

# ANTIBIÓTICOS SISTÉMICOS EN DERMATOLOGÍA

## Primera parte: Betalactámicos – Carbapenems– Aminoglucósidos - Macrólidos

### SYSTEMIC ANTIBIOTICS IN DERMATOLOGY

#### Part 1: Betalactamics – Carbapenems–Aminoglycosides - Macrolides

Leonardo Sánchez Saldaña\*, Eliana Sáenz Anduaga\*\*, Julia Pancorbo Mendoza\*\*\*, Patricia Lanchipa Yokota\*\*\*, Robert Zegarra Del Carpio\*\*\*

### INTRODUCCIÓN

La era de los agentes antimicrobianos se inicia a principios de 1935 con el descubrimiento de las sulfonamidas por Domagk. En 1940, Ernest Chain y Howard Florey demostraron que la penicilina observada por Alexander Fleming en 1929 podía convertirse en una sustancia quimioterápica efectiva<sup>(1)</sup>. La llamada "Edad de Oro" de los antibióticos comienza en 1941 con la producción a gran escala de la penicilina y su empleo en la práctica clínica<sup>(2)</sup>. Durante los siguientes años las investigaciones se centraron fundamentalmente alrededor de las sustancias antibacterianas de origen microbiano denominadas antibióticos. En 1942, Gardner y Chain descubren los macrólidos al describir la pricomicina, primer antibiótico de este grupo; siguió el desarrollo de la estreptomocina, tetraciclina, cloranfenicol y eritromicina en 1950. Estas sustancias fueron originalmente aisladas de filtrados de medios de cultivo, en los cuales habían crecido mohos (*Streptomyces*). El desarrollo de las modificaciones químicas de las moléculas por biosíntesis, constituyó un método importante en el desarrollo de medicamentos. Aparecen la ampicilina y metilicina a inicios de 1960, los aminoglucósidos y las cefalosporinas a finales de 1960. En la década de 1970 se desarrollan las penicilinas y cefalosporinas de se-

gunda generación y a inicios de 1980, las cefalosporinas de tercera generación. Las quinolonas, carbapenems, monobactámicos inhibidores de betalactamasas aparecen a finales de los 80. Los macrólidos, nuevas quinolonas y nuevas combinaciones: inhibidores antibióticos beta-lactam y betalactamasas<sup>(3)</sup> se obtienen al inicio de 1990 y a mitad de 1995 aparecen las cefalosporinas de cuarta generación. En la historia de estos fármacos, algunos mantienen su vigencia a pesar de los años, como la penicilinas y tetraciclinas, mientras otros ya no se utilizan. Desde el primer ensayo clínico que se hizo el 12 de Enero de 1941, los avances en la terapia antimicrobiana no han cesado debido a la introducción de nuevas moléculas con menos efectos secundarios, mejor tolerancia y comodidad de posología, nuevas formas de prescripción, indicaciones y continuo cambio del patrón de susceptibilidad bacteriana a los antibióticos<sup>(1,4,5)</sup>.

Las infecciones bacterianas de la piel constituyen motivo frecuente de consulta en la práctica diaria del dermatólogo, su diagnóstico es fundamentalmente clínico. Lo ideal es la confirmación microbiológica. El diagnóstico correcto permitirá elegir el antibiótico eficaz<sup>(6,7)</sup>.

### ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son un amplio grupo de sustancias químicas producidas por varias especies de

\* Jefe del Departamento de Dermatología Hospital Militar Central (HMC)

\*\* Médico asistente del Departamento de Dermatología del HMC

\*\*\* Médico Residente de Dermatología del HMC



microorganismos (bacterias, hongos y actinomicetos), que suprimen el crecimiento de otros microorganismos, y originan su destrucción. En los últimos tiempos, el uso del término se ha ampliado para incluir compuestos sintéticos como las sulfonamidas y las quinolonas, que presentan también actividad antimicrobiana<sup>(8,9)</sup>.

Los antibióticos tienen indicaciones precisas en dermatología: Infecciones primarias de la piel y tejidos blandos, enfermedades de transmisión sexual y dermatosis sobre-infectadas. La mayoría de estas infecciones cutáneas siguen respondiendo bien a los antibióticos clásicos; sin embargo es necesario conocer y emplear los nuevos antibióticos por el incremento de las infecciones por bacterias gram-positivas, aumento de las resistencias bacterianas, cambios en la patogenicidad de algunos microorganismos, comodidad de la posología, mejor tolerancia y menos efectos secundarios<sup>(5,7)</sup>.

### CRITERIOS BÁSICOS PARA ELEGIR UN ANTIBIÓTICO

La finalidad del tratamiento antimicrobiano es destruir o inhibir el crecimiento del microorganismo patógeno infectante sin causar daño en el huésped, por lo que debe haber una interacción entre el huésped infectado, el microorganismo y el antibiótico que se va a usar<sup>(2)</sup>. Los criterios más importantes a considerar en la elección de un antibiótico son<sup>(2,10)</sup>:

1. El huésped: edad, embarazo, condiciones previas del paciente
2. La actividad microbiológica o sensibilidad del germen
3. El espectro de acción
4. La posibilidad de alcanzar niveles séricos o humorales adecuados de antibióticos
5. La tolerancia a los antimicrobianos
6. La farmacocinética del antibiótico
7. Las reacciones adversas del antibiótico
8. Las interacciones de los antibióticos con otras drogas
9. Disponibilidad del antibiótico
10. El costo relativo del antibiótico.
11. La vía de administración.

### ERRORES FRECUENTES EN EL USO DE LOS ANTIBIÓTICOS

Los errores más frecuentes en el uso de los antibióticos son<sup>(11)</sup>:

1. Diagnóstico inadecuado
2. Iniciar el tratamiento antibiótico sin diagnóstico etiológico
3. Elección inadecuada del antibiótico

4. Prescribir un antibiótico de amplio espectro cuando es suficiente uno de espectro limitado.
5. Uso en dosis inadecuada
6. Uso por tiempo muy corto o muy prolongado
7. Usarlo como profiláctico en situaciones no recomendadas
8. Usarlo en combinaciones inadecuadas con otros antibióticos
9. Pretender resolver con antibióticos problemas que exigen otro tratamiento
10. No discontinuar el antibiótico frente a la aparición de una reacción adversa
11. Elegir antibióticos de pobre absorción intestinal para tratar infecciones cutáneas
12. No tener en cuenta las interacciones con otros medicamentos
13. Utilizar antibióticos nuevos sin experiencia personal
14. No evaluar los riesgos potenciales de sus efectos secundarios
15. Elegir un antibiótico sin evaluar el estado general del paciente
16. No tomar en consideración el aspecto económico del antibiótico.

### CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

Actualmente disponemos de una amplia gama de agentes antimicrobianos sistémicos. Se clasifican en los siguientes grupos:

1. Según la acción del antibiótico sobre la bacteria
  - a. Bacteriostáticos:  
Inhiben la multiplicación bacteriana
    - Anfenicoles
    - Lincosaminas
    - Macrólidos
    - Sulfamidas
    - Tetraciclinas
  - b. Bactericidas:  
Poseen la propiedad de destruir la bacteria.
    - Betalactámicos
    - Aminoglucósidos
    - Glicopéptidos
    - Quinolonas
    - Rifampicinas.
2. Según el mecanismo de acción sobre la bacteria (2,8)
  - a. Antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular.  
Afectan la formación del polímero peptidoglicano que conforma la estructura de la pared bacteriana:



- Penicilinas
  - Monobactámicos: aztreonam, carumonam, tigemonam
  - Carbapenem: Imipenem, meropemem
  - Cefalosporinas
  - Vancomicina
  - Fosfomicina
  - Bacitracina
  - Teicoplanina
- b. Antibióticos que ejercen su acción a través de la membrana celular y afectan su permeabilidad:
- Polimixinas
  - Colistinas
  - Anfotericina B
- c. Antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas a nivel ribosomal:
- Los que actúan sobre la subunidad 30s
    - Aminoglucósidos
    - Aminoclitoides
    - Tetracilinas
  - Los que actúan sobre la subunidad 50s
    - Macrólidos
    - Lincosamidas
    - Anfenicoles
- d. Antibióticos que inhiben la síntesis de los ácidos nucleicos
- Quinolonas
  - Rifampicinas
- e. Antibióticos antimetabolitos:
- Antagonizan los pasos metabólicos en la síntesis del ácido fólico.
- Trimetroprima
  - Sulfonamidas
3. Clasificación según su estructura química
- a. Betalactámicos
- Penicilinas
  - Cefalosporinas
  - Monobactámicos
- b. Carbapenems
- c. Aminoglucósidos
- d. Macrólidos
- e. Tetracilinas
- f. Lincosaminas
- g. Quinolonas
- h. Sulfonamidas
- i. Rifamicinas
- j. Cloranfenicoles
- k. Antibióticos péptidos
- l. Otros: Metronidazol, Acido Fusídico, Nitrofuranos

## I.- PENICILINA

Las penicilinas constituyen un amplio grupo de antibióticos importantes con actividad bactericida descubiertos en 1929, fueron los primeros antibióticos 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 un hongo, el *Penicillium notatum*, y posteriormente de otros hongos del género *Penicillium* y *Aspergillus*. Todos tienen un núcleo químico común, el ácido 6-aminopenicilínico, que con diferentes modificaciones origina las distintas penicilinas, que se clasifican en el Cuadro No 1<sup>(8,12)</sup>.

### Mecanismos de acción

El mecanismo de acción de las penicilinas es por inhibición de la biosíntesis de mucopéptidos de la pared celular, siendo más efectiva durante la multiplicación activa de la bacteria, teniendo efecto bactericida a las dosis adecuadas.

### Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia se deben a:

- a. Hidrólisis enzimática por las beta-lactamasas
  - En las bacterias gram-positivas mediadas por plásmidos
  - En las bacterias gram-negativas mediadas por plásmidos o cromosomas
- b. Falla por alcanzar los receptores
  - En las bacterias gram-negativas, alteraciones en las propiedades de las membranas
- c. Cambios en las proteínas fijadoras

Los antibióticos más utilizados en dermatología dentro del grupo de las penicilinas naturales son: Penicilina G (penicilina procaínica y penicilina benzatínica), fenoxipenicilina o penicilina V. Tienen un espectro que incluyen espiroquetas, estreptococos hemolíticos y viridans, enterococos, neisserias, un elevado número de bacterias anaeróbicas y la mayoría de clostridios. Existe una alta tasa de resistencia por lo que sus indicaciones en dermatología son muy precisas, usándose la penicilina V y penicilina procaínica para el tratamiento de la erisipela cuando es debida por *Streptococcus pyogenes* y la penicilina benzatínica para el tratamiento de la sífilis.

### a.- Bencilpenicilina o Penicilina G

La Bencilpenicilina o penicilina G, madre de la mayoría del resto de penicilinas, es activa contra



bacterias gram positivas y neisseria sp. Es muy eficaz en infecciones por Streptococcus A, B, C, viridans, neumococo y enterococo. La penicilina G no debe administrarse por vía oral, pues es destruida por el ácido del jugo gástrico, haciendo errática su absorción<sup>(8,11-13)</sup>. Su eliminación es rápida por los riñones, lo que hace necesario administrarlo cada 4 ó 6 horas. La dosis en adultos es: 4 – 20 millones al día en 4 dosis. Niños: 50 – 100,000 U x Kg x día.

### 1.- Penicilina G procaínica

Penicilina de acción prolongada, consiste en una sal de penicilina relativamente insoluble que se absorbe lentamente del sitio de la inyección. Los niveles sanguíneos duran 24 horas y son bajos. Solamente está indicado en infecciones por gérmenes sensibles, como el estreptococo hemolítico del grupo A, neumococo y Treponema pallidum. Dosis: Adultos 600,000 U en dosis unitaria o dos veces al día. Niños: 100,000 x Kg con 25 mg de probenecid por Kg/día.

### 2.- Penicilina benzatínica

Penicilina de acción prolongada, su efecto dura de 3 a 4 semanas. Solamente son efectivos en infecciones de la piel producidas por estreptococo beta hemolítico del grupo A, para la profilaxis de la fiebre reumática y para el tratamiento de la sífilis.

### b.- Fenoximetil penicilinas o penicilina V

Se introdujo en 1954 y es una penicilina semisintéticas, aunque se considera natural<sup>(8)</sup>. Se usa generalmente como un buen sustituto de la penicilina G y tiene buena absorción por vía oral, es resistente a la inactivación del jugo gástrico. Se indican en infecciones moderadas por estreptococo beta hemolítico y estafilococo no resistente a la penicilina<sup>(8)</sup>. Dosis en adultos: 250 mg ( 400,000 U) cada 6 horas. Niños: 40,000 U x Kg por día en 4 dosis antes de los alimentos.

