



UDS



UNIVERSIDAD DEL

SURESTE

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

TEMA

**Definir los conceptos: quimioterapia,
quimioterapéutico, antibiótico y
antimicrobiano.**

**los mecanismos de resistencia
bacteriana (genéticos y bioquímicos) hacia los
antibióticos.**

**Clasificar los antibióticos por su estructura
química, por su mecanismo de acción, por su
acción farmacológica y por su capacidad
antibiótica.**

**Mencionar las diferentes pruebas de
sensibilidad antibiótica.**

**Realizar la descripción de cada uno de
los grupos de antibióticos de acuerdo a su:
origen, química, acción farmacológica,
farmacocinética, farmacodinamia, posología,
usos terapéuticos, reacciones adversas,
contraindicaciones, interacciones y formas
farmacéuticas.**

**antinematódico,
anticestódico, antitrepatódico,
antiprotozoario, ectoparasitocida y
endectocida**

Alumno

Santos Liévano Francisco Arturo

Grado y grupo

3A

Catedrático

MVZ Oscar Fabian Diaz

INDICE

No se encontraron entradas de tabla de contenido.

Quimioterapéutico

m. Término utilizado habitualmente para referirse a los fármacos antiinfecciosos que tienen su origen en una síntesis química.

Antibiótico

Los **antibióticos** son medicamentos que combaten infecciones causadas por bacterias en los seres humanos y los animales ya sea matando las bacterias o dificultando su crecimiento y multiplicación.

Antimicrobiano

Sustancia que destruye microorganismos, tales como las bacterias o el moho, o les impide crecer y causar enfermedad.

Un **antimicrobiano** es un agente que mata microorganismos o detiene su crecimiento. Los medicamentos antimicrobianos se pueden agrupar de acuerdo con los microorganismos contra los que actúan principalmente. Por ejemplo, los antibióticos se usan contra las bacterias y los antifúngicos contra los hongos. También se pueden clasificar según su función. Los agentes que matan microbios se llaman microbicidas, mientras que los que simplemente inhiben su crecimiento se llaman biostáticos. El uso de medicamentos antimicrobianos para tratar la infección se conoce como quimioterapia antimicrobiana, mientras que el uso de medicamentos antimicrobianos para prevenir la infección se conoce como profilaxis antimicrobiana.

los mecanismos de resistencia bacteriana (genéticos y bioquímicos) hacia los antibióticos.

Resistencia individual:

se refiere a la interacción molecular entre una célula bacteriana con todo su arsenal genético y metabólico, y un antibiótico determinado. Se estudian aquí las distintas herramientas con que cuenta una bacteria para evitar la acción del antibiótico en

cuestión. Al referirnos a arsenal genético y metabólico queremos señalar que no siempre es suficiente con que el microorganismo posea un gen que codifica un mecanismo de resistencia en particular. Ese gen o esos genes deben ser expresados en cantidad y calidad suficiente, y muchas veces deben interactuar distintos mecanismos de resistencia para alcanzar la sobrevivencia bacteriana. Como ejemplo se puede destacar la expresión en E. coli de su betalactamasa de clase C (tipo Amp-C). El gen que codifica para esta enzima capaz de romper distintos antibióticos betalactámicos (ver más adelante) se encuentra naturalmente codificado en el cromosoma de dicha bacteria, sin embargo la expresión de esta enzima es mínima debido a que este microorganismo carece del promotor natural (Amp-R). De este modo, si bien E. coli posee un gen capaz de producir un efectivo mecanismo de resistencia, su escasa expresión (asociada a la acción residual de algún promotor que se encuentre corriente arriba en el cromosoma bacteriano) hace que el microorganismo pueda comportarse como sensible a ampicilina.

Resistencia poblacional:

representa el comportamiento in vitro de un inóculo bacteriano preestablecido (una población bacteriana) enfrentado a determinada concentración de un antibiótico, por un período de tiempo determinado. Estos son los tipos de estudios que en general se realizan en el laboratorio clínico. Los resultados finales de estos estudios darán un informe de sensibilidad o resistencia, que son muy importantes para la orientación terapéutica del paciente, pero que no siempre coinciden con el éxito terapéutico. Así, en un paciente que presenta una infección urinaria baja (cistitis) producida por una cepa de E. coli, en ocasiones puede obtenerse un tratamiento eficaz con ampicilina, pese a que los estudios in vitro muestran que es resistente a la misma. Esto es debido a que los betalactámicos se concentran más de 100 veces en la vejiga que en el plasma, por lo que alcanzan niveles que exceden las posibilidades de resistencia bacteriana. En el otro extremo, un coco gram positivo como S. aureus o S. pneumoniae, que in vitro es sensible a eritromicina, no puede ser combatido con este antibiótico si se encuentra produciendo una bacteriemia, debido a que los macrólidos alcanzan una concentración plasmática insuficiente}

Resistencia poblacional en microorganismos que están produciendo una infección: en este caso hablamos de eficacia terapéutica y juegan otros factores, como el sitio de infección, las propiedades farmacocinéticas del antibiótico (donde se encuentran incluidas la dosis y el fraccionamiento diario del mismo), el estado inmunológico del paciente, el tamaño del inóculo bacteriano, etc. La recuperación del estado de salud del paciente, es el parámetro que determina la efectividad del tratamiento. Estos tres conceptos forman peldaños de una escalera que se debe transitar para alcanzar el objetivo final, que es la erradicación de una enfermedad infecciosa de origen bacteriano, en un paciente en particular. Dado que los antibióticos van a actuar directamente sobre el microorganismo productor de la infección (y por defecto también contra la flora normal), parece lógico pretender que el estudiante de medicina deba entender las bases de la interacción antibiótico-microorganismo, para que más adelante en la carrera pueda diseñar planes terapéuticos con el menor costo posible. Solo por este capítulo vamos a considerar que el único costo en cuestión es la aparición de resistencia bacteriana. Precisamente la interacción antibiótico-bacteria se refiere al juego entre los mecanismos de acción de los antibióticos y los mecanismos de resistencia bacterianos

Tipos de resistencia La resistencia antibiótica puede ser natural (intrínseca) o adquirida.

La resistencia natural es propia de cada familia, especie o grupo bacteriano.

Por ejemplo, todos los gérmenes gramnegativos son resistentes a la vancomicina, y esta situación no es variable. La resistencia adquirida es variable y es adquirida por una cepa de una especie bacteriana. Así, existen cepas de neumococo que han adquirido resistencia a la penicilina, cepas de *Escherichia coli* resistentes a la ampicilina, cepas de estafilococos resistentes a la meticilina. Esta resistencia adquirida es la que estudiamos en el laboratorio e informamos al clínico. La resistencia adquirida es la que puede llevar a un fracaso terapéutico cuando se utiliza un antibiótico supuestamente activo sobre el germen que produce la infección. Genética de la resistencia Las bacterias son capaces de adquirir resistencia en función de su variabilidad genética. Nuevos mecanismos de

resistencia pueden ser adquiridos mediante mutación o mediante transferencia de material genético entre células bacterianas de especies relacionadas o diferentes. Estos genes de resistencia pueden estar codificados en el material genético cromosómico o extracromosómico (plásmidos). Tener presente estos elementos tiene implicancias epidemiológicas e incluso en algunos casos terapéuticas, como se verá más adelante. **SISTEMATIZACIÓN**

La gran mayoría de los mecanismos de resistencia pueden agruparse en tres categorías.

- Inactivación enzimática: el principal mecanismo de inactivación es la hidrólisis, como sucede con las betalactamasas y los betalactámicos, pero también pueden ocurrir modificaciones no hidrolíticas tales como las acetilaciones, adenilaciones o fosforilaciones inactivantes de aminoglucósidos.

- Modificaciones en el sitio blanco: existen diversas estrategias para alcanzar este objetivo. Destacaremos algunas como ser: modificaciones en el gen que codifica el propio blanco del antibiótico, como por ejemplo las alteraciones en las PBP de *Streptococcus pneumoniae* que confiere resistencia a penicilina e incluso a ceftriaxona; la adquisición de genes que codifiquen para sustitutos de los blancos originales, como PBP2' en *Staphylococcus* spp. meticilinoresistentes o la dihidrofolato reductasa alternativa en las cepas resistentes a trimetoprim.

- Alteraciones de la permeabilidad: se pueden incluir aquí tres tipos.

1. Alteraciones de las membranas bacterianas: se ve fundamentalmente en gramnegativos, donde la membrana externa de la envoltura celular rica en lípidos es impermeable a las sustancias hidrofílicas. De este modo dichas sustancias quedan confinadas a la penetración a través de proteínas transmembrana con función de porinas. Existen algunas moléculas de antibiótico, como penicilina y vancomicina, que por su tamaño son incapaces de pasar a través de las porinas de bacilos gramnegativos. La disminución de la expresión de dichas porinas puede disminuir el flujo de llegada del antibiótico al espacio periplásmico. Se considera que

en este caso los niveles de resistencia alcanzados no suelen ser suficientes como para conferir resistencia absoluta a un antibiótico. La ocurrencia simultánea de este mecanismo unido a otro, por ejemplo hidrólisis enzimática (aún en niveles discretos), sí puede conferir altos niveles de resistencia y ocasionar fallos terapéuticos.

2. Alteraciones en la entrada de antibióticos dependiente de energía, como ocurre en la primera etapa de ingreso de los aminoglucósidos.

3. Aumento de la salida de antibióticos: la resistencia por eflujo es un mecanismo inespecífico, que afecta a diferentes grupos de antibióticos como betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas y cloranfenicol. En gramnegativos estos sistemas en general se encuentran constituidos por tres proteínas: una de alto peso molecular asociada a la membrana citoplasmática, una con función de fusión de ambas membranas y una porina asociada a la membrana externa. Dentro de los múltiples sistemas de eflujo, los más conocidos son Mex AB-Opr M, Mex CD-Opr J y Mex EF-OprN. Siendo Mex A, Mex C y Mex E proteínas homólogas de aproximadamente 110 kD asociadas a la membrana citoplasmática; Mex B, Mex D y Mex F proteínas de aproximadamente 40 kD, responsables de la fusión de ambas membranas y por último Opr M, J y N porinas de membrana externa de aproximadamente 50 kD. Estos sistemas así constituidos exportan moléculas desde el citoplasma hacia fuera de la membrana externa. En grampositivos se trata de una proteína transmembrana con función ATPasa que actúa como bomba de eflujo.

Clasificar los antibióticos por su estructura química, por su mecanismo de acción, por su acción farmacológica y por su capacidad antibiótica.

Según el efecto de su **acción** sobre las bacterias, los **antibióticos se clasifican** en bacteriostáticos y bactericidas, y depende de si la **acción** consiste en inhibir el crecimiento o lizar la bacteria, respectivamente.

Clasificación según su mecanismo de acción

En dependencia de la vía que utilizan para actuar sobre los microorganismos, los antibióticos se clasifican en:⁶⁻⁹

1. Agentes que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana, y afectan la formación del polímero peptidoglicano que conforma la estructura de la pared bacteriana (penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos, y agentes disímiles, como vancomicina, bacitracina, cicloserina, inhibidores de betalactamasa y los antimicóticos imidazólicos, miconazol, ketoconazol y clotrimazol).
2. Agentes que afectan la síntesis de proteínas a nivel ribosomal entre los cuales se encuentran los que actúan sobre la subunidad 30s (aminoglucósidos, aminociclitolos y tetraciclinas) y los que actúan sobre la subunidad 50s (macrólidos, lincosamidas y amfenicoles). Los antibióticos que actúan en el mismo nivel no deben asociarse, pues compiten por el sitio de unión y se antagonizan.
3. Agentes que afectan el metabolismo de los ácidos nucleicos (quinolonas, rifamicinas y antivirales).
4. Agentes antimetabolitos que antagonizan los pasos metabólicos en la síntesis de ácido fólico (sulfonamidas y trimetoprima).
5. Agentes que actúan en forma directa sobre la membrana celular del microorganismo (polimixina B, colistina, colistimetato, detergentes y antimicóticos poliénicos, como nistatina y anfotericina B, que se unen a los esteroides de la pared celular).

Es probable que surjan categorías adicionales a medida que se diluciden mecanismos más complejos, pues en la actualidad se desconoce el mecanismo de acción preciso de algunos antimicrobianos.

Clasificación según sus estructuras químicas

Esta clasificación es la más utilizada en la literatura científica. Se fundamenta en la similitud química de algunos antibióticos, según los núcleos base de sus estructuras, los cuales les confieren cierta semejanza en sus propiedades físico-químicas y farmacológicas, en dependencia también de las adiciones de grupos químicos que posean en dichos núcleos base.

