del grupo de los beta-lactámicos derivados semisintéticos de la cefalosporina C. Son semejantes a las penicilinas, pero difieren de ella en que el ácido 6-aminopenicilánico ha sido sustituido por un ácido-7-cefalosporánico. Son más estables ante muchas  $\beta$ -lactamasas bacterianas y, por lo tanto, tienen un espectro de actividad más amplio.

Las cefalosporinas actúan de la misma manera que las penicilinas: interfiriendo en la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana, e inhibiendo la transpeptidación final, necesaria para la reticulación. Esto genera un efecto bacteriolítico.

Las cefalosporinas son agrupadas en grupos llamados "generaciones" por sus características antimicrobianas. Las primeras cefalosporinas fueron agrupadas en la "primera generación" mientras que más adelante, cefalosporinas de espectro amplio fueron clasificadas como cefalosporinas de segunda generación. Cada nueva generación de cefalosporinas tiene más potencia frente a bacterias gram-negativas, características antimicrobianas perceptiblemente mayores que la generación precedente; actualmente se diferencian cinco generaciones de cefalosporinas. Cabe destacar que las cefalosporinas de primera generación tienen mayor espectro de acción ante estafilococo y estreptococo que las generaciones más recientes.

### CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN

Las cefalosporinas de primera generación tienen actividad predominante contra cocos grampositivos **Streptococcus y Staphylococcus**. Las cefalosporinas usuales no son activas contra cepas de Staphylococcus aureus resistentes a meticilina. Entre las cefalosporinas de primera generación encontramos:  
-Cefalexina, Cefradina, Cefadroxilo, Cefazolina, Cefalotina.

Cefalosporinas de segunda generación

Desde esta generación se amplía el espectro incluyendo anaerobios y microorganismos gram negativos. Las bacterias del género Klebsiella suelen ser sensibles. Están indicadas en el tratamiento de la sinusitis, otitis, infecciones respiratorias bajas, peritonitis y diverticulitis. Debe evitarse su uso en infecciones por Enterobacter. Debe evitarse la administración intramuscular debido al dolor insoportable. Todas se eliminan renalmente.

**Eficacia de las cefalosporinas de segunda generación (y algunas cefamicinas).**

<b>Fármaco</b>	<b>Vía</b>	<i>Haemophilus influenza</i>	<i>Serratia/Bacteroides fragilis</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Cefalosporinas</b>					
Cefaclor		eficaz	no eficaz	no eficaz	no eficaz
Cefamandol		eficaz	no eficaz	no eficaz	no eficaz
Cefuroxima	oral	eficaz	no eficaz	no eficaz	no eficaz
Cefprozil	oral	?	?	no eficaz	no eficaz
Loracarbef	oral	?	?	no eficaz	no eficaz
Ceforanida		eficaz	no eficaz	no eficaz	no eficaz
<b>Cefamicinas</b>					
Cefoxitina	oral	no eficaz	eficaz	no eficaz	no eficaz
Cefmetazol		no eficaz	eficaz	no eficaz	no eficaz
Ceftetán	oral	no eficaz	eficaz	no eficaz	no eficaz

## **CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN**

Suelen resultar más eficaces frente a los bacilos gramnegativos y frente a los cocos grampositivos, que los fármacos de primera y segunda generaciones. Las cefalosporinas de tercera generación son el tratamiento de elección en la meningitis por bacilos gramnegativos y se utilizan también para combatir otras infecciones por bacilos gramnegativos. Todo este grupo de tercera generación son extremadamente activas contra la mayoría de las bacterias gram-negativas incluyendo las mencionadas anteriormente, y contra bacterias productoras de Beta-lactamasas. La ceftazidime y el cefoperazone son activas contra Pseudomonas aeruginosa, pero son menos activas que otros agentes de tercera generación contra cocos gram-positivos. Estos antibióticos no están indicados en la profilaxis quirúrgica de rutina. Al igual que en los grupos anteriores hay parenterales y orales.

Cefdinir  
Cefpodoxima  
Cefditoren pivoxilo  
Cefixima  
Ceftibuteno  
Ceftriaxona  
Ceftazidima  
Cefotaxima

## **ANTIBIÓTICOS INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS PROTEICA**

La síntesis proteica es uno de los procesos más frecuentemente afectados por la acción de los antimicrobianos, y su inhibición selectiva es posible gracias a las diferencias estructurales entre los ribosomas bacterianos y eucariotas. Los ribosomas bacterianos están formados por dos subunidades, que contienen ARN ribosómico y diversas proteínas llamadas S o L. En esta estructura diferentes componentes pueden ser lugares de unión para los antimicrobianos.