### Cuadro N°.1: Clasificación de las penicilinas

1. Penicilinas naturales
  - Penicilina G
    - Acuosa
    - Procaínica
    - Clemizol
    - Benzatínica
  - Penicilina V
  - Fenitilina
2. Penicilinas resistentes a betalactamasas
  - Meticilina

- Nafclicilina
- Isoxazol penicilina
- Cloxacilina
- Dicloxacilina
- Flucloxacilina
- Oxacilina

### 3. Aminopenicilinas

- Ampicilina
- Amoxicilina
- Bacampicina
- Ciclacilina
- Epicilina
- Hetacilina
- Pivampicina
- Talampicina

### 4. Combinación con inhibidores de betalactamasas

- Amoxicilina + ácido clavulámico
- Ticarcilina + ácido clavulámico
- Ampicilina + sulbactam
- Piperacilina + tasabactam

### 5. Carboxipenicilina

- Carbenicilina
- Ticarcilina
- Indanil-carbenicilina
- Carbecilina

### 6. Ureidopenicilinas

- Azlocilina
- Mezlocilina
- Piperacina

### 7. Amidinopenicilinas

- Amdinocilina
- Pivamdinocilina

### Penicilinas resistentes a la penicilinasas (Penicilinas antiestafilocócicas)

Son penicilinas semisintéticas resistentes a las penicilinasas. Las que se usan en dermatología son:

### c.- Penicilinas isoxazólicas:

Son penicilinas sintéticas resistentes a la acción de enzimas sintetizadas por estafilococos aureus (penicilinasas) que inactivan la penicilina<sup>(14)</sup>. Las usadas en infecciones de la piel son:

#### 1.- Cloxacilina

Se utiliza en el tratamiento de las infecciones cutáneas estafilocócicas, tales como impétigo ampollar, celulitis, foliculitis, ántrax, furunculosis y otros. No tiene una buena biodisponibilidad por vía oral, la absorción es sólo del 37 - 60% e interfiere con la ingesta de alimentos. No se recomienda como primera elección



en infecciones cutáneas que requieren tratamiento por vía oral. La dosis usadas en adultos: 4 – 6 gr. por día, en niños: 100 – 200 mg/Kg/día en 4 dosis<sup>(14-18)</sup>.

## 2.- Dicloxacilina

Es un antibiótico penicilinas resistente que inhibe la biosíntesis de mucopéptidos de la pared celular, teniendo efecto bactericida en dosis adecuadas. Tiene una buena absorción oral, pero es afectada por los alimentos. Alcanza niveles terapéuticos una hora después de su administración. Se difunde rápidamente en la mayoría de tejidos y fluidos del organismo. Se excreta sin cambios por la orina; una pequeña parte es excretada en la bilis.

La dicloxacilina está indicado en las infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como impétigo, ántrax, furunculosis, celulitis, abscesos, heridas y quemaduras infectadas. La dosis recomendadas son: Adultos 2 a 3 gr. por días ( 500 mg. cada 6 horas). Niños: 25–50 mg./Kg/día en cuatro tomas. Infecciones graves de 50–100 mg/Kg/día.

## d.- Aminopenicilinas

Las usadas en dermatología son: Ampicilina, amoxicilina y la bacampicina. Tienen amplio espectro de acción, abarcan gérmenes gram-negativos y son poco usados en dermatología. Las indicaciones de éstos antibióticos en dermatología son las infecciones causadas por estreptococos, enterococos, *S. viridans*, *H. influenzae* no productor de betalactamasas y *Neisseria gonorrhoeae*<sup>(6,11)</sup>.

### 1.- Ampicilina

La ampicilina, descubierta en 1960, es una penicilina semisintética bactericida de amplio espectro. Efectiva para el estreptococo del grupo A y B y para una variedad de microorganismos gram-negativos. Son estables en el jugo gástrico y son bien absorbidas por el tracto gastrointestinal; se difunden rápidamente por la mayoría de tejidos y fluidos corporales. Se usa poco en dermatología. La dosis en adultos es de 250 – 500 mg cada 6 horas, en niños menores de 20 Kg. 25 – 50 mg/Kg/día, niños mayores de 20 Kg, dosis de 50 – 100 mg/Kg/día, cada 6 a 8 horas<sup>(8,11)</sup>.

### 2.- Amoxicilina

La amoxicilina se obtuvo en 1970 y solamente difiere de la penicilina por la adición de un grupo hidroxilo. Es una aminopenicilina semisintética sensible a la

acción de la penicilasa, se absorbe en forma rápida por vía oral y da concentraciones muy elevadas, la mayor parte se excreta por la orina. Las indicaciones son las mismas que la ampicilina y también se usa poco en dermatología. La dosis en adultos varía de 750 – 1,500 mg al día. Dosis en niños: 25— 50 mg/Kg/día repartido en tres dosis<sup>(8,11)</sup>.

## e.- Combinaciones con inhibidores de las betalactamasas

Los inhibidores de las betalactamasas son el clavulanato, sulbactam y tazobactam, al combinarse con las penicilinas se amplía su espectro de actividad antimicrobiana<sup>(4,19)</sup>. Las penicilinas asociadas a inhibidores de las betalactamasas son la asociación de amoxicilina más ácido clavulámico, ampicilina más sulbactam y la combinación de piperacilina más tazobactam. Estos antibióticos son ideales para el tratamiento de infecciones de la piel y tejidos blandos con organismos polimicrobianos. No tienen ninguna ventaja para el tratamiento de las infecciones causadas por un solo patógeno.

### 1.- Amoxicilina + ácido clavulámico

La combinación de amoxicilina con ácido clavulámico da como resultado un efecto sinérgico bactericida, ampliando el espectro de actividad de la ampicilina contra muchas cepas de bacterias productoras de betalactamasas, que son resistentes a la amoxicilina sola. No se altera la farmacocinética ni se incrementa los efectos colaterales de la amoxicilina. Ambas sustancias se difunden bien en la mayoría de tejidos y fluidos corporales, la excreción es por vía renal. Está indicada en infecciones causadas por *S. aureus*, *Streptococcus* sp, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* sp, *Bacteroides fragilis* e infecciones por anaerobios. Esta combinación es indicada en el impétigo, celulitis, enfermedad de Lyme, infecciones debidas a flora mixta aerobia gram-positiva y gram-negativa como en la úlcera diabética, heridas traumáticas, mordeduras humanas y de animales. Se administra por vía oral a la dosis de: Adultos: 500 mg. de amoxicilina y 125 mg. de ácido clavulámico cada 8 horas. Niños: 30-50 mg//Kg/día cada 8 horas<sup>(6,14,20-22)</sup>.