Antibióticos betalactámicos

Penicilinas

1. Naturales.

Después de ser descubiertas en 1929, las penicilinas fueron los primeros antibióticos de origen microbiológico usados en la terapéutica, a partir de 1941. Originalmente se obtuvieron de una mezcla de penicilinas conocidas como F, G, K y X de cultivos de *Penicillium notatum*, aunque los mejores resultados se lograron con *P. chrysogenum*, del cual se pudo aislar la penicilina G selectivamente, adicionando al medio ácido fenilacético como precursor de la fermentación. Las primeras penicilinas, llamadas «naturales» fueron obtenidas adicionando diferentes precursores al medio de fermentación de *Penicillium*. En la actualidad, el término penicilina se usa para denominar a un grupo de antibióticos de origen natural y semisintético, que tienen un núcleo base común que es el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA). Las penicilinas son bactericidas debido a su capacidad de inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana y de activar enzimas que destruyen dicha pared. Su principal inconveniente son las reacciones alérgicas que originan, las cuales se producen entre el 5 % y el 10 % de las personas, y que van desde una erupción leve hasta una anafilaxia que puede causar la muerte. No obstante, éstas se encuentran entre los antibióticos más útiles y que con más frecuencia se prescriben.

a) *Bencilpenicilinas.*

La bencilpenicilina o penicilina G, madre de la mayoría del resto de las penicilinas, tiene un grupo fenilacetamido enlazado al 6-APA. Es activa contra bacterias

grampositivas y *Neisseria spp.* Es muy eficaz en infecciones por *Streptococcus A, B, C, viridans*, neumococos y enterococos, *Pasteurella multocida*, actinomicosis, sífilis, gonorrea causada por gonococos susceptibles, en infecciones por meningococos, neumococos y anaerobios, así como en la mayoría de los casos de endocarditis bacteriana subaguda (EBS), en las infecciones fuso-espiroquetales, el carbunco, la estreptobacilosis y en la enfermedad de Lyme. La mayoría de las infecciones causadas por estafilococos, sean estas adquiridas en la comunidad o nosocomiales, son resistentes a ella. Se utiliza para tratar y prevenir la faringitis y faringoamigdalitis estreptocócica, la fiebre reumática recurrente y la EBS (antes y después de procesos quirúrgicos). Se administra por vía parenteral debido a su inestabilidad con los ácidos gástricos. Además, se inactiva por las enzimas penicilinasas que producen algunas bacterias. La penicilina procaínica y la penicilina benzatínica son derivados que se liberan más lentamente después de inyectarse, por lo que se consideran de acción prolongada.

b) Fenoxipenicilinas.

La fenoximetilpenicilina o penicilina V se introdujo en 1954 y es una penicilina semisintética, aunque se considera natural. Tiene un grupo fenoxiacetamido unido al 6-APA y es estable en medio ácido, por lo que se administra por vía oral. Se usa en infecciones moderadas por bacterias grampositivas sensibles, pero no debe utilizarse para tratar infecciones por *Neisseria* o *Haemophilus* por su baja actividad frente a estos microorganismos y, al igual que la bencilpenicilina, se inactiva también por las penicilinasas. Se han obtenido otras fenoxipenicilinas, como son la feneticilina (α-fenoxipropionamido) y la propicilina (α-fenoxibutiramido) pero éstas no han ofrecido ventajas por encima de la fenoximetilpenicilina.

2. Sintéticas.

a) Amidinopenicilinas.

El mecilnam, que tiene un grupo amidino en la posición 6, es activo contra muchas bacterias gramnegativas, aunque *P. aeruginosa* y *Bacteroides spp.* son resistentes. Es sensible a las penicilinasas y es sinérgico con otros antibióticos betalactámicos.

Se administra por vía parenteral, pero su derivado pivmecilinam puede administrarse oralmente y se hidroliza a mecilinam después de absorberse.¹⁸⁻²⁰

b) Aminoipenicilinas.

La ampicilina, la cual tiene un grupo D(-)-a-aminofenilacetamido fue descubierta en 1961 y fue la primera aminopenicilina. Su espectro de acción es mayor que el de la bencilpenicilina, aunque también es sensible a las penicilinasas. Es menos activa contra bacterias grampositivas, pero es activa contra algunas gramnegativas, como *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* y *Salmonella spp.*, aunque se han reportado incrementos en su resistencia. La ampicilina está indicada, fundamentalmente, en infecciones por algunas bacterias gramnegativas y enterococos, pero es ineficaz frente a *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Pseudomonas spp.* Es eficaz en las infecciones debidas a estreptococos y estafilococos sensibles, así como en las infecciones urinarias (IU) causadas por *E. coli*, *P. mirabilis* y *Enterococcus*, en las meningitis por *H. influenzae*, neumococos y meningococos sensibles y en las infecciones por *Listeria*, incluyendo meningitis. La ampicilina es mejor que las tetraciclinas para el tratamiento de las exacerbaciones de la bronquitis causada por *H. influenzae* y pueden obtenerse buenos resultados en el tratamiento de la colangitis y colescistitis provocadas por microorganismos sensibles, dado que los niveles del fármaco en la bilis son altos. Es eficaz en la fiebre tifoidea, combinada con probenecid, y en algunos portadores crónicos de *Salmonella typhi*. Es estable a los ácidos, por lo que puede administrarse por vía oral, pero es inactivada por la penicilinasas.

La amoxicilina se obtuvo en 1970 y solamente difiere de la ampicilina por la adición de un grupo hidroxilo. Se absorbe mejor en el tracto gastrointestinal, pero es menos activa frente a la *Shigella*. Se utiliza en el tratamiento de la otitis media (es el antibiótico de elección en niños), sinusitis, bronquitis aguda, IU por *E. coli*, *Proteus* y enterococos susceptibles y en la profilaxis de la endocarditis bacteriana en procesos respiratorios, orales y dentales. Otras aminopenicilinas son: bacampicilina,

ciclacilina, epicilina, hetacilina, metampicilina, pivampicilina y talampicilina, las cuales se absorben mejor y se hidrolizan a ampicilina in vivo.

La amoxicilina con ácido clavulánico y la ampicilina con sulbactam son equivalentes en cuanto a actividad a la amoxicilina y la ampicilina solas, pero son, además, activas frente a cepas de estafilococos, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *Bacteroides* y *Klebsiella spp.* productoras de betalactamasas. La amoxicilina con ácido clavulánico se utiliza en infecciones respiratorias por microorganismos productores de betalactamasas o por anaerobios, recomendándose en estados agudos de bronquitis, sinusitis u otitis media, así como en neumonía intra y extrahospitalaria en niños y en neumonía de adultos adquirida en la comunidad con criterio de ingreso. La ampicilina con sulbactam se recomienda en infecciones combinadas de microorganismos grampositivos y anaerobios adquiridas en la comunidad, como pueden ser neumonía por broncoaspiración, infecciones por decubitus, del pie diabético e intraabdominales leves o moderadas, así como también en el tratamiento empírico de mordeduras de animales. No obstante la gran actividad de los preparados de aminopenicilinas con inhibidores de betalactamasa, estos encarecen bastante los tratamientos, lo cual es un aspecto a tener en cuenta para que su uso no sea indiscriminado.

c) Carboxipenicilinas.

La carbenicilina, la cual tiene un grupo carboxifenilacetamido se introdujo en el mercado en 1969 y fue la primera penicilina antiestafilocócica. Posee una actividad similar a la de la ampicilina (la mayoría de los cocos grampositivos, excepto los estafilococos resistentes a la ben-cilpenicilina, *E. coli* y *P. mirabilis*) y es también sensible a las penicilinasas. Además, es activa frente a la mayoría de las cepas de *Bacteroides fragilis* y *P. aeruginosa* (se utiliza en combinación con un aminoglucósido), *Enterobacter sp.* y *Proteus* indol-positivos. Se administra en forma inyectable y es menos potente que la ampicilina, por lo que requiere de dosis elevadas. La carfenicilina y carindacilina son los ésteres fenilo e indanilo de la carbenicilina, respectivamente, estos se administran por vía oral y se hidrolizan *in*

vivo a carbenicilina. Se utilizan en el tratamiento de IU y prostatitis bacteriana crónica.

La sulbenicilina, con un grupo α -fenilsulfoacetamido, y la ticarcilina, con un α -carboxitienilacetamido, poseen una acción similar a la de la carbenicilina, pero la ticarcilina es más activa contra *P. aeruginosa*. La ticarcilina con ácido clavulánico tiene un espectro de actividad más amplio que la ticarcilina sola, que incluye a *N. gonorrhoeae*, estafilococos y *H. influenzae* productores de betalactamasas, así como *Serratia* y *Bacteroides spp.*, estafilococos, estreptococos, anaerobios y gramnegativos en combinación con aminoglucósidos. Su actividad contra *E. coli* y *Klebsiella* puede ser variable y no tiene mayor actividad frente a *P. aeruginosa* que la ticarcilina sola. La temocilina, un ametoilo derivado de la ticarcilina, es resistente a muchas beta-lactamasas y es activa contra la mayoría de las bacterias aerobias, pero no contra la *P. aeruginosa*. Tanto ella como la sulbenicilina se administran por vía parenteral y se deben reservar para las infecciones graves.

d) Isoxazolilpenicilinas.

Las isoxazolilpenicilinas, entre las que se hallan la cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina y oxacilina son resistentes a las penicilinasas y a los ácidos gástricos. Sus estructuras son similares y difieren, fundamentalmente, en su absorción. La nafcilina es también resistente a las penicilinasas, pero se absorbe irregularmente en el tracto gastrointestinal. Las isoxazolilpenicilinas constituyen un tratamiento adecuado en las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos del grupo A y *Staphylococcus epidermidis* sensibles; sin embargo, son ineficaces frente a enterococos, gonococos y bacilos gramnegativos. La nafcilina es el antibiótico de elección en las infecciones por *Staphylococcus aureus* penicilino-resistente, pero sensibles a la meticilina y es también activa contra neumococos y *Streptococcus pyogenes*.

e) Ureidopenicilinas.

La azlocilina y la mezlocilina y las muy semejantes piperacilina y apalcilina, son más activas que la carbenicilina contra *P. aeruginosa* y tienen un espectro de acción más

amplio contra las bacterias gramnegativas, aunque son también sensibles a las penicilinasas. La mezlocilina tiene un espectro similar al de la ticarcilina, pero también es activa frente a muchas cepas de *Klebsiella* y *Serratia*. La azlocilina y la piperacilina tienen espectros similares al de la mezlocilina, pero su actividad frente a *Pseudomonas* es de 4 a 8 veces mayor. Las ureidopenicilinas, en general, son más activas frente a los enterococos que las carboxipenicilinas y, al igual que éstas, se deben reservar para las infecciones graves. La piperacilina es el antibiótico de elección en infecciones por *P. aeruginosa* en combinación con un aminoglicósido, por lo que se recomienda en el tratamiento de neumonías graves adquiridas en la comunidad, en pacientes adultos con criterio de ingreso. También se usa en infecciones por estreptococos y enterococos, y tiene actividad variable frente a *E. coli* y *Klebsiella*. La asociación de piperacilina con tazobactam no ha demostrado ser más eficaz que la piperacilina sola, pero sí permite reducir las dosis a utilizar de antibiótico, por ejemplo, en el tratamiento de las infecciones graves por *P. aeruginosa* de 18g/día a 12g/día. En general las ureidopenicilinas son caras, el tratamiento con piperacilina sobrepasa los \$40/día.

f) Otras penicilinas semisintéticas.

La más importante es la meticilina, que tiene un grupo 2,6-dimetoxibenzamido, y se introdujo en el mercado en 1959. Fue la primera penicilina resistente a la destrucción por la penicilinasasa estafilocócica, pero no es estable en medio ácido y se debe administrar en forma inyectable. Se indica, fundamentalmente, en las infecciones por estafilococos coagulasa-positivos productores de penicilinasas. Existen también azidocilina, benetamina y penicilina clemizol, la primera, de administración oral y, las otras, parenterales de acción prolongada.

Cefalosporinas y otros antibióticos relacionados

1. Cefalosporinas.

Las cefalosporinas o cefems son antibióticos semisintéticos derivados de la cefalosporina C, un antibiótico natural producido del hongo *Cephalosporium acremonium*. El núcleo activo, ácido 7-aminocefalosporánico, está muy

estrechamente relacionado con el ácido 6-amino-pencilánico, por poseer ambos un anillo betalactámico. Son bactericidas que inhiben la síntesis de la pared bacteriana al igual que las penicilinas y se clasifican por generaciones, en base a la similitud de sus actividades antibacterianas y de cuando fueron introducidas en el mercado. Las más modernas han ido incrementando su actividad contra las bacterias gramnegativas. Se distribuyen ampliamente en la mayoría de los líquidos y los tejidos corporales y las concentraciones que se alcanzan son suficientes para el tratamiento de la infección, especialmente si hay inflamación, la cual facilita su difusión. Sin embargo, la penetración en el humor vítreo del ojo y el líquido cefalorraquídeo (LCR) es relativamente baja, aunque las de tercera generación pueden alcanzar niveles bastante altos en el LCR para el tratamiento de la meningitis.

Primera generación

Todas tienen un mismo espectro, y sus diferencias principales son farmacológicas.

Poseen una importante actividad frente a los cocos grampositivos (excepto enterococos y estafilococos resistentes a la meticilina), así como contra la mayoría de las cepas de *E. coli*, *P. mirabilis* y *K. pneumoniae*. La cefalotina, una de las primeras cefalosporinas de esta generación, tiene actividad contra un amplio espectro de bacterias grampositivas, incluyendo productores de penicilinas, pero no contra los estafilococos meticilino-resistentes y enterococos; su actividad contra las bacterias gramnegativas es modesta. No se absorbe en el tracto gastrointestinal, por lo que debe administrarse por vía parenteral, aunque la inyección intramuscular (IM) es muy dolorosa. Se ha ido sustituyendo por la cefazolina o la cefradina.^{10,13}

La cefazolina es menos dolorosa que la cefalotina cuando se inyecta por vía intramuscular se utiliza en IU, osteomielitis, infecciones de la piel y tejidos blandos y en la profilaxis de la cirugía perioperatoria, con excepción de la colorectal. La cefradina, se puede administrar por vía oral e inyectable. La cefroxadina (derivado oximetilo de la cefradina), el cefadroxilo, la cefatrizina, la cefalexina y su éster pivaloioximetilo, la pivcefalexina, se administran todas oralmente y se utilizan en el

tratamiento de infecciones comunitarias leves o moderadas de la piel o urinarias. En general, todos estos compuestos tienen un espectro de actividad antimicrobiana similar a la cefalotina. El cefaclor, el cual también se absorbe por el tracto gastrointestinal, tiene una actividad semejante a la de la cefalotina contra los cocos grampositivos, pero tiene una actividad superior contra las bacterias gramnegativas, particularmente contra el *H. influenzae*, por eso a menudo se clasifica como de segunda generación, al igual que el cefprozilo, también de uso oral, que posee una vida media superior a la del cefaclor.