La mayoría de los antibióticos de este grupo tienen actividad bacteriostática, aunque los aminoglucósidos se comportan como bactericidas. La acción bactericida o bacteriostática también va a depender de las concentraciones del antimicrobiano, y del microorganismo afectado.

La síntesis proteica se desarrolla en diferentes fases, en las cuales actúan diferentes antimicrobianos, como se explica a continuación.

## **INHIBIDORES DE LA FASE DE ACTIVACIÓN**

Los aminoácidos son transportados a la cadena peptídica en formación en el ribosoma, por moléculas de ARN de transferencia (ARNt) que se unirán al ARNm codificante de la proteína en formación. Para ello, cada aminoácido se une con su ARNt específico mediante una enzima también específica de aminoácido (aminoacil ARNt sintetasa). En las bacterias, el primer aminoácido de la cadena peptídica es la metionina, es decir, la síntesis proteica se inicia con la formación del complejo formilmetionil-ARNt que reconocerá el codón de iniciación AUG del ARNm (adenosina-uracilo-guanosina).

## **MUPIROCINA**

Antibiótico bacteriostático obtenido de especies de *Pseudomonas* spp., que inhibe competitivamente la enzima isoleucil-ARNt sintetasa, con lo cual no puede incorporarse el aminoácido isoleucina al péptido en formación y la síntesis de proteínas se interrumpe<sup>18</sup>.

Su acción es especialmente potente frente a grampositivos, aunque debido a las altas concentraciones que se alcanzan en piel y mucosa nasal tras su aplicación tópica, puede tener también alguna actividad frente a microorganismos gramnegativos. Se usa fundamentalmente en el tratamiento tópico de infecciones cutáneas o para erradicación del estado de portador de *S. aureus*.

## **INHIBIDORES DEL INICIO DE LA SÍNTESIS PROTEICA**

El ARNm dispone de un codón específico para la fijación del ARNt que porta el aminoácido formilmetionina. Ambos se unen en la subunidad 30S, y posteriormente a la subunidad 50S, y constituye el complejo de iniciación de la síntesis de proteínas. En este complejo hay 2 sitios activos, el locus A, en el que se fijan los aminoacil-ARNt, y el locus P, donde se engarza el péptido en formación y donde se ubicará el formilmetionil-ARNt que inicia la cadena peptídica. En esta fase de inicio de la síntesis actúan las oxazolidinonas y los aminoglucósidos.

## **AMINOGLUCÓSIDOS**

Son compuestos naturales obtenidos de actinomicetos del suelo o productos semisintéticos derivados de ellos. Poseen un anillo aminociclitol al que se unen diferentes azúcares.

Aunque la diana primaria de actuación de los aminoglucósidos está en los ribosomas y sus procesos de síntesis proteica, su actividad sobre las bacterias no se entiende sin conocer los fenómenos que se producen en la membrana. Los aminoglucósidos son moléculas muy cargadas positivamente, lo que les permite concentrarse en torno a las bacterias por atracción de las cargas negativas de la

superficie bacteriana, aportadas por los grupos fosfatos de los fosfolípidos de la membrana externa de las bacterias gramnegativas y de los ácidos teiólicos unidos al peptidoglucano de las grampositivas. En consecuencia, desplazan los iones de magnesio y calcio que se enlazan a las moléculas de lipopolisacáridos adyacentes; este proceso desestructura la membrana externa y permite al paso de los aminoglucósidos. Una vez pasada fácilmente la barrera de peptidoglucano (grampositivos y gramnegativos), vuelve a concentrarse en torno a la membrana citoplásmica. La difusión a través de esta membrana ocurre en 2 fases: una inicial lenta y otra posterior rápida; ambas dependientes de la energía generada por el transporte de electrones que implica la participación de sistemas enzimáticos del metabolismo aerobio, que crea un gradiente eléctrico a ambos lados de la membrana. Este hecho explica la ineficacia de estos compuestos frente a microorganismos anaerobios. La presencia de iones de magnesio y calcio en el medio y las situaciones que disminuyen el potencial transmembrana (pH ácido, ambiente anaerobio o hiperosmolaridad), reducen la difusión del aminoglucósidos al interior de la bacteria y aumentan las CIM de forma importante. Una vez que los aminoglucósidos han empezado a actuar en los ribosomas, comienzan a producirse muchos errores en la lectura del ARNm, que darán como resultado proteínas anómalas que se unirán a la membrana, deteriorando su integridad y acelerando la difusión de más moléculas de aminoglucósido (fase rápida). En consecuencia, una gran cantidad de aminoglucósidos alcanza los ribosomas, que llegan a bloquearse, y se detienen irreversiblemente la síntesis de proteínas.