### 2.- Ampicilina + sulbactam

El sulbactam está químicamente relacionado con el ácido clavulámico y cuando se añade a la ampicilina mejora el espectro antibacteriano de dicho antibiótico, siendo efectivo contra una gama de bacterias gram-positivas y gram-negativas incluyendo *Staphylococcus*





aureus y epidermidis, Streptococcus sp, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoea.etc. En dermatología está reservado para infecciones leves a moderadas de la piel y tejidos blandos, infecciones gonocócicas, infecciones mixtas como en las úlceras de decúbito, pie diabético<sup>(8,11)</sup>. Adultos: 375 mg. a 750 mg. dos veces al día. Niños: 25-50 mg/Kg/día divididos en dos dosis.

### 3.- Amoxicilina + sulbactam

Presentan espectro antibacteriano similar a la combinación ampicilina más sulbactam. La dosis en niños es 25-100 mg/Kg/día cada 8 horas. Adultos: 500 mg c/ 8 h.

### 4.- Piperacilina + tazobactam

Esta combinación aumenta el espectro de actividad frente a bacterias gram-positivas, gram-negativas y anaerobios, productoras de betalactamasas, de Staphylococcus aureus y epidermidis, Haemophilus influenzae, Enterobacteriae y Bacteroides sp. Es efectiva contra cepas de Pseudomona aeruginosa. Está indicado en infecciones cutáneas complicadas, celulitis, abscesos cutáneos, infecciones del pie diabético e infecciones graves adquiridas en el hospital<sup>(4,11)</sup>. Dosis empleadas: Adultos y niños mayores de 12 años 3.375 a 4.5 gm cada 6 a 8 horas.

Entre los efectos adversos más destacados de las penicilinas son las reacciones alérgicas, en especial cuando se administran por vía intravenosa. La administración oral causa síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarreas.

En el Cuadro N° 2 se resumen las principales indicaciones de las penicilinas en dermatología.

**Cuadro N° 2: Indicaciones dermatológicas de las penicilinas**

● Penicilinas naturales Penicilina procaínica y penicilina V Penicilina benzatínica	Altas tasas de resistencia Erisipela (streptococcus pyogenes) Sífilis Erisipeloides
● Cloxacilina / Dicloxacilina	Solo indicado en infecciones estafilocócicas Impétigo Foliculitis, Furúnculo, antrax
● Amoxicilina + ácido clavulámico	Primera elección en mordeduras humanas (Acción: Anaerobios y Bacteroides) Mordedura de animales Impétigo Enfermedad de Lyme Actinomicetoma
● Piperacilina + tazobactam	Infecciones cutáneas complicadas Pie diabético isquémico (Infección por Pseudomona aeruginosa) Celulitis Abscesos cutáneos mixtos (Aerobios y anaerobios)

## II.- MONOBACTÁMICOS

Fueron los primeros antibióticos betalactámicos monocíclicos obtenidos de bacterias, aunque en la actualidad son producidos sintéticamente. Aztreonam fue el primero disponible comercialmente, luego aparecen otros monobactámicos como el carumonam y tigemonan<sup>(3,8)</sup>.

### Aztreonam

Es un antibiótico bactericida que actúa sobre la síntesis de la pared celular; su espectro está limitado a microorganismos aerobios gramnegativos tales como enterobacterias, Pseudomona aeruginosa y otros aerobios gram-negativos con resistencias múltiples. Está indicado fundamentalmente en infecciones por Pseudomona aeruginosa. No tiene actividad frente a gram-positivos y anaerobios, por lo que preserva la flora normal del tracto digestivo y por consiguiente no produce diarrea. Su uso en dermatología es limitado. Es utilizado sólo en infecciones por gramnegativos, tales como heridas postoperatorias, úlceras, quemaduras, ectima gangrenoso, o asociado con otras drogas que inhiben la flora grampositiva o anaerobia. Dosis usadas: Infecciones moderadas a severas: 1.0 gr. IV cada 8 horas. Infecciones que comprometen la vida 2 gr cada 6 horas<sup>(3,8,23,24)</sup>.

El aztreonam parece ser seguro con efectos adversos similares a los otros antibióticos betalactámicos, como erupciones máculopapulares, diarrea y náuseas. Menos frecuentemente se han reportado prurito, púrpura, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa. Aztreonam no es nefrotóxico en humanos<sup>(24)</sup>.

Los otros monobactámicos carumonam y tigemonam pueden ser administrados oralmente, pero no son activos frente a Pseudomona aeruginosa<sup>(8)</sup>.

## III.- CARBAPENEMS

Grupo de antibióticos betalactámicos de poco uso en dermatología. Destacan el imipenem y meropenem, ambos con espectro antibacteriano similar, reservados para el tratamiento empírico de infecciones nosocomiales. No se absorben por vía oral.

### 1.- Imipenem

Es el primero de una nueva clase de antibióticos betalactámicos, las tienamicinas; se caracteriza por un potente espectro de actividad bactericida y actúa



inhibiendo la síntesis de la pared celular. Posee una excelente actividad contra la mayoría de patógenos grampositivos, gramnegativos, aerobios y anaerobios. Tiene gran actividad frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y contra cepas de gramnegativos multiresistentes. Tiene buena actividad contra *P. aeruginosa* y *B. fragilis*. Se administra por vía intravenosa en partes iguales con Cilastina, un inhibidor de la dehidropeptidasa, el cual evita la inactivación del imipenem a nivel renal y posee un efecto nefroprotector. No es comúnmente empleado en dermatología. Su utilidad estaría en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos con flora mixta tales como úlcera de decúbito, úlcera del pie diabético. Dosis: Depende de la susceptibilidad del organismo y el tipo de infección a tratar. Promedio 500 mg IV cada 6 horas. Dosis pediátrica 15-25 mg/kg IV cada 6 horas<sup>(3,23,25)</sup>.

## 2.- Meropenem

El segundo fármaco del grupo posee un amplio espectro, es bactericida y ligeramente menos activo contra estafilococos y enterococos que el imipenem; posee mayor actividad frente a las enterobacterias, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Carece de acción contra los estafilococos meticilino resistente. Se ha usado con éxito en el tratamiento de la meningitis. Dosis de adultos: 0.5 – 1.0 gr IV cada 8 horas. Dosis pediátrica: 10-20 mg/Kg IV cada 8 horas.