Segunda generación

Las cefalosporinas de segunda generación tienen un espectro algo más amplio frente a bacilos gramnegativos, aunque difieren en su espectro antibacteriano. El cefamandol fue la primera cefalosporina disponible de segunda generación. Su actividad es ligeramente menor que la de la cefalotina contra las bacterias grampositivas, pero su estabilidad a la hidrólisis por las betalactamasas, producidas por las bacterias gramnegativas es superior, al igual que su actividad contra muchas de las Enterobacteriaceae y *H. influenzae*. Se administra por vía parenteral. La cefuroxima tiene un espectro de acción similar al del cefamandol, pero es más resistente a la hidrólisis por las betalactamasas. Es la única cefalosporinas de segunda generación que penetra en cantidades suficientes en el LCR, por lo que es eficaz en el tratamiento de la meningitis (neumocócica, meningocócica, por *H. influenzae* y por *Staphylococcus aureus*), en las infecciones del tracto respiratorio inferior por microorganismos productores de betalactamasas, como *H. influenzae* y *Moraxella catharralis* y en la profilaxis de la cirugía del tórax. Se administra por vía parenteral, pero la cefuroxima axetilo, éster acetoxietilo de la cefuroxima, se usa por vía oral. Otras cefalosporinas de esta generación, como la cefonicida, la ceforamida y el cefotiam, son administrados parenteralmente y todas tienen un espectro de actividad comparable al del cefa-mandol.

Las cefamicinas se obtienen del *Streptomyces spp.* o por vía semisintética a partir de la cefamicina C y difieren de las cefalosporinas por la adición de un grupo 7 a-

metoxi al núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico, el cual les da una mayor estabilidad frente a las betalactamasas y se consideran también cefalosporinas de segunda generación, aunque son más activas contra las bacterias anaerobias, especialmente *B. fragilis*. Son policones de aminoazúcares en unión glucosídica, cuya polaridad es en parte responsable de sus propiedades farmacocinéticas, comunes a todos los miembros del grupo, entre las cuales se encuentran: que ninguna se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, por lo que todas se administran por vía parenteral, no penetran bien el LCR, y se excretan con relativa rapidez por el riñón normal. La cefoxitina, que fue la primera, y el cefotetán son más activas que las cefalosporinas de primera generación frente a *Proteus* indol-positivos, *Serratia*, bacilos gramnegativos anaerobios, incluido *B. fragilis*, y algunas cepas de *E. coli*, *Klebsiella* y *P. mirabilis*. El cefotetán se utiliza en el tratamiento de infecciones combinadas por anaerobios leves o moderadas, como diverticulitis, y en cirugía colorrectal y ginecológica para la profilaxis de infecciones anaerobias. Otras cefamicinas son el cefmetazol, la cefbuperazona y el cefminox. El cefmetazol tiene una actividad similar que la cefoxitina o el cefotetán frente a las bacterias anaerobias, pero es menos activo frente a la mayoría de los bacilos gramnegativos, mientras que el cefmetazol y el cefotetán son más activos que la cefoxitina frente a *H. influenzae*.

Tercera generación

Su espectro de acción es más amplio y son más estables a la hidrólisis por las betalactamasas que el cefamandol y la cefuroxima. Tienen una mayor potencia contra los organismos gramnegativos, incluyendo las Enterobacteriaceae más importantes, desde el punto de vista clínico. Su actividad contra los grampositivos es menor que la de las cefalosporinas de primera generación, pero son muy activas contra los estreptococos. La cefotaxima, que fue la primera cefalosporina obtenida de este grupo, tiene una modesta actividad contra la *P. aeruginosa*, pero es eficaz frente a muchos cocos grampositivos, aunque no tanto como las cefalosporinas de primera generación. Se utiliza como tratamiento empírico de infecciones adquiridas en la comunidad de microorganismos aerobios, entre ellas, neumonía, urosepsis,

meningitis e intraabdominales, así como gonorrea no complicada (en dosis única), osteomielitis, infecciones de la piel y tejidos blandos por microorganismos susceptibles y en la enfermedad de Lyme, especialmente si existen complicaciones reumatológicas, neurológicas o cardíacas. La cefmenoxima, cefodizima, ceftizoxima y ceftriaxona, son todas muy similares a la cefotaxima en cuanto a su actividad antimicrobiana, se administran parenteralmente y difieren sólo en su farmacocinética. La ceftizoxima se utiliza en infecciones combinadas leves o moderadas por microorganismos anaerobios.

La cefixima se administra por vía oral, al igual que el cefdinir, cefetamet pivoxilo, cefpodoxima proxetilo, ceftibuten y latamoxef, que es una oxacefalosporina y difiere de la cefotaxima en su mayor actividad contra *B. fragilis*. La cefixima tiene una excelente actividad frente a los cocos gramnegativos y Enterobacteriaceae y una buena actividad frente a los estreptococos, incluyendo los estreptococos del grupo A y los neumococos, pero su efecto es escaso o nulo frente a los estafilococos. Su utilización fundamental radica en el tratamiento oral de infecciones como la otitis media, la sinusitis y las IU. La cefpodoxima proxetilo se utiliza también en faringitis, infecciones de la piel y tejidos blandos y del tracto respiratorio inferior y superior por estreptococos, *H. influenzae* y *Moraxella catharralis*, y en gonorrea no complicada.

El moxalactam, la ceftazidima y la cefoperazona, todas de uso parenteral, son aún menos activos frente a los cocos grampositivos. La ceftazidima y la cefoperazona tienen mayor actividad contra *P. aeruginosa*, al igual que la cefpiramida, la cual está relacionada estructuralmente con la cefoperazona, pero es menos eficaz que el moxalactam, la cefotaxima, la ceftizoxima y la ceftriaxona frente a Enterobacteriaceae. La ceftazidima presenta mayor actividad que la cefoperazona tanto frente a Enterobacteriaceae como *P. aeruginosa* y se utiliza en infecciones nosocomiales por bacilos gramnegativos, incluyendo meningitis (en combinación con aminoglicósidos si se sospecha que existen seudomonas) y en el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles. Es de las cefalosporinas de tercera generación de amplio uso la más cara, ya que el tratamiento puede sobrepasar los \$80/día. Los niveles de cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, ceftazidima, ceftizoxima y

moxalactam, pero no de cefoperazona, en LCR, son suficientes para el tratamiento de la meningitis causada por bacterias sensibles. El moxalactam y la ceftizoxima tienen mayor actividad frente a las bacterias anaerobias que las otras cefalosporinas de tercera generación, pero su actividad es menor frente a estos microorganismos que la de la cefoxitina, el cefotetán o el cefmetazol. Aunque la cefsulodina se clasifica como de tercera generación su actividad contra bacterias gramnegativas se restringe a *P. aeruginosa*.

Cuarta generación

Las nuevas cefalosporinas cefepima y cefpiroma se han clasificado como de cuarta generación. La estructura química de base que poseen las hace tener una buena penetración a través de la membrana celular más externa de las bacterias y poca afinidad por las betalactamasas tipo 1, lo que reduce su degradación enzimática en comparación con otras cefalosporinas. *In vitro* tienen un espectro de actividad más amplio, que incluye a cepas de Enterobacteriaceae resistentes a la ceftazidima, microorganismos patógenos grampositivos importantes, como el *S. aureus*, aunque no las cepas meticilino y cefazolino-resistentes, y gramnegativos, como la *P. aeruginosa*. No obstante, tienen poca actividad frente a especies de *Bacteroides* y no son activos contra *Enterococcus faecalis* y *C. difficile*. Se pueden usar en neumonías por *Streptococcus pneumoniae* penicilino-resistentes, infecciones nosocomiales y comunitarias, complicadas y no complicadas, del tracto respiratorio inferior, urinarias asociadas o no con bacteremia, así como de la piel, tejidos blandos, quirúrgicas, del sistema reproductor femenino y en estados febriles de pacientes neutropénicos y pacientes críticos. Se administran por vía parenteral y se excretan por el riñón. Tienen baja toxicidad y se toleran localmente. Otras cefalosporinas de cuarta generación son cefaclidina, cefelidina y cefoselis.

a) Carbacefémicos.

Presentan un grupo metileno sustituyendo el átomo de azufre del ácido 7-aminocefalosporánico. El loracarbef es un carbacefémico de administración oral, que se puede emplear en el tratamiento del tracto respiratorio inferior y superior,

piel y sus estructuras e IU por microorganismos sensibles, entre los cuales se encuentran, tanto grampositivos aerobios, como *S. aureus* (incluyendo productores de betalactamasa, pero no meticilino-resistentes), gramnegativos aerobios, como *H. influenzae* y microorganismos anaerobios, como *C. perfringens*.

b) Carbapenémicos.

El imipenem, derivado N-formimidoilo de la tienamicina, obtenido del *Streptomyces cattleya*, fue el primer antibiótico betalactámico del grupo de los carba-penémicos. Es también bactericida y actúa, igualmente, inhibiendo la síntesis de la pared celular. Su espectro de acción es amplio e incluye a microorganismos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios. Se utiliza en el tratamiento de infecciones intraabdominales combinadas, nosocomiales, incluyendo las de microorganismos gramnegativos resistentes, como son las de *Enterobacter* y las originadas por el uso previo de antibióticos de amplio espectro. Tiene buena actividad contra *P. aeruginosa* y *B. fragilis*, pero la mayoría de las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina lo son también al imipenem y la *P. aeruginosa* puede hacerse resistente cuando se usa solo. Se administra por vía parenteral junto con cilastatina, un inhibidor de la dehidropeptidasa I, la cual inhibe el metabolismo renal del imipenem. Esta combinación puede originar retención del medicamento, sobre todo, en pacientes que estén recibiendo altas dosis, que tengan insuficiencia renal y en ancianos. No se debe utilizar en el tratamiento de la meningitis por ser epileptógeno. Es uno de los antibióticos más caros que existen en el mercado actualmente, el costo de un tratamiento puede exceder los \$100/día.

El meropenem, es un nuevo carba-penémico más estable a la dehidropeptidasa renal, que también es activo contra la mayoría de las bacterias de importancia, aunque los estafilococos resistentes a la meticilina, el *Enterococcus faecium* y *Stenotrophomonas maltophilia* le son resistentes, y otros microorganismos, como la *P. aeruginosa*, pueden desarrollar resistencia. Se administra en una sola inyección IV y, en casos de meningitis, parece ser menos epileptógeno que el imipenem con cilastatina. Se supone que vaya reemplazando al imipenem con

cilastatina, aunque es aun más caro, y el tratamiento puede sobrepasar los \$150/día, lo cual hace que no se emplee en tratamientos de primera y segunda línea, a menos que las infecciones sean causadas por microorganismos con polifármaco-resistencia comprobada.

c) Monobactámicos

Fueron los primeros antibióticos betalactámicos monocíclicos obtenidos de bacterias, aunque en la actualidad son producidos sintéticamente. El aztreonam fue el primero disponible comercialmente. Es también bactericida y actúa sobre la síntesis de la pared celular. Sin embargo, su actividad difiere de la de las nuevas cefalosporinas y del imipenem en que se restringe a microorganismos aerobios gramnegativos, es muy efectivo contra *P. aeruginosa*. Se administra por vía parenteral y puede producir hipersensibilidad con otros antibióticos beta-lactámicos. Otros monobactámicos como el carumonam y el tigemonam pueden ser suministrados oralmente, pero no son activos contra la *P. aeruginosa*.

Inhibidores de betalactamasa

Los inhibidores de betalactamasa ácido clavulánico, que se introdujo en 1984 y fue el primero del grupo, sulbactam y tazobactam tienen una pequeña actividad antibacteriana intrínseca y se usan para ampliar el espectro antimicrobiano de algunos antibióticos betalactámicos, como se señaló anteriormente. Cuando se emplean en combinación con ampicilina, amoxicilina o ticarcilina, estos últimos se vuelven efectivos frente a algunas bacterias productoras de betalactamasas que de otra manera serían resistentes.

Mencionar las diferentes pruebas de sensibilidad antibiótica.

- **Cultivo de sangre**
 - El profesional de la salud toma una muestra de sangre de una vena de un brazo con una aguja pequeña. Después de insertar la aguja, extrae un poco de sangre y la coloca en un tubo de ensayo o frasco

- **Cultivo de orina**
 - Usted entrega una muestra de orina estéril en un recipiente siguiendo las instrucciones de su profesional de la salud
- **Cultivo de una herida**
 - El médico o profesional de la salud usa un hisopo especial para obtener una muestra del lugar de la herida
- **Cultivo de esputo**
 - Se le puede pedir que expectore en un recipiente especial o se puede obtener una muestra de la nariz usando un hisopo especial
- **Cultivo de garganta**
 - El profesional de la salud le inserta un hisopo especial en la boca para obtener una muestra de la parte trasera de la garganta y las amígdalas

Realizar la descripción de cada uno de los grupos de antibióticos de acuerdo a su: origen, química, acción farmacológica, farmacocinética, farmacodinamia, posología, usos terapéuticos, reacciones adversas, contraindicaciones, interacciones y formas farmacéuticas.

Principales grupos de antibióticos

1. Aminoglucósidos: estreptomina, neomicina, amikacina, kanamicina, tobramicina, gentamicina, capreomicina, paromomicina

Betalactámicos:

Penicilinas:

- Bencilpenicilinas: bencilpenicilina (penicilina G); fenoximetilpenicilina (penicilina V).
- Isoxazolilpenicilinas: cloxacilina
- Aminopenicilinas: amoxicilina; ampicilina.
- Ureidopenicilinas: piperacilina.