En el ribosoma, los aminoglucósidos tienen su acción principalmente en la subunidad 30S, donde se unen a diferentes proteínas S y al ARN 16S. Bloquean la actividad normal del complejo de iniciación, impiden el inicio de la síntesis y provocan también una lectura errónea del ARNm.

Los aminoglucósidos tienen un efecto bactericida dependiente de su concentración y poseen un importante efecto postantibiótico<sup>21</sup>, es decir que una breve exposición de la bacteria a estos compuestos induce una supresión de su crecimiento, aun cuando el antimicrobiano no alcance ya concentraciones que inhiban o maten al microorganismo. Son activos frente a un amplio número de especies bacterianas, especialmente frente a microorganismos gramnegativos aerobios.

Los principales usos de aminoglicósidos en caninos y felinos corresponden a infecciones cutáneas y mucosas, respiratorias, digestivas y genitourinarias.



Cuadros Infecciosos	1a. Elección(**)	2a. Elección
Infección Urinaria por  E. coli, Proteus, Klebsiella u otros. (Cistitis, nefritis, pielonefritis, etc.)	- Gentamicina	-Amikacina  -Canamicina
Infección tracto genital por flora mixta o Gram negativos (Metritis, cervicitis, vagininitis u otras)	Gentamicina	-Amikacina  -Canamicina
Infecciones de tejidos blandos por Pseudomonas sp.	Gentamicina	Antibiograma
Septicemias primarias o  secundarias por flora mixta  o Gram negativos	-Gentamicina	-Estreptomicina
Infecciones Respiratorias por  <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Bordetella</i> ,  mixtos (Neumonía,  bronquitis, etc.)	-Gentamicina	-Amikacina
Infección secundaria a cuadros  Virales (Parvovirus, Panleucopenia,  Distemper, Traqueitis, etc.)	-Gentamicina	-Amikacina
Estafilococia de localización  en tejidos blandos: piel,  músculos, etc.	-Gentamicina	-Amikacina
Infección cutánea por flora mixta  (eczema húmedo contaminado,  heridas quirúrgicas por adherencia  músculo peritoneal, etc.)	-Gentamicina	-Amikacina
Quemaduras 2o grado  contaminadas o riesgo de  contaminación	-Gentamicina	-
Infecciones articulares (artritis séptica, sinovitis, etc.) Y ósea (osteomielitis)	-Gentamicina	-

## MACRÓLIDOS Y CETÓLIDOS

Forman un grupo de antimicrobianos que se caracteriza por la presencia de un anillo lactónico macrocíclico al que unen uno o varios azúcares. La eritromicina fue el primer macrólido utilizado en clínica, a partir del cual se introdujeron modificaciones en su estructura química que dieron lugar a derivados semisintéticos con mejores propiedades farmacocinéticas aunque, salvo excepciones, no presentaban mejoras en su actividad antimicrobiana. Dependiendo del número de elementos contenidos en el anillo, se clasifican en: macrólidos de 14 átomos de carbono como eritromicina, claritromicina, roxitromicina. etc.; macrólidos de 15 átomos de carbono como la azitromicina, en la que se incorpora un átomo de nitrógenos entre los carbonos 9 y 10 que da lugar a una estructura nueva conocida como azálido; macrólidos de 16 átomos de carbono como espiramicina, josamicina, midecamicina, etc. Los cetólidos, como la telitromicina, son un grupo nuevo de antibióticos derivados de la eritromicina, en los que el azúcar unido al carbono 3 se sustituye con un grupo cetónico.

Se unen de forma reversible al dominio V del centro peptidiltransferasa, en el ARNr 23S de la subunidad 50S del ribosoma, interfiriendo así el proceso de elongación de la síntesis proteica. Además los cetólidos interacciona también con el dominio II del ARNr 23S por lo que la afinidad de los cetólidos por el ribosoma es mucho mayor que el resto de los macrólidos. Estos lugares de unión se sitúan en el orificio de entrada al túnel ribosómico por donde sale la proteína en formación, de manera que al unirse los macrólidos o los cetólidos, se bloquea este canal, impidiendo estéricamente el crecimiento del péptido. También se ha descrito en los cetólidos, una inhibición de la formación de los ribosomas 50S al evitar el ensamblaje de los ARNr 5S y 23S con las riboproteínas, con lo que se impide el inicio de la síntesis.