Los carbapenem pueden ser usados en infecciones mixtas anaerobias y aerobias, o para infecciones causadas por patógenos multiresistentes en infecciones intraabdominales, y gineco-obstétricas, en infecciones del tracto respiratorio inferior y el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles.

## Efectos adversos

La toxicidad más seria reportada con imipenem es el potencial riesgo de convulsiones, con lesiones del SNC e insuficiencia renal. Náuseas y vómitos ocurren durante la infusión IV. Presenta una alta reacción de hipersensibilidad cruzada con la penicilina. Existe elevación de las transaminasas, leucopenia. Dentro de las reacciones de hipersensibilidad incluyen rash, prurito, flushing y urticaria. Se han descrito también eritema multiforme, angioedema y necrosis epidérmica tóxica. El meropenem presenta similar toxicidad que el imipenem, pero es menos epileptógeno<sup>(3,8,26)</sup>.

## IV.- CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas están entre los antibióticos más ampliamente usados. Fueron descubiertas en 1960 por Giuseppe Brotzu a partir del hongo *Cephalosporium acremonium*. Los líquidos del cultivo de este hongo contenía tres tipos de antibióticos: cefalosporina P activa únicamente contra microorganismos grampositivos, cefalosporina N, efectiva frente a bacterias grampositivas y gramnegativas y la cefalosporina C menos potente que la cefalosporina N y con el mismo espectro de actividad. La cefalosporina C es el prototipo de las cefalosporinas<sup>(3)</sup>.

Las cefalosporinas, al igual que las penicilinas, son estructuras beta lactámicas donde el anillo tiazolidínico pentagonal característico de la penicilina, es reemplazado por un anillo hexagonal de dihidrotiazina. Su actividad bactericida es semejante a la penicilina y se debe al anillo beta lactámico. El anillo de dihidrotiazina de las cefalosporinas confiere a la molécula la capacidad de ser resistente a las enzimas bacterianas.

Con el aislamiento del grupo básico, el ácido 7-aminocefalosporínico y con el agregado de diferentes cadenas laterales fueron obteniéndose una gran diversidad de derivados semisintéticos con una actividad antibacteriana mucho mayor que la sustancia madre. Las modificaciones en la posición 7 del núcleo están asociadas a cambios en las propiedades antibacterianas y las sustituciones en la posición 3 del anillo dihidrotiazínico se asocian a cambios en el metabolismo y farmacocinética del medicamento<sup>(3,8)</sup>.

Su mecanismo de acción es por inhibición de la síntesis del componente de mucopéptidos de la pared celular bacteriana de manera similar a la penicilina

La actividad antibacteriana depende de su capacidad para atravesar la pared celular de la bacteria, resistir la inactivación por las betalactamasas y unirse e inactivar a las proteínas ligadoras de la penicilina. Se puede desarrollar resistencia bacteriana en cada una de éstas etapas. El principal mecanismo de resistencia es debido a las betalactamasas que hidrolizan al anillo beta lactámico requerido para la actividad antimicrobiana<sup>(11)</sup>.

Se administran tanto por vía oral como parenteral, siendo su absorción diferentes de un paciente a otro. La mayoría de las cefalosporinas se distribuyen ampliamente en todos los tejidos y líquidos corporales,



incluido la pleura, sinovial y hueso. La mayoría son excretadas principalmente por el riñón, por lo tanto se requiere moderados ajustes de la dosis en casos de insuficiencia renal<sup>(11)</sup>.

Son antibióticos de amplio espectro, efectivas para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, urinario, tejidos blandos, huesos y articulaciones, sistema circulatorio y en la profilaxis quirúrgica. Las cefalosporinas son ampliamente utilizados en dermatología primariamente para las infecciones de la piel y de los tejidos blandos, tales como impétigo, foliculitis, furúnculos, ántrax, celulitis, ectima, erisipela, fasciitis necrotizante e infecciones de heridas. Los dermatólogos emplean más frecuentemente la presentación oral<sup>(3,11)</sup>.

## CLASIFICACIÓN DE LAS CEFALOSPORINAS

Se clasifican por “generaciones” en base a su actividad antimicrobiana in vitro. Cuadro N°.4. Cada cual con un espectro de actividad mayor que la anterior. Se diferencian en su unión a las proteínas, nivel de concentración, vida media en el suero, ruta de excreción, penetración al SNC y toxicidad. La absorción de las cefalosporinas orales varía ampliamente y el nivel pico de concentración sérica depende de su administración con o sin alimentos. Cefaclor, cefadroxil, cefalexina y cefradina son mejor absorbidos con el estómago vacío. La biodisponibilidad de cefuroxima axetil aumenta con los alimentos. En estos grupos se incluyen también antibióticos beta lactámicos estrechamente relacionados, pero estructuralmente diferentes<sup>(3,8,11,27,28)</sup>.

### 1.- Primera generación

Las cefalosporinas de primera generación se introdujeron a principios de la década de los 60 y 70 y solo difieren en sus propiedades farmacocinéticas. Debido a su excelente actividad contra los estafilococos y estreptococos, han sido considerados de elección para el tratamiento de las infecciones de la piel y tejidos blandos en adultos y niños. No son efectivos frente a Enterococos, Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina, ni contra algunos anaerobios gramnegativos como E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis. Los cocos y bacilos anaerobios grampositivos, excepto bacteroides fragillis, son sensibles a las cefalosporinas de la primera generación.

La cefazolina de administración parenteral, es la que mejores características farmacocinéticas presenta, se

administra cada 8 horas y se emplea en infecciones cutáneas extensas como celulitis, ántrax, furunculosis y en la profilaxis quirúrgica. La cefalexina y el cefadroxilo son los antibióticos orales de este grupo recomendado en dermatología para el tratamiento de formas leves de impétigo, erisipela, ectima, foliculitis o forúnculo y presentan mayor comodidad posológica comparadas con las penicilinas<sup>(1,3,11,28)</sup>.

### 2.- Segunda generación

Las cefalosporinas de segunda generación preservan la actividad contra bacterias grampositivas, pero tienen mayor actividad contra las gramnegativas y mayor estabilidad frente a las beta-lactamasas, además presentan periodos mayores de vida media. Son más activas frente a Haemophylus influenzae, Enterobacter y Proteus indol positivos.