Cefalosporinas:

- 1ª generación: cefadroxilo, cefalexina, cefazolina sódica.
- 2ª generación: cefaclor, cefuroxima, cefonicida, cefoxitina, cefminox.
- 3ª generación: cefixima, cefpodoxima proxetilo, cefditoreno pivoxilo, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona.
- 4ª generación: cefepima.
- 5ª generación: ceftarolina fosami, ceftobiprole medocaril, ceftolozano.

B. Monobactámicos: aztreonam.

C. Carbapenemes: imipenem, meropenem, ertapenem.

D. Inhibidores de las beta-lactamasas (entre paréntesis el betalactámico al que se asocia): (amoxicilina)/ácido clavulánico; (ampicilina)/sulbactam; (piperacilina)/tazobactam; (ceftazidima)/avibactam; (ceftolozano)/tazobactam.

2. Anfenicoles: cloranfenicol.

3. Glucopéptidos: vancomicina, teicoplanina, dalvabancina.
4. Lincosamidas: clindamicina, lincomicina.
5. Macrólidos:
 - Macrólidos de 14 átomos: eritromicina, claritromicina, roxitromicina.
 - Macrólidos de 15 átomos: azitromicina.
 - Macrólidos de 16 átomos: espiramicina acetil, josamicina, midecamicina diacetil.
6. Nitroimidazol: metronidazol, tinidazol.
7. Oxazolidinona: linezolid, tedizolid.
8. Quinolonas:
 - 1ª Generación: ácido nalidíxico
 - 2ª Generación: ciprofloxacino; norfloxacino; ofloxacino; ozenoxacino.
 - 3ª Generación: levofloxacino.
 - 4ª Generación: moxifloxacino; nadifloxacino.
9. Rifamicinas (ansamicinas): Rifabutina, rifampicina, rifaximina.
10. Sulfonamidas (entre paréntesis el antibiótico al que se asocian):
(trimetoprima)-sulfametoxazol, conocido como cotrimoxazol; (trimetoprima)-sulfadiazina, conocido como cotrimacina; sulfacetamida; sulfadiazina argéntica.
11. Tetraciclinas:
 - 1ª Generación: tetraciclina clorhidrato.

- 2ª Generación: doxiciclina, minociclina.
- 3ª Generación: oxitetraciclina, tigeciclina.

12. Miscelánea: ácido fusídico; bacitracina; gramicidina; tirotricina; bedaquilina; delamanid; daptomicina; fosfomicina; isoniazida; pirazinamida; etambutol; mupirocina; nitrofurantoína; polimixinas; trimetroprima

Características generales	
Modo de acción	Se unen a los ribosomas bacterianos (fracción 30S), lo que ocasiona la producción de proteínas bacterianas defectuosas, o bien la inhibición total de la síntesis proteica de la bacteria. También alteran la permeabilidad de la membrana externa (dependientes de oxígeno)..
Estructura química	Son compuestos policatiónicos que contienen un aminociclitol con aminoazúcares cíclicos unidos por enlaces glicosídicos.
Toxicidad	Ototoxicidad y nefrotoxicidad dosis-dependientes. Neurotoxicidad/bloqueo neuromuscular, especialmente susceptibles pacientes con miastenia, hipocalcemia o hipomagnesemia. Dosis altas espaciadas son menos tóxicas que dosis bajas repetidas, sin menoscabo de la acción antimicrobiana, de ahí la recomendación de administrar, en general, dosis únicas diarias.
PK/PD	No se absorben por vía oral. Neomicina se usa por vía oral para tratar infecciones intestinales. Actividad bactericida concentración-dependiente, poco influida por el efecto inóculo. Tienen un efecto posantibiótico (EPA) prolongado,

	<p>oscilando entre 0,5 y 7 h. Producen resistencia adaptativa (resistencia reversible cruzada al resto de aminoglucósidos que persiste más allá del EPA), por lo que la siguiente dosis tiene que retrasarse hasta que dicho efecto haya desaparecido (duración aprox. 5h). Penetran poco en el LCR. Se excretan en la orina por filtración glomerular.</p>
Espectro antibacteriano	<p>Bacilos gram negativos aerobios. Estreptomicina, kanamicina y amikacina son activos frente a <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Los antibióticos que alteran la pared celular facilitan su penetración: esta es la explicación del sinergismo que presentan con los betalactámicos.</p>
Resistencias	<p>La resistencia bacteriana a la estreptomicina puede ocurrir por mutación, mientras que con los demás aminoglucósidos se asocia a la producción, mediada por plásmidos o transposones, de enzimas inactivadoras.</p>

Espectro antimicrobiano, vía de administración, toxicidad					
Familia	Antibióticos	Vías de administración	Espectro antimicrobiano		Toxicidad
Estreptomicina	Estreptomicina	IM	<i>M. tuberculosis</i> <i>Brucella spp.</i>	Gram negativos aerobios	Ototoxicidad, nefrotoxicidad
Neomicina	Neomicina	VO			

Espectro antimicrobiano, vía de administración, toxicidad					
Familia	Antibióticos	Vías de administración	Espectro antimicrobiano		Toxicidad
Kanamicina	Amikacina	IM, IV	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. avium complex</i>		
	Kanamicina	IV			
	Tobramicina	IM, IV			
Gentamicina	Gentamicina	IM, IV			
Tuberactinomicinas	Capreomicina	IM	<i>M. tuberculosis</i>	-	
Paromomicina	Paromomicina	VO	Parásitos intestinales	Leishmania	
Interacciones					
Fármacos			Efectos		
Anfotericina B, AINEs, cefalosporinas, ciclosporina A, cidofovir, cisplatino, colisitina, foscarnet, vancomicina			Potenciación de nefrotoxicidad		

Interacciones	
Fármacos	Efectos
Acido etacrínico, bumetanida y furosemida	Potenciación de ototoxicidad
Anticoagulantes orales	Riesgo de hemorragia con kanamicina y neomicina
Bloqueantes neuromusculares	Aumento del bloqueo neuromuscular
Digoxina	Riesgo de ineficacia de la neomicina y gentamicina
Metotrexato	Riesgo de toxicidad renal y de ineficacia de metotrexato oral
Indometacina	Riesgo de toxicidad en neonatos
Penicilinas	Asociación a menudo sinérgica. Reducción de la efectividad del aminoglucósido si la concentración de la penicilina es muy alta. Puede haber antagonismo si ambos antibióticos se administran en la misma solución IV.

2. **Betalactámicos**

A. Penicilinas

- B. Cefalosporinas
- C. Monobactámicos
- D. Carbapenemes
- E. Inhibidores de betalactamasas

Características generales	
Modo de acción	Son antibióticos bactericidas que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. Inhiben la transpeptidación en las etapas finales de la síntesis del peptidoglicano, polímero esencial para la pared bacteriana. La alteración de la pared produce la activación de enzimas autolíticas que provocan la destrucción de la bacteria. Por su modo de acción, actúan siempre en la fase de reproducción celular, no son efectivos contra formas latentes ni contra gérmenes que no posean pared bacteriana (por ejemplo micoplasmas).
Estructura química	Presentan un anillo central llamado anillo betalactámico que da nombre al grupo.

2. A. Penicilinas

Características generales	
Modo de acción	El general de los betalactámicos.
Estructura química	Poseen un anillo betalactámico asociado a un anillo tiazolidínico, lo que forma el núcleo responsable de su

Características generales	
	<p>actividad biológica, el ácido 6-amino-penicilánico. A él se asocia una cadena lateral variable responsable de las características antibacterianas y farmacocinéticas de cada penicilina. La penicilina natural es la penicilina G; añadiendo precursores a los cultivos de <i>penicilium</i> se obtienen las penicilinas semisintéticas.</p>
Toxicidad	<p>Tienen capacidad de producir reacciones alérgicas en un 5% de la población al combinarse la estructura betalactámica con proteínas orgánicas, que actúan como haptenos inductores de la formación de anticuerpos. Presentan alergia cruzada entre las distintas penicilinas y 8-10% de alergia cruzada con las cefalosporinas.</p>
PK/PD	<p>Son bactericidas, con actividad tiempo-dependiente. Activos sólo en fase de crecimiento bacteriano (efecto inóculo). Efecto bactericida máximo a concentraciones 4-5 veces la CIM. EPA bajo, mayor para gram positivos. Actividad bactericida si tiempo de persistencia de antibiótico libre por encima de CIM es alrededor del 50-60% del intervalo entre dosis, y un 30% para efecto bacteriostático. La penicilina natural (penicilina G) sólo se absorbe un 30% por vía oral y es destruida por el pH del estómago; por vía IM los niveles de su preparado acuoso disminuyen un 50% en una hora, por lo que para la vía IM se usan preparados de liberación prolongada (penicilina G procaína o benzatina). Biodisponibilidad VO: excelente, >80-90% en el caso de la amoxicilina. Cloxacilina se absorbe mal con alimentos. Con</p>

Características generales	
	las meninges íntegras, las penicilinas penetran mal al LCR, mientras que en situación de inflamación meníngea aguda y fiebre su penetración es mayor. Se eliminan principalmente por vía renal.
Espectro antibacteriano	Son efectivas frente a gérmenes gram positivos en general, y las penicilinas de amplio espectro también lo son frente a gram negativos.
Resistencias	La base principal es la producción de penicilinasas, una betalactamasa que rompe el anillo betalactámico. La elaboran diferentes microorganismos: estafilococo, <i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , etc. Por otro lado, la producción de PBP es el mecanismo principal de resistencia contra neumococos.

Penicilinas; vías e intervalos de administración; espectro antimicrobiano

Penicilinas	Vías de administración	Intervalo entre dosis (horas)	Espectro
Activas frente a gram positivos (sensibles a betalactamasa/penicilinasas)	Bencilpenicilinas		
	Bencilpenicilina (penicilina G)	IV ó IM	4

Penicilinas; vías e intervalos de administración; espectro antimicrobiano

Penicilinas		Vías de administración	Intervalo entre dosis (horas)	Espectro
	Bencilpenicilina-procaína (penicilina G-procaína)	IM	Dosis única – semanal	negativos Anaerobios
	Bencilpenicilina-benzatina	IM	24	
	Fenoximetilpenicilina (penicilina V) y Fenoximetilpenicilina-benzatina (penicilina V-benzatina)	VO	6-12	
Resistentes a penicilinasasa	Isoxazolilpenicilinas			
	Cloxacilina	VO	6	S. aureus met sensible; estreptoc (S. pyogenes, viridans y pneumoniae, aunque bastante me actividad que c betalactámicos)
		IM, IV	6	

Penicilinas; vías e intervalos de administración; espectro antimicrobiano

Penicilinas	Vías de administración	Intervalo entre dosis (horas)	Espectro
Penicilinas de amplio espectro	Aminopenicilinas		
	Amoxicilina	VO, IV, IM	8
	Ampicilina	VO, IM, IV	6
	Ureidopenicilinas		
	Piperacilina	IV	6-8

Penicilinas; interacciones

Fármacos	Efectos
Alopurinol	Aumento de la incidencia de erupciones cutáneas
Aminoglucósidos	Asociación a menudo sinérgica. Reducción de la efectividad del aminoglucósido si la concentración de la penicilina es muy alta.

Penicilinas; interacciones	
Fármacos	Efectos
	Puede haber antagonismo si ambos antibióticos se administran en la misma solución IV.
Anticoagulantes orales	Aumento del efecto anticoagulante (amoxicilina)
Anticonceptivos orales	Reducción del efecto anticonceptivo (ampicilina, penicilina G)
Antiinflamatorios (Indometacina, AAS, ibuprofeno)	Prolongación de la vida media y/o aumento de concentración sérica de las penicilinas
b-bloqueantes adrenérgicos	Posible reducción eficacia atenolol(ampicilina)
Ciclosporina A	Aumento de su toxicidad
Inhibidores bomba de protones	Afectan la solubilidad, la estabilidad química y la biodisponibilidad de las penicilinas
Litio	Reducción de la eliminación de litio y aporte excesivo de sodio de algunas penicilinas
Metotrexato	Riesgo de toxicidad (piperacilina)

Penicilinas; interacciones	
Fármacos	Efectos
Probenecid	Prolongación de la vida media y/o aumento de concentración sérica de las penicilinas
Tetraciclinas	Asociación puede resultar antagónica
Vencuronio	Aumento de su efecto bloqueante neuromuscular (piperacilina)

2. B. Cefalosporinas.

Características generales	
Modo de acción	El general de los betalactámicos
Estructura química	Son antibióticos semisintéticos derivados de la cefalosporina C (antibiótico natural). El núcleo activo es el ácido 7-aminocefalosporánico, que por modificación de sus cadenas laterales ha dado lugar a numerosos derivados. Está muy extendida la clasificación de las cefalosporinas en generaciones, lo cual tiene una base cronológica, pero también conlleva sucesivas aportaciones en su espectro y farmacocinética.
Espectro antibacteriano y toxicidad	Tienen un margen terapéutico amplio y en general carecen de actividad frente a enterococos, <i>Listeria monocytogenes</i> y