Son generalmente considerados como bacteriostáticos, aunque a altas concentraciones y con un bajo inóculo pueden mostrar acción bactericida especialmente en *Streptococcus* spp.

Son activos frente a bacterias grampositivas (incluyendo actinomicetos e incluso micobacterias), *Bordetella pertussis*, *Haemophilus ducreyi*, *Moraxella* spp, *Neisseria* spp., *Campylobacter* spp., *Helicobacter pylori* (claritromicina), treponemas, borrelias, *Legionella* spp., micoplasmas, clamidias y rickettsias. La azitromicina es algo menos activa que la eritromicina frente a microorganismos grampositivos, pero es más activa frente a gramnegativos. Apenas son activos frente a enterobacterias y *P. aeruginosa*, aunque parecen ser útiles (sobre todo, azitromicina) para el tratamiento de infecciones respiratorias crónicas por *P. aeruginosa*, tal vez por propiedades antiinflamatorias o inmunomoduladores o por inhibición de la síntesis de alginato, componente de los biofilms.

## LINCOSAMIDAS

La principal lincosamida es clindamicina, un derivado semisintético de la lincomicina, que es un aminoácido unido a un aminoazúcar. Generalmente bacteriostáticos, pueden ser bactericidas dependiendo de su concentración y del microorganismo considerado.

Actúa inhibiendo la síntesis proteica tras unirse reversiblemente a la subunidad 50S del ribosoma, en un lugar próximo al del cloranfenicol o los macrólidos, impidiendo la acción de la peptidiltransferasa.

Es activa frente a bacterias grampositivas, excepto enterococos y microorganismos anaerobios, incluido el grupo de *B. fragilis*. También es activa frente a algunos protozoos como *Plasmodium* spp. o *Toxoplasma gondii*. Al igual que los macrólidos y las estreptograminas, no son activas frente a enterobacterias, *Pseudomonas* spp. u otros gramnegativos aerobios, probablemente porque no pueden atravesar la pared bacteriana.

## TETRACICLINAS

Son moléculas naturales o semisintéticas con un núcleo hidronaftaceno, que contiene cuatro anillos fundidos al que se pueden unir distintos radicales que darán lugar a las diferentes tetraciclinas. Penetran en el citoplasma bacteriano por un proceso dependiente de energía y se unen de forma reversible a la subunidad 30S del ribosoma (proteínas S7, S14, S19), bloqueando el acceso de los complejos aminoacil-ARN-t, e impidiendo la continuación de la síntesis proteica. Estos compuestos pueden también unirse (aunque menos selectivamente) a los ribosomas 80S de las células humanas y efectuar la misma acción; sin embargo, carecen de los medios de transporte específicos de la membrana bacteriana. El compuesto más usado es la doxiciclina, y en España también están disponibles minociclina, oxitetraciclina y tetraciclina.

Son el mejor ejemplo de lo que se denomina *antibióticos de amplio espectro*, con actividad tanto para grampositivos como frente a gramnegativos, pero esta actividad depende de los grados de resistencia observados en cada especie, que son muy variables. Son también activas frente a micobacterias atípicas, rickettsias, micoplasmas, clamidias, espiroquetas, *Coxiella burnetii* y algunos protozoos.

Las tetraciclinas naturales se extraen de las bacterias del género *Actinomyces*. De *Streptomyces aureofaciens* se extraen la clortetraciclina y la demetilclortetraciclina, de *Streptomyces rimosus* se extrae la oxitetraciclina, y la tetraciclina, representante genérico del grupo, se puede extraer del *Streptomyces viridifaciens*, aunque también se puede obtener de forma semisintética. Una característica común al grupo es su carácter anfotérico, que le permite formar sales tanto con ácidos como con bases, utilizándose usualmente los clorhidratos solubles.

## ANFENICOLES

El cloranfenicol y su derivado, el tiamfenicol, son antibióticos bacteriostáticos que bloquean la síntesis proteica bacteriana uniéndose reversiblemente a la proteína L16 localizada en la subunidad 50S.

Esta proteína es la que media la fijación del ARNt a la enzima peptidiltransferasa, y por tanto, su bloqueo por el cloranfenicol evita la formación de los enlaces peptídicos.