La cefuroxima y cefaclor son los antibióticos que más se usan en dermatología y que no han perdido su actividad frente al S. aureus. La cefuroxima parenteral se puede usar en infecciones graves como celulitis por H. influenzae y en la profilaxis de las infecciones quirúrgicas. Cefuroxima axetil oral se emplea en el tratamiento de las piodermitis y gonorrea no complicada. El cefaclor está indicado en piodermitis leves. La cefoxitina está indicada en infecciones causadas por flora mixta aerobia y anaerobia, por lo que está indicado en el pie diabético. La cefuroxima axetil puede ser usada en casos seleccionados de Borreliosis de Lyme<sup>(3,8,11)</sup>.

### 3.- Tercera generación

Las cefalosporinas de tercera generación son antibióticos de amplio espectro de acción, bactericidas a bajas concentraciones y muy poco tóxicas. Atraviesan la barrera hematoencefálica. Son efectivas para bacterias gramnegativas resistentes a otros antibióticos. Tienen escasa acción contra cocos grampositivos, enterococos y estafilococos. El uso principal de las cefalosporinas de tercera generación es el tratamiento de bacteremia por gramnegativos de adquisición hospitalaria. En pacientes con inmunodeficiencia, éstos agentes se combinan a menudo con aminoglucósidos.

En dermatología se usan para el tratamiento de la celulitis, abscesos de tejidos blandos y úlceras del pie diabético, en especial la ceftriaxona, cefazolina. La Cefotaxidima es la mejor cefalosporina para el tratamiento de infecciones causadas por P. aeruginosa, incluyendo ectima gangrenoso, úlceras de decúbito, úlceras del pie diabético e infecciones en quemaduras.





El cefotaxime, ceftriaxona y ceftazidima, son muy activos para neumococo, estreptococo A y B, H. Influenzae, enterobacterias, bacilos oportunistas y estafilococo, aunque no tan efectiva para esta bacteria como la cefalotina. Estas drogas son utilizadas con más éxito en infecciones nosocomiales, en infecciones graves como septicemias, meningitis, neumonía, osteoartritis y pielonefritis<sup>(3,8,11,29-32)</sup>.

#### 4.- Cuarta Generación

Las nuevas cefalosporinas cefepima y ceftiroma se han clasificado como de cuarta generación. La estructura química que poseen las hace tener 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<sup>(8)</sup>.

La cefepima es una nueva cefalosporina con actividad bactericida sobre numerosos microorganismos grampositivos, gramnegativos y enterobacteriáceas, incluso cepas productoras de betalactamasas responsables de sepsis graves o infecciones nosocomiales, resistentes a los antibióticos tradicionales. Su mecanismo de acción es similar al de otras cefalosporinas o sea inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana a la que se une con una alta afinidad a la proteína ligadora de penicilina (PBP<sub>3</sub>). Se difunde con facilidad por diferentes tejidos y se excreta preferentemente por vía renal mediante filtración glomerular. Está indicado en infecciones graves por microorganismos sensibles; infecciones abdominales, ginecológicas, obstétricas, vías urinarias, respiratorias, piel y tejidos blandos<sup>(33-37)</sup>.

La Cefiroma es otra de las cefalosporinas de cuarta generación con una notable actividad bactericida sobre numerosos microorganismos gramnegativos, en especial cepas productoras de betalactamasas. Posee una amplia distribución tisular y en los diferentes fluidos biológicos<sup>(33,34)</sup>.

Otras cefalosporinas de cuarta generación son: cefaclidina, cefalidina y cefoselis. En general las cefalosporinas de cuarta generación carecen de interés en dermatología<sup>(8)</sup>.

En los cuadros 4 y 5 se mencionan las indicaciones y posología de las cefalosporinas usadas en dermatología.

#### Cuadro 3: Clasificación de las cefalosporinas

##### 1º. Generación

- Efectivos exclusivamente para grampositivos
- Miembros:
  - Cefalotina      - Cefaloridina
  - Cefazolina      - Cefradina
  - Cefalexina      - Cefadroxil
  - Cefapirina      - Cefatricina

##### 2ª Generación

- Mejoran actividad frente a gramnegativos
- Miembros:
  - Cefuroxima      - Cefamandol
  - Cefamandol      - Ceforanida
  - Cefprozil      - Cefaclor
  - Cefonicid      - Ceforamida
  - Moxalactam      - Cefotiam
- Cefomicinas:
  - Cefoxitina      - Cefmetazol
  - Loracarbef      - Cefotetan
  - Cefmetazol      - Cefminox

##### 3º. Generación

- Amplio espectro gramnegativo
- Moderada actividad grampositiva
- Miembros:
  - Ceftriaxona      - Cefodicina
  - Cefotaxima      - Ceftizoxima
  - Cefetamed      - Cefoperazona
  - Ceftacidima      - Cefixima
  - Cefpodoxima      - Proxetil
  - Ceftibuteno

##### 4º. Generación

- Amplio espectro de actividad Gram + y -
- Carece de interés en dermatología.
- Miembros: - Cefepima
  - Cefpirome
  - Cefaclidina
  - Cefoselis
  - Cefelidina

#### Cuadro N° 4: Indicaciones dermatológicas de las cefalosporinas

##### 1º Generación:

- Impétigo
- Foliculitis, furunculosis, ántrax
- Erisipela
- Estima
- Profilaxis de infecciones quirúrgicas

##### 2º Generación:

- Impétigo
- Foliculitis, furunculosis, ántrax
- Celulitis por H. influenza
- Fasciitis necrotizante
- Profilaxis de infecciones quirúrgicas



### 3° Generación

- Celulitis
- Abscesos cutáneos
- Infecciones por *P. aeruginosa*.
- Ectima gangrenoso
- Ulceras de decúbito
- Pie diabético
- Infecciones en quemaduras
- Profilaxia de infecciones quirúrgicas
- Chancro blando

### 4° Generación

- Poca utilidad en dermatología
- Infecciones de la piel y partes blandas causadas por *Estafilococos*, *estreptococos* y *Pseudomona aeruginosa*.

## Interacciones de las cefalosporinas

Ciertas cefalosporinas tienen un anillo en posición 3 que contiene un N-metil tiotetrazole, el cual puede producir reacción semejante al disulfiram cuando se ingiere alcohol. Este anillo también puede prolongar el tiempo de protrombina en pacientes que están con anticoagulantes. Las cefalosporinas cuando se asocia con aminoglucósidos puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad<sup>(3)</sup>.