Características generales		
	estafilococos resistentes a la cloxacilina. Las reacciones adversas son similares a las de las penicilinas.	
PK/PD	<p>Como el resto de betalactámicos, son tiempo-dependientes, con efectividad clínica cuando la concentración de antibiótico libre es 4-5 veces la CIM. Efecto bacteriostático si tiempo de persistencia de antibiótico libre por encima de CIM es alrededor del 40% del intervalo entre dosis, y un 60-70% para bactericida. Biodisponibilidad oral entorno al 40-80%; Aceptable, 37%, en el caso de cefuroxima (52% con comida). Los β-lactámicos no penetran bien en el interior celular, aunque las cefalosporinas de 3ª generación son adecuadas para el tratamiento de <i>Salmonella</i>. Mejora la penetrancia en SNC a dosis altas. Valorar dosis de carga en ciertas infecciones (cefixima VO en ITU, ceftriaxona en meningitis). Eliminación renal con buena concentración biliar para cefixima y ceftriaxona.</p>	
Cefalosporinas; generación y espectro antibacteriano		
	Orales	Parenterales
1ª generación (Cef-1ªG) <ul style="list-style-type: none"> Las más activas frente a cocos gram positivos (poca actividad frente a neumococo) 	Cefadroxilo Cefalexina	Cefazolina

Cefalosporinas; generación y espectro antibacteriano

	Orales	Parenterales
<ul style="list-style-type: none"> Actividad aceptable frente a <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>P. mirabilis</i> 		
<p>2ª generación (Cef-2ªG)</p> <ul style="list-style-type: none"> Similar actividad frente a cocos gram positivos que las Cef-1ªG Más activas frente a enterobacterias gram negativas También activas frente a <i>H. influenzae</i>, <i>M. catarrhalis</i> y <i>S. pneumoniae</i>, aunque con menor actividad que amoxicilina por vía oral a dosis altas y que penicilina, ampicilina, cefotaxima y ceftriaxona por vía parenteral Anaerobios (cefoxitina y cefminox) 	<p>Cefaclor</p> <p>Cefuroxima axetilo</p>	<p>Cefuroxima</p> <p>Cefonicida</p> <p>Cefoxitina</p> <p>Cefminox</p>
<p>3ª generación (Cef-3ªG)</p> <ul style="list-style-type: none"> Menos activas frente a cocos gram positivos (excepto cefotaxima y ceftriaxona, con excelente actividad frente a <i>S. pneumoniae</i>) 	<p>Cefixima</p> <p>Cefpodoxima proxetilo</p> <p>Cefditoreno</p>	<p>Cefotaxima</p> <p>Ceftazidima</p> <p>Ceftriaxona</p>

Cefalosporinas; generación y espectro antibacteriano		
	Orales	Parenterales
<ul style="list-style-type: none"> • Mayor actividad frente a enterobacterias gram negativas, <i>H. influenzae</i> y <i>N. gonorrhoeae</i> • Ceftazidima activa frente a <i>P. aeruginosa</i> 		
<p>4ª generación (Cef-4ªG)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Similar actividad que las Cef-3ªG frente a gram positivos y enterobacterias gram negativas • Igual actividad que ceftazidima frente a <i>P. aeruginosa</i> 		Cefepima
<p>5ª generación (Cef-5ªG)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Combina la actividad contra gram positivos y gram negativos de las Cef-3ªG añadiendo actividad in vitro contra <i>S. aureus</i> meticilín resistente • Se unen e inactivan la PBP2a y PBP2x, mejorando la actividad frente a <i>S. aureus</i> meticilín resistente y neumococos resistentes superior al resto de betalactámicos 		Ceftarolina fosamil Ceftobiprol medocaril Ceftolozano (solo disponible en combinación con tazobactam)

Cefalosporinas; generación y espectro antibacteriano

	Orales	Parenterales
<ul style="list-style-type: none"> No son activas frente a <i>Pseudomonas</i> y no son estables contra betalactamasas de espectro extendido (salvo en el caso de la combinación ceftolozano/tazobactam) 		

Espectro antibacteriano de las cefalosporinas

		Cef-1 ^a G	Cef-2 ^a G			Cef-3 ^a G		
		Cefalexina	Cefuroxima	Cefoxitina	Cefpodoxima	Cefotaxima	Ceftazidim	
Gram positivos	<i>S. aureus</i>	++	++	++	+	++	+	
	<i>S. pyogenes</i>	++	++	++	++	++	+	
	<i>S. pneumoniae</i>	+	++	++	+	++	+	
	<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	-	-	
Gram negativos	Acinetobacter	-	-	-	-	-	+	
	<i>B. fragilis</i>	-	-	-	-	+	-	
	<i>Enterobacter</i>	-	-	-	+	+	+	

Espectro antibacteriano de las cefalosporinas

		Cef-1 ^a G	Cef-2 ^a G		Cef-3 ^a G		
		Cefalexina	Cefuroxima	Cefoxitina	Cefpodoxima	Cefotaxima	Ceftazidim
	<i>E. coli</i>	++	++	++	++	++	++
	<i>H. influenzae</i>	+	+	+	++	++	++
	<i>Klebsiella</i>	++	++	++	++	++	++
	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	+	+	++	++	+
	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	+	++
	<i>Serratia</i>	-	-	+	+	++	++

Actividad: (-): nula o muy limitada; (+): moderada;

*Incluyendo *S. aureus* metilicín resistentes.

Interacciones de las cefalosporinas

Fármacos	Efectos
Aminoglucósidos	Riesgo de nefrotoxicidad
Antiácidos orales	Reducción de la absorción de cefpodoxima

Interacciones de las cefalosporinas	
Fármacos	Efectos
Anticoagulantes orales	Aumento efecto anticoagulante
Antihistamínicos H ₂	Disminuye absorción cefpodoxima con famotidina
Barbitúricos	Erupciones con cefotaxima
Betalactámicos	Administración conjunta puede resultar antagónica
Ciclosporina	Aumento de niveles de ciclosporina con ceftriaxona
Furosemida	Riesgo nefrotoxicidad
Sales de calcio	Riesgo de precipitación: ceftriaxona no debe mezclarse ni administrarse “en Y” con soluciones intravenosas que contengan calcio
Probenecid	Reducción aclaramiento renal de la mayoría de cefalosporinas

2. C. **Monobactamas.** Aztreonam es su único representante de utilidad clínica.

Características generales	
Modo de acción	Son bactericidas, y de forma similar a las cefalosporinas actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana.

Características generales	
Estructura química	Tienen un anillo betalactámico monocíclico, es decir, los dos anillos se han reducido a uno solo. Al principio se aislaron a partir de bacterias pero ahora se fabrican sintéticamente.
Toxicidad	Reacciones adversas comunes con otros betalactámicos, pero carece de hipersensibilidad cruzada con ellos.
PK/PD	Actividad tiempo-dependiente. Máxima eficacia cuando la concentración del carbapenem > CIM un 40% del intervalo entre dosis y un 20% para efecto bacteriostático. Se administran por vía parenteral.
Espectro antibacteriano	Microorganismos gram negativos aeróbicos. Buena efectividad frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . No son efectivos frente a gram positivos ni anaerobios. Es decir, su espectro es similar al de los aminoglucósidos pero sin su ototoxicidad y nefrotoxicidad. No cubre microorganismos con BLEA, pero sí aquellos productores de metalobetalactamasas (grupo 3).
Resistencias	Tienen una elevada resistencia a la inhibición por betalactamasas, no presentan resistencia cruzada con los otros betalactámicos.

2. D. **Carbapenemes.** Imipenem, meropenem y ertapenem son antibióticos de uso exclusivamente hospitalario.

Características generales	
Modo de acción	Similar a las cefalosporinas.
Estructura química	El azufre endocíclico del anillo betalactámico está sustituido por un grupo metileno.
Toxicidad	Pueden producir alteraciones neurológicas y convulsiones, especialmente imipenem.
PK/PD	Actividad tiempo-dependiente. Máxima eficacia cuando la concentración del carbapenem > CIM un 40% del intervalo entre dosis y un 20% para efecto bacteriostático. Administración por vía IV. La administración IV prolongada puede ser útil contra cepas productoras de carbapenemasas. Meropenem alcanza concentraciones en LCR \geq al 30% de la concentración sérica. Imipenem debe asociarse a cilastatina (inhibidor de la dehidropeptidasa I renal), que impide que sea inactivado rápidamente en el riñón, mientras que el resto de carbapenems no se hidrolizan en el túbulo renal. Ertapenem puede administrarse por vía IV en una sola dosis diaria.
Espectro antibacteriano	Muy amplio, poseen el espectro de acción mayor que se conoce incluyendo gram positivos (excepto <i>S. aureus</i> resistente a meticilina), gram negativos y anaerobios; buena actividad frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (excepto ertapenem) y <i>Bacteroides fragilis</i> .
Resistencias	Son frecuentes con <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , y además son potentes inductores de betalactamasas por lo que, aunque a

Características generales	
	los carbapenemes no les afecte, pueden inducir resistencias a otros betalactámicos. Producción de carbapenemasas en gram negativos, especialmente en el género <i>Klebsiella</i> .
Interacciones	
Fármacos	Efectos
Ácido valproico	Disminución concentración sérica del ácido valproico
Betalactámicos	Inducción potente de la producción de betalactamasas
Ciclosporina A	Convulsiones y alteraciones del sistema nervioso central e insuficiencia renal
Haloperidol	Hipotensión transitoria (imipenem)
Probenecid	Disminución excreción renal de meropenem
Teofilina	Convulsiones

2. E. **Inhibidores de betalactamasas.** Ácido clavulánico; avibactam; sulbactam y tazobactam.

Características generales	
Modo de acción	Su actividad antibacteriana es muy limitada, pero tienen una gran afinidad por las betalactamasas, fijándose a ellas de forma irreversible. Se usan asociados a los betalactámicos;

Características generales	
	potencian su actividad bloqueando uno de los principales mecanismos de resistencia que desarrollan las bacterias.
Estructura química	Son análogos estructurales de las penicilinas, conservan el anillo betalactámico.
Toxicidad	Las reacciones adversas son en general leves. Las más frecuentes son diarrea, náuseas, vómitos, exantemas cutáneos y elevación transitoria de transaminasas.
PK/PD	Hay cinco asociaciones comercializadas: amoxicilina con ácido clavulánico, VO/IV; ampicilina con sulbactam, IV/IM; piperacilina con tazobactam, IV; ceftazidima-avibactam, IV; ceftolozano-tazobactam, IV. Ácido clavulánico tiene una biodisponibilidad media del 75%, aunque presenta gran variabilidad interindividual con amplio metabolismo hepático (50%). En general, tienen una pobre penetración en LCR, con una excreción renal mayoritaria.
Espectro antibacteriano	Los cuatro inhibidores de penicilinasas comercializados (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam y avibactam) siempre se usan asociados a una penicilina de amplio espectro. Su espectro incluye a los organismos que inicialmente eran susceptibles a los betalactámicos y que han dejado de serlo por la difusión de cepas productoras de penicilinasas (<i>Staphylococcus aureus</i> e incluso <i>Klebsiella</i> spp. y <i>Bacteroides fragilis</i>). Los dos primeros tienen un espectro similar (aunque sulbactam es

Características generales	
	activo frente a <i>Acinetobacter</i>); el tercero y cuarto tienen un espectro antibacteriano más amplio y mayor actividad frente a gram negativos, incluyendo bacilos gram negativos multirresistentes
Resistencias	Ácido clavulánico y sulbactam son capaces de inactivar algunas betalactamasas (clase molecular A, grupo 2 de la clasificación Bush-Jacoby-Medeiros), pero no son activos frente a las betalactamasas cromosómicas inducibles tipo AmpC (grupo 1) de <i>Serratia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Morganella</i> y algunas cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Las combinaciones con tazobactam y avibactam presentan actividad variable frente a betalactamasas tipo AmpC, BLEE y otras, pero no frente a metalobetalactamasas. Ácido clavulánico es un inductor de betalactamasas del grupo 1, mientras que sulbactam, tazobactam y avibactam, no.

3. **Anfenicoles.** Cloranfenicol es el principal representante de este grupo, con uso tópico fundamentalmente.

Características generales	
Modo de acción	Interfieren con la síntesis proteica bacteriana (unión a la subunidad 50S del ribosoma) y son bacteriostáticos.

Características generales	
Estructura química	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.
PK/PD	Es activo por vía oral (en forma de palmitato) y difunde al LCR aunque las meninges no estén inflamadas. Se metaboliza en el hígado. La forma parenteral es el succinato.
Espectro antibacteriano	Cloranfenicol fue el primer antibacteriano de amplio espectro descubierto. Es efectivo frente a bacterias gram positivas y gram negativas, incluyendo microorganismos anaerobios, espiroquetas, <i>Chlamydothila</i> , <i>Mycoplasma</i> y <i>Rickettsia</i> . 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 <i>Haemophilus influenzae</i> y en los abscesos cerebrales por anaerobios como <i>Bacteroides fragilis</i> (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
Anticoagulantes orales	Aumenta el tiempo de protrombina
Anticonceptivos orales	Reducción del efecto anticonceptivo
Sulfonilureas	Aumenta el efecto hipoglucemiante
Barbitúricos, fenitoína, rifampicina, etionamida, ciclofosfamida	Disminuye el metabolismo y aumenta la vida media de estos fármacos

4. **Glicopéptidos** Vancomicina y teicoplanina son los dos glicopéptidos del grupo. Dalvabancina forma parte del grupo como lipoglucopeptido.