Tiene un amplio espectro de actividad contra microorganismos grampositivos, gramnegativos y anaerobios. Su espectro incluye a neisserias, *Haemophilus* spp, clamidias, rickettsias, micoplasmas y espiroquetas.

## **ANTIBIÓTICOS QUE ACTÚAN EN EL METABOLISMO O LA ESTRUCTURA DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS**

El genoma bacteriano contiene información para la síntesis de proteínas que se transmite a través del ARN mensajero producido a partir del molde de ADN (transcripción), y para la síntesis de ARN ribosómico que formará parte de los ribosomas bacterianos. La información del ADN debe duplicarse (replicación) cuando la bacteria se divide, para transmitir esta información a la descendencia. La replicación y la transcripción del ADN se realizan en varias fases con la participación de diferentes enzimas y sustratos, además del ADN molde, que constituyen dianas para la acción de diversos antibióticos.

Dentro de este grupo incluimos las rifamicinas y las quinolonas que actúan en enzimas que participan en los procesos de transcripción y replicación, y los nitroimidazoles y nitrofuranos que actúan directamente sobre el ADN, dañándolo. Por lo general, los antibióticos de este grupo no son particularmente selectivos en su acción y comportan cierta toxicidad para las células eucarióticas. La mayoría de los antibióticos que actúan sobre el ADN son bactericidas rápidos y normalmente independientes del inóculo y de la fase de crecimiento bacteriano.

### **Quinolonas**

El cromosoma bacteriano está constituido por una doble cadena de ADN que es 1.000 veces más largo que la propia bacteria, por lo que se encuentra muy plegado sobre sí mismo en una forma superenrollada. Esta configuración no es accesible para que pueda realizarse la replicación y transcripción del ADN bacteriano, por lo que debe desenrollarse. Las topoisomerasas son las enzimas encargadas del superenrollamiento y desenrollamiento del ADN, así como del corte, unión y separación de las hebras de ADN, necesarias para los procesos de síntesis de ADN y de partición del cromosoma a las células hijas cuando la bacteria se divide. Las quinolonas ejercen su acción bloqueando las topoisomerasas II (ADN-girasa) y IV. Ambas son enzimas tetraméricas compuestas por dos subunidades A y 2 subunidades B, codificadas respectivamente por los genes *gyrA* y *gyrB* en el caso de la ADN-girasa, y *parC* y *parE* en el caso de la topoisomerasa IV. Las topoisomerasas se acoplan al ADN, provocan un pequeño corte en las hebras de ADN que posteriormente es reparado, y quedan de nuevo libres. Las fluoroquinolonas, se unen al ADN roto y a la topoisomerasa formando un complejo ternario quinolona-ADN-topoisomerasa de

forma irreversible, impidiendo que el proceso de transcripción o replicación continúen.

Su acción en las topoisomerasas no explica por sí sola su potente acción bactericida, sino que se debe a fenómenos secundarios mal conocidos<sup>30</sup>, entre los que la activación del sistema de reparación de mutaciones SOS parece desempeñar un papel importante.

Las quinolonas constituyen en la actualidad, junto a los  $\beta$ -lactámicos, los antibióticos de mayor uso. De forma semejante a lo que ocurre con las cefalosporinas, las quinolonas se han clasificado en generaciones, atendiendo a su espectro de actividad y propiedades farmacocinéticas. Las quinolonas de primera generación (ácido nalidíxico) tienen un espectro limitado a bacilos gramnegativos y sólo se utilizan para infecciones de tracto urinario. La introducción de un átomo de flúor ha permitido la síntesis de nuevas generaciones (fluoroquinolonas) con mejor actividad farmacocinética. Las de segunda generación (norfloxacino) son mucho más activas frente a gramnegativos, tienen alguna actividad frente a grampositivos, pero no frente a anaerobios. Las de tercera generación (ciprofloxacino, levofloxacino) tienen mejor actividad frente a grampositivos y organismos fastidiosos y por sus propiedades farmacocinéticas permiten su empleo sistémico. Finalmente, las de cuarta generación (moxifloxacino, gemifloxacino) son muy activas frente a grampositivos y tienen una buena actividad antianaerobia.

### **Nitrofuranos**

La nitrofurantoína es el antibiótico representativo de este grupo y se usa como antiséptico urinario. Al igual que los nitroimidazoles, estos compuestos se reducen en el citoplasma bacteriano para generar derivados tóxicos que dañan el ADN por un mecanismo no bien conocido. También parecen interferir con la síntesis proteica bacteriana al unirse al ribosoma 30S bloqueando el reconocimiento del codón-anticodón.