## Efectos adversos

En general las cefalosporinas son bien toleradas. Las reacciones adversas más frecuentes son toxicidad gastrointestinal que incluye náuseas, vómitos y diarrea. Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todas las cefalosporinas y reacciones de hipersensibilidad tales como rash máculopapular, urticaria y prurito. Son menos frecuentes la neutropenia, eosinofilia, anemia hemolítica y reacciones locales como tromboflebitis o dolor a nivel de la inyección<sup>(3)</sup>.

## Cuadro N° 5. Dosificación de las cefalosporinas orales

### 1ª Generación

- Cefalexina : 25 – 50 mg/Kg/d. 3 veces
- Cefradina : 25 – 50 mg/Kg/d. 3 veces
- Cefadroxil : 25 -50 mg/Kg/d. 2 veces

### 2ª Generación

- Cefaclor : 20 – 40 mg/Kg/d. 2-3 veces
- Loracarbef: 7.5 -15:0 mg/Kg/d. 2 veces
- Cefprozil : 7.5 -15:0 mg/Kg/d. 2 veces
- Cefuroxima axetil: 20 mg/Kg/d. 2 veces

### 3ª Generación

- Cefiximino : 8 mg/Kg/diario
- Cefpodoxima proxetil: 8 -10 mg/Kg/d 2 veces
- Cefbuteno : 9mg/Kg/diario
- Cefetamet : 20 mg/Kg/d. 2 veces

## AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos son un grupo importante de antibióticos que se caracterizan por tener aminoazúcares con uniones glucosídicas, obtenidas generalmente del *Streptomyces*. Fueron dados a conocer en clínica en 1944 con la introducción de la estreptomina. Estos antibióticos tienen un espectro de acción limitado, pero complementario al de las penicilinas. Están principalmente dirigidas sobre gérmenes gramnegativos con poca acción sobre los anaerobios y limitada sobre los grampositivos. No han evolucionado en forma sustancial en los últimos años<sup>(38-40)</sup>.

## Mecanismos de acción

Son bactericidas, deben alcanzar el citoplasma bacteriano para poder ejercer su acción a nivel ribosomal. A través de difusión, atraviesan la membrana externa por poros formados por proteínas porinas, luego realizan el pasaje de la membrana celular por un mecanismo activo oxígeno dependiente, ingresando al citoplasma bacteriano provocando alteraciones de su funcionamiento, se unen a polisomas e inhiben la síntesis bacteriana. El sitio de acción es la subunidad ribosómica 30s, éstas constituyen el sitio de unión del ARNt al ribosoma donde el aminoglucósido provoca una alteración en la unión codón-anticodón y lectura errónea del código genético, con producción de una proteína anómala, la cual unida a las alteraciones de la membrana producen la muerte bacteriana<sup>(38,39)</sup>.

## Mecanismos de resistencia

Su nivel de resistencia es bajo. Existen tres mecanismos de resistencia: (1) inactivación enzimática, la más frecuente; (2) alteración del ingreso: falla de penetración de la membrana citoplasmática, (3) alteración del sitio de unión al ribosoma: mutación de la proteína S12<sup>(40)</sup>.

## Farmacocinética

La biodisponibilidad oral es muy baja y errática. Se administra por vía IM donde se absorbe completa y rápidamente. La unión a proteínas es muy baja. No pasa la barrera hematoencefálica, sí la placenta y la endolinfa. Se excreta por filtración glomerular.

## Espectro antibacteriano

Todos los aminoglucósidos son antibióticos de espectro reducido. Actúan sobre bacterias aerobias gramnegativas.



Sobre las grampositivas sólo ejercen un efecto potenciador de los betalactámicos. En el cuadro N° 6 y 7 se muestran su espectro de actividad y dosificación respectivamente.

### Clasificación de los aminoglucósidos

- Estreptomina
- Neomicina
- Kanamicina
- Gentamicina
- Tobramicina
- Amikacina
- Netilmicina
- Espectinomina
- Paromicina

### Reacciones adversas

Se observa nefrotoxicidad, ototoxicidad dependiente de la concentración de aminoglucósidos en la endolinfa, bloqueo muscular por inhibición de la liberación de acetilcolina por el terminal colinérgico que se pone de manifiesto en miastenia gravis, insuficiencia renal sin corrección de dosis, inyección en bolo IV e interacción con drogas curarizantes. Se describe síndrome de malabsorción con neomicina. Otros efectos adversos son náuseas, vómitos, anorexia leve (neomicina, y paramomicina), neuropatías periféricas y neuritis óptica. No deben ser usadas en embarazadas (Sordera congénita)<sup>[38]</sup>.

### Cuadro N° 6: Espectro de actividad de los aminoglucósidos

Aminoglucósidos	Espectro de acción
Espectro común	Espectro reducido Aerobios Gram - Gram + (escasa actividad)
Aminoglucósido + betalactámicos	Enterococos Streptococos Staphylococcus aureus
Estreptomina	Activa contra Mycobacterium tuberculosis Menos activa contra Gram Inactiva contra Pseudomona aeruginosa
Kanamicina Neomicina	Activa contra Mycobacterium tuberculosis Más potente sobre Gram - que estreptomina, pero Menos potentes que los otros aminoglucósidos
Gentamicina Sisomicina Tobramicina Netilmicina Amikacina	Mayor potencia sobre Gram - anaerobios Escasa actividad antituberculosa Actividad contra Pseudomona aeruginosa
Paramomicina	Activo contra entamoeba histolítica

### Cuadro N° 7: Esquemas de dosificación de los aminoglucósidos:

- Amikacina  
Dosis: 15 mg/Kg/día IM, EV c/ 12 h.
- Gentamicina  
Dosis: 3 – 7.5 mg/kg/día IM, EV c/ 8 h.
- Tobramicina  
Dosis: 3 - 5 mg/Kg/día IM, EV c/ 8 - 12 h. .
- Dibekacina  
Dosis: 3 mg/Kg/día IM, EV, c/ 12 h.
- Netilmicina  
Dosis: 6 – 7.5 mg/Kg/día IM, EV. C/ 8 - 12h.
- Espectinomina  
Dosis : Niños: 40 mg /Kg/día IM dosis única  
Adultos: 2 gr. IM dosis única.  
Indicado en gonococia
- Estreptomina  
Dosis: Niños: 20 – 40 mg/Kg/día IM c/12 – 24 h.  
Adultos: 1.0 gr. Diario  
Reservado para la tuberculosis
- Kanamicina  
Dosis: Niños: 7.5 – 10 mg/Kg/día IM, EV c/12h.  
Adultos: 20 -30 mg/Kg/día IM c/12 h.
- Sisomicina  
Dosis: Niños: 3.5 – 5 mg/Kg/día. IM; EV. C/ 8-12h.  
Adultos: 1 mg/Kg/día IM, EV. C/ 8h.
- Paramomicina  
Indicación: Amebiasis intestinal  
Dosis: Niños: 25-30 mg/Kg/día VO c/ 8h x 5-10 d.