Características generales	
Modo de acción	Actúa a través de la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana.
Estructura química	Glicopéptidos. Dalvabancina es un lipoglucopeptido semisintético.
Toxicidad	Nefrotoxicidad (excepcional con teicoplanina); la ototoxicidad es excepcional. "Síndrome del hombre rojo" (vancomicina);

Características generales	
	neutropenia y/o trombocitopenia reversibles tras la retirada del fármaco.
PK/PD	Efecto bactericida lento (tiempo-dependiente). Actúan en fase replicativa. Efecto posantibiótico moderado. La eficacia clínica se correlaciona con el tiempo de permanencia por encima de la CIM y especialmente con el área bajo de la curva de la concentración del fármaco que esté por encima de la CIM en 24 horas, que en el caso de la vancomicina tiene que ser ≥ 400 (si la CIM se determina por microdilución) y ≥ 300 (CIM determinada por E-test). Alcanza concentraciones subterapéuticas en LCR, aunque la vancomicina se puede administrar intratecal. Tienen un metabolismo hepático prácticamente inexistente, que en el caso de la vancomicina puede ser mayor en insuficiencia renal. Se pueden medir concentraciones séricas de vancomicina para mantenerlas en torno a 15-20 mg/L en valle. Excreción renal muy elevada, salvo dalvavancina, que se excreta parcialmente vía renal y otro tanto por las heces. Son Fármacos para uso por vía parenteral.
Espectro antibacteriano	Muy activos frente a cocos gram positivos. Vancomicina se utiliza para las infecciones por estafilococos meticilino-resistentes y para el tratamiento y profilaxis de la endocarditis cuando otros antibióticos no pueden usarse debido a hipersensibilidad o a resistencias bacterianas. Teicoplanina tiene un espectro similar pero mayor duración de acción y se puede administrar por vía IM. Teicoplanina es menos activa

Características generales	
	<p>que vancomicina contra algunos estafilococos coagulasa negativos, pero más activa contra los estreptococos. Vancomicina por vía oral (no se absorbe) es el tratamiento de elección de la colitis pseudomembranosa (<i>Clostridium difficile</i>).</p> <p>Dalvabancina presenta actividad frente a estafilococos (incluyendo los resistentes a meticilina), estreptococos, neumococos y enterococos sensibles a vancomicina, así como cocos gram positivos y anaerobios. Posee una vida media muy prolongada que posibilita una posología semanal o bisemanal.</p>
Interacciones	
Fármacos	Efectos
Aminoglucósidos	Riesgo de toxicidad renal y auditiva Efecto sinérgico
Bloqueantes neuromusculares	Aumento del bloqueo neuromuscular de suxametonio y vecuronio
Digoxina	Riesgo de ineficacia de la digoxina
Indometacina	Riesgo de toxicidad por vancomicina en neonatos

5. **Lincosamidas.** Clindamicina y lincomicina son las dos representantes de este grupo, siendo preferible la primera, por lo general, para su uso cuando está indicada.

Características generales	
Modo de acción	Se unen a la fracción 50S de los ribosomas bacterianos interfiriendo la síntesis proteica, de forma similar a los macrólidos. Generalmente bacteriostáticos, pueden ser bactericidas dependiendo de su concentración y del microorganismo considerado.
Estructura química	La lincomicina es un derivado del ácido propilhigrínico y la clindamicina de su derivado 7-desoxi 7-cloro.
Toxicidad	Su principal riesgo es el de poder producir colitis pseudomembranosa.
PK/PD	Biodisponibilidad del 90%. Penetra bien en la mayoría de los tejidos, y en las meninges si estas se encuentran inflamadas. Metabolismo hepático, con excreción sobre todo biliar (85%). EPA duradero. En el citoplasma de leucocitos y macrófagos, la concentración es superior a la sérica (transporte activo).
Espectro antibacteriano	Aunque no se relacionan estructuralmente, las lincosamidas tienen un espectro de acción muy similar a los macrólidos y se extiende además a cepas de estreptococos resistentes a macrólidos por mecanismo de bomba de expulsión. Principalmente son activas frente a gram positivos (excepto enterococos) y microorganismos anaerobios, incluyendo <i>Bacteroides</i> spp. Su principal indicación hoy día son las infecciones graves por anaerobios y como terapia combinada con betalactámicos en cuadros de shock tóxico por gram positivos. También tienen efectividad

Características generales	
	antiprotozoaria (<i>Plasmodium</i> spp. o <i>Toxoplasma gondii</i>). Se usan en el tratamiento del acné por vía tópica.
Resistencias	La resistencia a lincosaminas (clindamicina) se encuentra mediada por la presencia de metilasas (determinantes MLS _B), las cuales dimetilan residuos de adenina en el rRNA 23S de la subunidad ribosomal 50S. Pueden aparecer resistencias cruzadas entre lincosamidas, macrólidos y estreptograminas.
Interacciones de clindamicina	
Fármacos	Efectos
Relajantes musculares	Aumenta la acción miorelajante
Loperamida, caolina, pectina	Aumenta el riesgo de colitis pseudomembranosa
Cloranfenicol	Antagonismo
Macrólidos	Antagonismo, desarrollo de resistencias cruzadas

6. **Macrólidos** Los principales componentes de este grupo son: eritromicina, claritromicina, roxitromicina (14 átomos); azitromicina (15 átomos); espiramicina; josamicina; midecamicina (16 átomos); fidaxomicina.

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.
PK/PD	Se absorben bien por el tracto digestivo. Se utilizan por vía oral, y algunos por vía IV. Pueden comportarse como bacteriostáticos o bactericidas tiempo-dependientes según su concentración en el medio, el microorganismo, la densidad de población bacteriana y la fase de crecimiento. Suelen ser más activos a pH alcalino. Tienen efecto posantibiótico prolongado. La eficacia clínica de los macrólidos se correlaciona con el tiempo de permanencia por encima de la CIM y el valor del cociente ABC_{24h}/CIM .
Espectro antibacteriano	Es similar al de las penicilinas, pero también son efectivos frente a <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> y algunas Rickettsias y Clamidias. Fidaxomicina es un nuevo antibiótico macrocíclico oral autorizado para el tratamiento de infecciones por <i>C. difficile</i> , especialmente en pacientes con recurrencias o con riesgo de

Características generales		
	<p>presentarlas. Su espectro de acción es reducido, ya que no actúa contra otras bacterias anaerobias ni contra los aerobios gramnegativos.</p>	
Resistencias	<p>Se han identificado 3 mecanismos de resistencia adquirida a los macrólidos: la aparición de modificaciones estructurales en el lugar de unión del macrólido al ribosoma, la existencia de bombas de expulsión activa y el desarrollo de enzimas inactivantes (muy raro). En España, alrededor del 25% de cepas de neumococos, estreptococos betahemolíticos del grupo A (EBHGA) y estreptococos del grupo viridans son resistentes a eritromicina. La mayoría de los neumococos resistentes poseen una metilasa (fenotipo MLS); en cambio, el 93% de las cepas de EBHGA poseen una bomba de expulsión activa (fenotipo de resistencia M) y el 7% restante son resistentes por presencia de una metilasa, en general de tipo constitutivo. El porcentaje de neumococos resistentes a los macrólidos es significativamente superior entre las cepas resistentes a penicilina.</p>	
Vías de administración e intervalos		
Fármaco	Vía administración	Intervalo dosis (horas)
Azitromicina	VO, IV	24
Claritromicina	VO, IV	12

Vías de administración e intervalos		
Fármaco	Vía administración	Intervalo dosis (horas)
Eritromicina	VO, IV	6-8
Espiramicina	VO	6-8
Josamicina	VO	6-8
Midecamicina	VO	8-12
Roxitromicina	VO	12
Fidaxomicina	VO	12
Interacciones		
Fármacos	Efectos	
Anticoagulantes orales	Potencian el efecto anticoagulante de los cumarínicos	
Anticonceptivos orales	Reducción del efecto anticonceptivo	
Cabergolina, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, ergotamina,	Aumenta el nivel plasmático y toxicidad potencial de estas drogas (efectos potenciales relacionados sobre todo con eritromicina y claritromicina)	

Interacciones	
Fármacos	Efectos
metilprednisolona, midazolam, teofilina, triazolam, valproato	
Loratadina, mizolastina, terfenadina	Aumentan los niveles plasmáticos de los antihistamínicos
Omeprazol	Aumentan los niveles plasmáticos de omeprazol y claritromicina
Quinidina	Aumenta el riesgo de arritmias
Rifampicina y rifabutina	Disminución concentración sérica (eritromicina, claritromicina)
Zidovudina	Eritromicina disminuye concentración sérica de zidovudina y claritromicina disminuye su absorción<
Efavirenz, ritonavir	Aumentan los niveles plasmáticos del macrólido

7. **Nitroimidazoles.** Metronidazol; tinidazol; benznidazol

Características generales	
Modo de acción	Penetran en el citoplasma celular por difusión pasiva. En el interior de anaerobios o microaerófilos (bacterias y protozoos) originan un producto intermedio reducido que induce daño oxidativo en las cadenas de ADN. Tienen efecto bactericida rápido, dependiente de la concentración e independiente del tamaño del inóculo y de la fase de crecimiento de la población bacteriana.
Estructura química	Es un compuesto orgánico con la fórmula $C_7H_8N_2O$. El grupo nitro en la posición 5 en el anillo de imidazol es el isómero posicional más común.
Toxicidad	Síntomas gastrointestinales, sobre todo náuseas y, raramente, sabor metálico. Puede favorecer aparición de candidiasis. Se ha descrito leucopenia y pancreatitis reversibles al retirar tratamiento. La pigmentación oscura de la orina es un efecto secundario raro. Con dosis altas y tratamientos prolongados se han observado convulsiones y neuropatía periférica. Es preferible evitar el empleo de dosis altas durante períodos prolongados si se dispone de otra alternativa.
PK/PD	El metronidazol se distribuye ampliamente y alcanza todos los tejidos y líquidos por vía oral o intravenosa (saliva, bilis, huesos, hígado, pulmón, líquido peritoneal, semen y secreciones vaginales). Se une escasamente a proteínas (menos del 20%). Atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica. En el LCR alcanza niveles terapéuticos

Características generales	
	<p>incluso sin inflamación meníngea. Se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda en madres lactantes. Se metaboliza en el hígado en un 30-60% de la dosis. Cerca del 60-80% se excreta en la orina.</p>
Espectro antibacteriano	<p>Efectivos frente a protozoos y bacterias anaerobias. También tienen actividad frente a <i>Gardnerella vaginalis</i>, <i>Helicobacter pylori</i> y, en menor grado, <i>T. pallidum</i>. En condiciones de anaerobiosis estricta es activo frente a algunas cepas de <i>E. coli</i>, <i>Proteus</i> y <i>Klebsiella</i>. Benznidazol (medicamento extranjero) actúa frente a <i>Trypanosoma cruzi</i>, tanto en formas intracelulares como extracelulares.</p>
Resistencias	<p>El principal mecanismo de resistencia se produce por alteración de las enzimas implicadas en la activación intracelular del fármaco, necesaria para la producción de sus metabolitos activos. La resistencia adquirida en bacilos gramnegativos anaerobios es infrecuente. La resistencia frente a <i>Clostridium difficile</i> está en relación con la facilidad con que se seleccionan subpoblaciones resistentes, especialmente al no utilizar dosis elevadas. La resistencia en <i>H. pylori</i> se sitúa entre el 25-50% para metronidazol.</p>

Nitroimidazoles; vías e intervalos de administración		
Nitroimidazoles	Vías de administración	Intervalo entre dosis (horas)
Metronidazol	VO IV Vaginal Tópica	6-8-12 8 24
Tinidazol	VO	24
Benznidazol	VO	12
Nitroimidazoles; Interacciones		
Fármacos	Efectos	
Alcohol	Puede producir calambres abdominales, náuseas, vómitos, dolor de cabeza o sofoco (reacción disulfirámica) hasta 3 días después de terminar el tratamiento	
Amiodarona	Aumenta concentración sérica de amiodarona	
Anticoagulantes dicumarínicos	Incremento de tiempo de protrombina	
Busulfán	Aumenta concentración sérica de busulfán	
Carbamazepina	Aumenta concentración sérica de carbamazepina	

Nitroimidazoles; Interacciones	
Fármacos	Efectos
Ciclosporina	Aumenta concentración sérica de ciclosporina
Cimetidina	Prolonga la vida media y disminuye el aclaramiento plasmático de nitroimidazol
Disulfiram	No usar en 2 semanas siguientes al uso de disulfiram, ya que puede producirse confusión y reacciones psicóticas
Fenitoína y fenobarbital	Afectan mutuamente a la concentración del fármaco (disminución de nitroimidazol y aumento de fenitoína o fenobarbital)
Litio	A dosis altas de litio, puede aumentar toxicidad
Rifampicina	Disminuye concentración de nitroimidazol
Vacunas BCG, cólera y oral de fiebre tifoidea	Disminuye efectividad de la vacuna (tinidazol)
Tacrolimus	Aumenta concentración sérica de tacrolimus

8. **Oxazolidinona.** Linezolid; tedizolid.

Características generales	
Modo de acción	Inhibición de la síntesis proteica, fijándose a la subunidad 50S ribosómica, y de la formación del complejo de iniciación 70S.
Estructura química	Constan de una oxazolidinona básica con actividad antibacteriana aumentada por la adición de un grupo hidroxilacetilo y la sustitución por flúor en posición 3.
Toxicidad	Alteraciones gastrointestinales, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal. En tratamientos prolongados (>2 semanas) se ha observado trombocitopenia y anemia, reversibles al retirar el tratamiento. Pueden causar acidosis láctica, neuropatía periférica y neuritis óptica, especialmente en pacientes con tratamiento prolongado, e hiperpigmentación lingual. Es un inhibidor débil de la monoaminoxidasa: evitar el uso de otros agentes serotoninérgicos o consumo de alimentos ricos en tiaminas (algunos quesos, vino tinto, cerveza, soja).
PK/PD	Son antibióticos tiempo-dependientes. El metabolismo es principalmente hepático, pero su oxidación es no enzimática, no interfiriendo con el citocromo P-450. Tienen gran biodisponibilidad (en el caso de tedizolid, en forma de sal) con excelente penetración en LCR. En el caso del linezolid, su excreción es principalmente renal y la del tedizolid, hepática.
Espectro antibacteriano	Actividad principalmente frente a gram positivos, tanto cocos (estafilococos, estreptococos, enterococos y neumococos), incluyendo cepas resistentes a penicilina, meticilina y

Características generales

vancomicina, como bacilos (*Clostridium*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus*, *Rhodococcus equi*, *Pediococcus*, *Listeria*, *Leuconostoc* y *Bacillus*). Se comportan como bacteriostáticos frente a estafilococos y enterococos y bactericida frente a estreptococos y neumococos. Poco activo frente a bacterias gramnegativas y tiene escasa actividad sobre *Chlamydia* spp. y *Mycoplasma pneumoniae*. Es activo contra algunas bacterias anaerobias, tales como *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella* spp. El linezolid es activo frente a *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* complex y otras micobacterias de crecimiento rápido.

Resistencias
La resistencia de los enterococos y los estafilococos a linezolid es infrecuente y se debe a una mutación ribosómica, ocurriendo sobre todo con terapias prolongadas. Los estafilococos resistentes a linezolid por presencia de una metiltransferasa pueden ser sensibles a tedizolid.

Oxazolidinonas; vías e intervalos de administración

Fármaco	Vías de administración	Intervalo entre dosis (horas)
Linezolid	VO, IV	8-12 (cada 8 en infecciones complicadas)

Oxazolidinonas; vías e intervalos de administración		
Fármaco	Vías de administración	Intervalo entre dosis (horas)
Fosfato de tedizolid	VO, IV	24
Oxazolidinonas: Interacciones		
Fármacos	Efectos	
Clindamicina	Evitar asociación, compiten por lugar de unión	
Cloranfenicol	Evitar asociación, compiten por lugar de unión	
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (IRSS) + IMAO	Inhibición de la monoaminoxidasa (IMAO), que ocasiona un aumento de la serotonina y aparición de síndrome serotoninérgico	
Otros fármacos vasopresores	Pueden aumentar el efecto vasopresor	
Pseudoepinefrina	Aumenta efecto vasopresor	
Rifampicina	Puede disminuir la concentración sérica de linezolid	
Warfarina	Aumenta levemente el INR	

9. **Quinolonas.** De primera generación: ácido nalidíxico. Fluorquinolonas: ciprofloxacino y norfloxacino, ofloxacino (2ª generación); levofloxacino (3ª generación); moxifloxacino y nadifloxacino (4ª generación). Ozenoxacino es una nueva quinolona (no fluorada) de uso tópico.

Características generales	
Modo de acción	Son agentes bactericidas que actúan inhibiendo selectivamente la ADN-girasa bacteriana, enzima que interviene en el plegamiento de la doble hélice del ADN, y que es fundamental para la estructura tridimensional correcta del material genético.
Estructura química	Son antibacterianos sintéticos con una estructura química básica común, 4-oxo-1,4-dihidroxiquinoleína, compuesta por dos anillos, uno de tipo piridona y otro aromático, que puede ser bencénico. La incorporación de un átomo de flúor en posición 6 dio origen a las fluorquinolonas.
Toxicidad	En general son bien toleradas, con reacciones adversas leves y poco frecuentes que pueden afectar al aparato digestivo, sistema nervioso central (insomnio, nerviosismo, cefalea) y fototoxicidad. En ocasiones pueden producir artralgias (frecuente), artritis o tendinitis (menos frecuente). Su clásica potencial toxicidad en el cartílago en crecimiento solo se ha demostrado en modelos animales, y actualmente las quinolonas son de utilidad en pacientes alérgicos a la penicilina. Debe restringirse su utilización a aquellos casos en los que no haya mejores alternativas.

Características generales	
PK/PD	Todas son efectivas por vía oral. Las de primera generación deben administrarse 4 veces al día, pero las fluorquinolonas sólo precisan una o dos administraciones diarias. Norfloxacino no alcanza niveles sanguíneos suficientes para ser útil en infecciones sistémicas, pero sí es útil en infecciones urinarias.
Espectro antibacteriano	Dentro de las quinolonas de primera generación, el primer antibiótico y más representativo de este grupo es el ácido nalidíxico, el cual es activo frente a gramnegativos y muy poco efectivo frente a <i>Pseudomonas</i> spp. y grampositivos. Dado que solo consigue concentraciones bactericidas en orina, se usa habitualmente para el tratamiento de infecciones urinarias. Las fluorquinolonas aportan un espectro antibacteriano más amplio y mejores condiciones farmacocinéticas (excepto norfloxacino) para su uso en infecciones sistémicas (por ejemplo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> era difícil de tratar por vía oral antes de la aparición de estos fármacos). Ciprofloxacino puede valorarse como alternativa en algunas situaciones especiales (infecciones por <i>Shigella</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , micobacterias atípicas, en infecciones de orina por <i>Pseudomonas</i> spp. y nefropatía de base, niños con fibrosis quística, etc.).
Resistencias	La aparición de resistencia puede obedecer a uno o más de los siguientes mecanismos: 1) mutaciones cromosómicas en los genes que codifican la topoisomerasa II o ADN-girasa (en bacilos gram negativos) y la topoisomerasa IV (en bacilos

Características generales

grampositivos); 2) sobreexpresión de bombas de extracción de la quinolona solas o asociadas a pérdida de porinas; 3) producción de proteínas que compiten con la quinolona por su unión con la topoisomerasa II (codificadas por plásmidos y más prevalentes en bacterias portadoras de BLEEs); 4) presencia de un enzima que acetila e inactiva ciprofloxacino y norfloxacino (se trata de una variante de enzima modificante de los aminoglucósidos que además confiere resistencia a amikacina, kanamicina y tobramicina).

Espectro de las quinolonas	Ciprofloxacino	Ofloxacino	Levofloxacino	Moxifloxacino
Enterobacterias gram negativas	+++	+++	+++	+++
Gram negativos; gonococo, meningococo, <i>H. influenzae</i> , <i>H. ducreyi</i> , <i>M. catarrhalis</i>	+++	+++	+++	+++
Cocos gram positivos: <i>S. aureus</i>	+++	+++	+++	+++
<i>P. aeruginosa</i>	+++	++	++	-
<i>M. tuberculosis</i>	+	++	++	++

Espectro de las quinolonas	Ciprofloxacino	Ofloxacino	Levofloxacino	Moxifloxacino
<i>M. leprae</i>	++	++	++	++
<i>C. trachomatis</i>	++	++	++	++
Cocos gram positivos; estreptococo	+/-	+/-	+/-	+++
Anaerobios	+/-	+/-	+/-	+/-
Otras micobacterias	+/	+/-	+/-	+/-
Otras pseudomonas	+/-	+/-	+/-	+/-
<i>Treponema pallidum</i>	-	-	-	-
<i>Candida albicans</i>	-	-	-	-

Actividad: (-): nula o muy limitada; (+): moderada; (++) : elevada

Interacciones

Fármacos

Efectos

Antiácidos orales o sucralfato

Disminuyen absorción de las fluorquinolonas

Interacciones	
Fármacos	Efectos
Anticoagulantes orales	Riesgo hemorrágico (norfloxacino, ciprofloxacino)
Cafeína	Riesgo toxicidad por cafeína (norfloxacino y ciprofloxacino)
Ciclosporina A	Riesgo de toxicidad por ciclosporina (ciprofloxacino, norfloxacino)
Diazepam	Riesgo de toxicidad por diazepam (ciprofloxacino)
Fenitoína	Posible toxicidad por fenitoína (ciprofloxacino)
Foscarnet	Riesgo de convulsiones
Hierro	Riesgo de ineficacia de fluorquinolonas
Metoprolol	Riesgo de toxicidad de metoprolol (ciprofloxacino)
Pentoxifilina	Riesgo de toxicidad por xantinas
Rifampicina	Riesgo de ineficacia de ciprofloxacino
Teofilina	Riesgo de toxicidad (ciprofloxacino, enoxacino y norfloxacino)

10. **Rifamicinas.** Rifabutina, rifampicina y rifamixina.

Características generales	
Modo de acción	Se unen a la subunidad b de la ARN-polimerasa responsable de la transcripción del ADN bacteriano a ARN. Actividad generalmente bactericida.
Estructura química	Son derivados semisintéticos de antibióticos complejos macrocíclicos obtenidos de <i>Streptomyces mediterranei</i> .
Toxicidad	Lo más común son síntomas gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad cutánea, cansancio, mareos y aumento de transaminasas. Tiñe los líquidos corporales de color rojo-naranja. Hepatitis (1%), especialmente en pacientes con hepatopatía crónica o administración simultánea de otra medicación potencialmente hepatotóxica. Menos frecuente pero importante son la anemia hemolítica, trombocitopenia o insuficiencia renal aguda debidas a anticuerpos.
PK/PD	Actividad en general bactericida y concentración-dependiente. Tienen efecto posantibiótico prolongado. Inducen el citocromo CYP3A, sobre todo la rifampicina. Las rifamicinas alcanzan grandes concentraciones intracelulares, lo que explica su actividad frente a micobacterias. La rifaximina es un agente oral que no se absorbe vía gastrointestinal, alcanzando concentraciones intraluminales altas con poca toxicidad sistémica.
Espectro antibacteriano	Espectro amplio con actividad frente a <i>Staphylococcus</i> spp., <i>S. pyogenes</i> , <i>Neisseria</i> spp., <i>H. influenzae</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>H. pylori</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>Mycobacterias tuberculosis</i>

Características generales

y no tuberculosas, *Aspergillus* spp., y *Toxoplasma gondii*. La rifampicina se usa en combinación en infecciones por *S. aureus* (sobre todo resistentes a meticilina) o *Bartonella henselae*. Útil como quimioprofilaxis contra *N. meningitidis* y *H. influenzae* tipo B. La rifaximina es útil para tratar infecciones gastrointestinales por enteropatógenos.

Resistencias

Evitar monoterapia, ya que induce rápidamente resistencia por alteración de una región concreta del gen de la ARN-polimerasa (rpoB). La resistencia natural es secundaria a la presencia de pared bacteriana (especialmente en gram negativos), que dificulta la penetración en la bacteria.

Vías e intervalos de administración

Fármaco	Vías administración	Intervalo entre dosis (horas)
Rifabutina	VO	24
Rifampicina	VO, IV	12-24
Rifaximina	VO	6-12

Rifamicinas; Interacciones

En general, las rifamicinas son inductores a nivel hepático de varios citocromos, por lo que aceleran el metabolismo de muchos fármacos que comparten esta vía

Rifamicinas; Interacciones

metabólica, originando un descenso de sus concentraciones plasmáticas. Es importante revisar las fichas técnicas en pacientes que toman rifamicinas.

Fármacos	Efectos
Praziquantel, inhibidores de la proteasa, artemeter	Contraindicado el uso concomitante, disminuye niveles de los fármacos
Voriconazol	Contraindicado el uso concomitante, probable disminución de niveles
Dabigatran, sirolimus, imatinib, quinina, efavirenz, nevirapina	Disminución importante de los niveles de los fármacos
Anticonceptivos orales	Disminución de niveles del anticonceptivo
Itraconazol, quetiapina, posaconazol, micofenolato de mofetilo, everolimus, tacrolimus,	Probable disminución importante de los fármacos

Rifamicinas; Interacciones	
tolvactam, amiodarona, atovacuna, ciclosporina, fenitoína	
Nifedipino, nimodipino, nisoldipino nitrendipino	o Contraindicado el uso concomitante, disminuye niveles de los fármacos
Halotano	Hepatotoxicidad, intentar evitar
Isoniazida	Hepatotoxicidad, vigilar
Cefazolina	Induce trastornos de la coagulación
Saquinavir/ritonavir	Contraindicado, hepatotoxicidad

11. **Sulfonamidas.** Cotrimoxazol: Generalmente ha sustituido a las sulfonamidas solas en el tratamiento de las infecciones sistémicas. Está indicado en el tratamiento de la neumonía por *Pneumocistis jiroveci* y la nocardosis, y puede ser útil en infecciones por protozoos como la toxoplasmosis. Sulfadiazina argéntica se utiliza vía tópica.

Características generales	
Modo de acción	Son generalmente bacteriostáticas y actúan inhibiendo la síntesis del ácido fólico de los organismos susceptibles. Actividad concentración-dependiente.
Estructura química	Son análogos del ácido paraaminobenzoico (PABA), que utilizan las bacterias para sintetizar ácido fólico.
Toxicidad	Pueden producir importantes efectos secundarios como discrasias sanguíneas, reacciones de hipersensibilidad, hepatitis, etc.
PK/PD	Se clasifican según su tasa de excreción en sulfamidas de acción corta, intermedia, larga y ultra-larga. Algunas no se absorben por vía oral, por lo que se han utilizado para infecciones intestinales, mientras que otras se absorben muy rápidamente por esta vía. Se distribuye a todos los tejidos, incluyendo LCR. Sufren acetilación y oxidación a nivel hepático, con amplia variación individual, y se eliminan por vía renal.
Espectro antibacteriano	Su inicial amplio espectro ha disminuido mucho por la aparición de resistencias (estreptococo, estafilococo, meningococo, gonococo, shigellas..., han dejado de ser susceptibles a las sulfonamidas), por lo que su uso clínico se ha visto muy reducido: en general están indicadas en el tratamiento de infecciones urinarias, algunas formas de gastroenteritis aguda y en alguna otra infección concreta como la nocardosis. Algunas se utilizan tópicamente en el

Características generales	
	tratamiento de las quemaduras. Sulfasalazina y sulfapiridina se usan en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Cotrimoxazol se utiliza para el tratamiento de las infecciones por SARM, ya que frente a estafilococo la resistencia es baja.
Resistencias	La resistencia puede deberse tanto a mutación cromosómica como a transmisión de plásmidos, que determinan una sobreproducción de PABA, una disminución de la permeabilidad de la bacteria para la sulfonamida y/o, con mayor frecuencia, una alteración de la enzima "diana" (dihidropteroato sintetasa), que muestra menor afinidad para la sulfonamida.
Interacciones	
Fármacos	Efectos
Anticoagulantes orales	Riesgo de hemorragia
Antidiabéticos orales	Riesgo de hipoglucemia
Barbitúricos	Aumento del efecto de tiopental
Ciclosporina A	Riesgo de ineficacia de la ciclosporina A

Interacciones	
Fármacos	Efectos
Cloxacilina	Riesgo de ineficacia de la sulfamida
Digoxina	Riesgo de ineficacia de la digoxina
Fenilbutazona, indometacina, probenecid, salicilatos y sulfinpirazona	Aumento de los efectos de la sulfamida
Fenitoína	Riesgo de toxicidad por fenitoína
Metotrexato	Riesgo de toxicidad por metotrexato

12. **Tetraciclinas.** Doxiciclina, minociclina, tetraciclina, oxitetraciclina y tigeciclina.

Características generales	
Modo de acción	A diferencia de las penicilinas y aminoglucósidos, son generalmente bacteriostáticas a las concentraciones que alcanzan en los tejidos humanos. Interfieren la síntesis proteica de los microorganismos susceptibles (se unen a la subunidad 30S del ribosoma "diana" e impiden la interacción de éste con el ARNt).
Estructura química	Originariamente eran derivados de ciertas cepas de <i>Streptomices</i> , y comparten el mismo núcleo tetracíclico.

Características generales	
	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.
PK/PD	Son activas por vía oral. Presentan actividad tiempo-dependiente y efecto post-antibiótico. 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). Tigeciclina sólo está comercializada para perfusión IV.
Espectro antibacteriano	Todas ellas tienen un espectro muy amplio, que incluye bacterias gram positivas y gram negativas, clamidias, rickettsias, micoplasmas, espiroquetas, algunas micobacterias y algunos protozoos. Su amplio uso ha favorecido la aparición de resistencias, por lo que no suelen ser antibióticos de elección en infecciones por gram positivos

Características generales	
	<p>y negativos. Mantienen un lugar en infecciones por clamidias, rickettsias, micoplasmas; acné grave, cólera, etc.</p> <p>Tigeciclina ha sido autorizada para el tratamiento de infecciones complicadas intraabdominales, de piel y de tejidos blandos. En adultos es usado como monoterapia contra varios patógenos multirresistentes: enterococos resistentes a vancomicina, <i>Klebsiella</i> BLEE y <i>Acinetobacter</i> carbapenem-resistente. Excelente actividad contra la mayoría de anaerobios</p>
Resistencias	<p>En general está mediada por plásmidos y se debe a la disminución de la concentración de antibiótico en el interior de la bacteria (reducción de la permeabilidad y especialmente bombeo hacia el exterior) por sobreexpresión de bombas pertenecientes a la superfamilia de los facilitadores mayores –MFS–. Con menor frecuencia, la resistencia se debe a la formación de proteínas que protegen el ribosoma y raramente a inactivación enzimática o a modificaciones de la diana. Tigeciclina, por su peculiaridad estructural, elude algunos mecanismos de resistencia a las demás tetraciclinas.</p>
Interacciones	
Fármacos	Efectos
Alcohol, antiácidos, barbitúricos, carbamazepina,	Disminuyen la absorción de la tetraciclina

Interacciones	
Fármacos	Efectos
hierro oral, fenitoína, productos lácteos, sucralfato y bismuto	
Anticoagulantes orales	Riesgo de hemorragia
Anticonceptivos orales	Disminución de la eficacia de los anticonceptivos
Digoxina	Riesgo de intoxicación digitálica
Metotrexato	Riesgo de toxicidad por metotrexato
Rifampicina	Riesgo de ineficacia de la tetraciclina
Teofilina	Aumenta la toxicidad de teofilina

13. Miscelánea (orden alfabético)

Ácido fusídico

Tiene un espectro de acción muy estrecho pero es muy activo frente a *S. aureus*, incluyendo *S. aureus* resistente a meticilina y estafilococo coagulasa negativo, *Clostridium* spp., *Corynebacterium* spp. y la mayoría de los anaerobios. Tiene cierta actividad en estreptococos. Se utiliza de forma tópica.

Bacitracina, gramicidina y tirotricina

Activos frente a gram positivos. Son tóxicos por vía sistémica, se usan en preparados tópicos.

Bedaquilina, delamanid

Fármacos de primera línea en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente.

Daptomicina

Es el representante de los lipopéptidos. Se inserta en la membrana citoplasmática de microorganismos grampositivos formando canales que despolarizan la membrana por la pérdida de K^+ , produciendo un efecto bactericida rápido concentración-dependiente. Tiene gran actividad frente a gram positivos, incluyendo enterococos resistentes a vancomicina, *S. aureus* resistente a meticilina y neumococos resistentes a penicilina. La actividad bactericida disminuye algo en presencia de albúmina y especialmente en presencia de surfactante pulmonar (probablemente por secuestro del lipopéptido), por lo que no está indicada en el tratamiento de la neumonía. Está aprobado en niños mayores de un año y se administra en una sola dosis diaria, con administración exclusivamente IV. Su efecto adverso más frecuente es la toxicidad muscular, que es reversible al retirar el tratamiento. Es posible la aparición de resistencias, especialmente si el paciente ha recibido tratamiento previo con vancomicina.

Fosfomicina

Derivado del ácido fosfónico, bloquea la síntesis de los precursores del peptidoglicano. Ejerce un efecto bactericida rápido sobre bacterias en fase de crecimiento. Es activo frente a gram positivos y negativos y puede ser administrado de forma oral y parenteral. Se emplea principalmente para el tratamiento de infecciones del tracto urinario porque alcanza picos de concentración muy altos en la orina, que se mantienen durante 24-48 h.

Isoniazida, pirazinamida, etambutol

Antibióticos de primera línea en el tratamiento de la tuberculosis. Isoniacida tiene una resistencia primaria en nuestro medio mayor al 5%. Se debe administrar junto a piridoxina para evitar la neuritis periférica. Vigilar los efectos hepatotóxicos de isoniazida, sobre todo en combinación con pirazinamida. Etambutol puede ser activo frente a cepas resistentes a isoniazida y otros tuberculostáticos. La resistencia primaria es baja.

Mupirocina

Actúa bloqueando la síntesis proteica; presenta actividad bactericida. Es activa frente a la mayoría de cepas de estreptococo y estafilococo. Es inactiva contra *P. aeruginosa*, enterobacterias y anaerobios. Tampoco es activa *in vitro* frente a la flora cutánea residente habitual. Se utiliza por vía tópica. El uso excesivo de mupirocina ha dado lugar a resistencias en *S. aureus* meticilín sensible, *S. aureus* meticilín resistente y estafilococos coagulasa negativos. En España, la resistencia a mupirocina en niños menores de 14 años portadores nasales es 7% para *S. aureus* meticilín sensible y 14% para *S. aureus* meticilín resistente.

Nitrofurantoína

Mecanismo de acción poco conocido. Inhibe la síntesis proteica. Tras su absorción oral pasa rápidamente de la sangre, donde produce niveles subterapéuticos, a la orina, donde es bactericida. Su uso principal es como quimioprofilaxis en infecciones del tracto urinario; sin embargo, la AEMPS publicó una alerta en 2016 sobre la asociación del uso de nitrofurantoína y reacciones adversas graves pulmonares (fibrosis neumonitis intersticial) y hepáticas (hepatitis crónica, hepatitis colestásica, hepatitis crónica, cirrosis) en tratamientos profilácticos prolongados o intermitentes a largo plazo. Durante su uso se deben evitar agentes que alcalinicen la orina (tales como citrato potásico), ya que incrementan la concentración mínima inhibitoria bacteriana. Está contraindicada en insuficiencia renal, en tratamientos prolongados (>7 días) o intermitentes y en el embarazo a término.

Polimixinas

La polimixina B y la colistina son nefrotóxicos y neurotóxicos en su uso sistémico, quedando relegados en el arsenal terapéutico. Actualmente se han rescatado en forma de aerosol en pacientes con fibrosis quística y vía intravenosa para el tratamiento de infecciones nosocomiales graves por *Pseudomonas* y *Acinetobacter* spp. multirresistentes. No se absorben por vía oral por lo que se han utilizado en infecciones gastrointestinales por su acción contra bacterias gram negativas. Se utilizan también en preparados tópicos.

Trimetroprima

Es una diaminopirimidina que inhibe la síntesis del ácido fólico, pero en otra fase metabólica diferente de las sulfonamidas. Tiene un espectro de actividad similar a las sulfonamidas y actúa sinérgicamente con ellas. Durante mucho tiempo sólo estuvo comercializada en asociación con sulfametoxazol (cotrimoxazol). Actualmente también se utiliza sola, sin asociar a sulfonamidas, en el tratamiento de infecciones del tracto urinario y respiratorio.

Definir los conceptos: antinematódico, anticestódico, antitrematódico, antiprotozoario, ectoparasiticida y endectocida

antinematódico

Son medicamentos utilizados utilizados contra gusanos redondos generalmente ubicados en las vías gastrointestinales respiratorias y a veces en el circulatorio. Algunos representantes de estos fármacos son:

- Benzimidazoles y Probenzimidazoles
- Tetrahidropirimidinas
- Ivermectinas y Milbemicinas

Anticestódico

Los anticestódicos son utilizados contra gusanos segmentados en las vías gastrointestinales y sus formas inmaduras como los cisticercos.

Los principales representantes de estos fármacos son:

- Resorantel
- Prazicuantel
- Epsiprantel
- Benzimidazoles y Probenzimidazoles
- Niclosamida
- Nitroscanato micronizado
- Imidazotiazoles (Levamisol)

Antitremaatódico

Las pastillas para desparasitar perros se clasifican de acuerdo al tipo de parásito que afecten, siendo posibles también los efectos larvicidas y ovidas dentro de un mismo espectro. Aunque debemos saber que no existen desparasitantes de espectro absoluto.

- **Antinematódicos.** Desparasitantes utilizados contra gusanos redondos, ubicados por lo general en las vías gastrointestinales, respiratorias y a veces en circulatorio.
- **Anticestódicos.** Utilizado contra gusanos planos segmentados por las vías gastrointestinales y sus formas inmaduras como los cisticercos.
- **Antitremaatódicos.** Se utilizan contra gusanos planos no segmentados, que se alojan en el hígado, pulmones.

- **Antiprozoarios.** Fármacos que controlan o eliminan a microorganismos unicelulares de diferentes sitios como sangre, intestino, útero, etc.
- **Ectoparasiticidas o acaricidas.** Medicamentos en el control de artrópodos como ácaros, moscas, piojos, etc. Los cuales se aplican por lo general en la superficie del animal.

Administración de las pastillas para desparasitar perros

La presentación en *pastillas para desparasitar* perros resulta de la preparación de una pasta que posteriormente se aplanan y se seccionan.

La administración de los fármacos desparasitantes en la clínica de pequeñas especies, de manera tradicional se ha utilizado principalmente la vía oral, usando presentaciones farmacéuticas como suspensiones, polvos, pastillas pastas, etc.

El grado de infestación, el tipo de parásito, el tipo de alimentación de tu mascota, el tipo de exploración, entre otros factores, por lo general nos darán la pauta para elegir la presentación adecuada de las pastillas para desparasitar perros.

Adecuadas pastillas para desparasitar perros

Benzimidazoles:

Los benzimidazoles son desparasitantes de gran espectro con un buen margen de seguridad y baratos. Se caracterizan por su efecto específico contra nematodos, sobre todo los gastrointestinales, pero algunos de ellos pueden abarcar en su espectro afectos cestocidas, trematocidas, larvicidas y ovicidas.

tiabendazol (TBZ); carbendazol (CBZ); benzimidazoles carbamatos; mebendazol (MBZ); flubendazol (FLBZ); ciclobendazol (CBZ); fenbendazol (FBZ); oxfendazol (OFZ); albendazol (ABZ); axibendazol (OBZ); parbendazol (PBZ); luxabendazol (LBZ); ricobendazol (RBZ), y albendazol sulfoxido (ABZSO). además, los benzimidazoles halogenados: triclabendazol (TCBZ), y los probenzimidazoles, como el tiofanato (TFN), el febantel (FEB), la netobimina (NTB), y el clorsulon (CLN).

Ivermectina:

La ivermectina ha sido un medicamento anti-parasitario ampliamente usado en perros para el control y prevención del gusano del corazón, ácaros del oído, ácaros de la sarna y otros endoparásitos y ectoparásitos.

Es del conocimiento de los profesionales de la medicina veterinaria la sensibilidad que ciertas razas (collie y afines) presentan a la ivermectina resultado de una

mutación en el gen MDR1. Por lo anterior es recomendable realizar la prueba necesaria para saber si tu perro posee la mutación y no provocarle un daño al administrarle **pastillas para desparasitar perros** con ivermectina como principio activo.

Aún en perros que no poseen la mutación que los hace sensibles a la ivermectina, esta puede provocarles reacciones adversas, aunque leves, como son:

- Vómitos;
- Diarrea;
- Pérdida del apetito; y
- Letargo.

Debes de estar atento ante cualquiera de estos signos y llevar a tu mascota rápidamente al médico veterinario quien te orientará en las acciones a realizar.

Piperacina:

El fármaco a pesar de ser muy antiguo, aun se sigue utilizando como ascarífugo (que promueve la expulsión de Áscaris vivos) con muy buenos resultados en todas las especies, incluyendo la humana.

Permetrina

La permetrina es un piretroide de síntesis, foto estable con alta efectividad polivalente y nítida selectividad en su acción insecticida. Mientras que la permetrina es altamente tóxica para los insectos y otros artrópodos es de los insecticidas menos tóxicos para el humano y especies animales domésticas.