## VI.- MACRÓLIDOS

Los macrólidos fueron descubiertos en 1942 por Gardner y Chain cuando describieron la pricomina, primer antibiótico de éste grupo. En 1952, McGuier y colaboradores, aislaron a partir del cultivo de Streptomyces erythreus la eritromicina, que es el prototipo de los antibióticos macrólidos<sup>[41,42]</sup>. Originalmente, la eritromicina fue indicado como una alternativa a la penicilina debido a su actividad frente a organismos grampositivos, tales como estafilococos, pneumococos y estreptococos; luego su uso clínico se amplió a especies de Micoplasma, Legionella, Campylobacter y Chlamydia, pero sus efectos gastrointestinales, vida media corta y poca actividad frente a los microorganismos gramnegativos han limitado su uso<sup>[41]</sup>.

El grupo de los macrólidos está extendiéndose de forma importante durante los últimos años, nuevos derivados macrólidos se están desarrollando, jugando un papel importante en el tratamiento de las infecciones<sup>[42]</sup>.

### Actividad antimicrobiana

Los macrólidos agrupan una serie de antibióticos que se caracterizan por la presencia de un anillo lactónico



macrocíclico al que se unen diversos desoxiazúcares. Las diversas sustituciones determinan macrólidos de 14, 15 y 16 átomos de carbono. Cuadro N° 8. Debido a estas modificaciones estructurales, los fármacos han conseguido mejorar diversos aspectos de la farmacocinética, absorción oral, prolongar la vida media, disminuir los efectos adversos y reducir las interacciones farmacológicas<sup>(42)</sup>.

Actúan a nivel intracelular uniéndose al sitio P de la subunidad 50s de los ribosomas de las bacterias, inhibiendo la síntesis proteica. Estos antibióticos actúan como bacteriostáticos o bactericidas, según las diferentes especies bacterianas sobre las que actúen, la fase de crecimiento en que se encuentran las bacterias, la densidad de la población bacteriana y la concentración que alcanza el antibiótico en el sitio de la infección<sup>(42, 43)</sup>.

Están indicados en infecciones causadas por streptococcus sp., S. aureus, Legionella sp. y Chlamydia. En dermatología son el tratamiento de elección en infecciones causadas por S. aureus y Streptococcus sp., como celulitis, impétigo, furunculosis, en la sífilis y chancroide en pacientes alérgicos a los betalactámicos y en la angiomatosis bacilar<sup>(4)</sup>. Cuadro N° 9.

#### Cuadro N° 8. Clasificación de los macrólidos

14 carbonos	15 carbonos	16 carbonos
Eritromicina	Azitromicina	Espiramicina
Oleandomicina		Josamicina
Roxitromicina		Diacetilmidecamycinina
Fluritromicina		Rokitamicina
Claritromicina		Tilosina
Ditiromicina		

La eritromicina es el antibiótico prototipo del grupo de los macrólidos, ampliamente usado en dermatología por su seguridad y bajo costo. Se absorbe adecuadamente por el tracto digestivo, tiene baja biodisponibilidad y una vida media corta. Tiene una buena distribución en la mayoría de tejidos y líquidos corporales, alcanzando en los mismos concentraciones superiores a las plasmáticas. Se concentra en macrófagos y polimorfonucleares, lo que los hace activos frente a microorganismos intracelulares. Destaca su potente actividad sobre los estreptococos, pero existe una alta tasa de resistencia frente a los estafilococos. Puede ser de primera elección en las infecciones por Corynebacterium diphtheriae, Micoplasma pneumoniae, Legionella y Bordetella pertussis. Muchas cepas de Neisseria gonorrhoeae son

sensibles, activa frente a Treponema pallidum y Chlamydia trachomatis, por lo que se usa como droga de segunda elección en el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual<sup>(4,41)</sup>.

La eritromicina presenta elevada frecuencia de efectos adversos gastrointestinales. Puede ser hepatotóxica usada en dosis altas y tiempo prolongado. Interactúa con otros fármacos debido a la inhibición del citocromo P-450 en el hígado y los eritrocitos.

### 1.- Claritromicina

Es un antibiótico macrólido obtenido por la sustitución del grupo hidroxilo en posición 6 por un grupo CH<sub>3</sub>O en el anillo lactónico de la eritromicina, siendo específicamente una 6-O metil eritromicina A. Con actividad bacteriostática, tiene la ventaja de su estabilidad en el medio ácido, mayor absorción gastrointestinal, mejor tolerancia, buena distribución en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales. Los alimentos no modifican su absorción. Se emplea con éxito en infecciones cutáneas causadas por S. aureus, S. pyógenes. M. marinum y M. chelonae. Poseen mayor actividad frente a H influenzae, Legionella sp., M avium-intracellulare, M leprae y otras micobacterias atípicas. Efectiva en la angiomatosis bacilar y en la enfermedad de Lyme. Esta indicado en infecciones de la piel y tejidos blando<sup>(44-46)</sup>.

### 2.- Azitromicina

Es una azálida que se origina de la inserción de un átomo de nitrógeno en el anillo lactona de la eritromicina A. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la síntesis de proteínas de la bacteria por su unión a la subunidad ribosomal 50s, evitando la translocación de péptidos. Posee buena actividad frente a bacterias aerobias grampositivas: Staphylococcus aureus, Streptococcus pyógenes, Haemophilus sp., Neisseria gonorrhoeae, Ureaplasma urealyticum, Borrelia burgdorferi, Mycobacterium avium y M. intracellulare. También ha demostrado ser activa frente a Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum, Haemophilus ducreyii. Se absorbe bien por vía oral alcanzando altas concentraciones hísticas y difunde rápidamente en el interior de las células fagocíticas en el foco infeccioso. Se ha mostrado eficaz en las infecciones cutáneas de adultos y niños. Se ha empleado con éxito en el tratamiento de las infecciones genitales gonocócicas y por Chlamydia trachomatis, en el tratamiento del chancro blando y en la sífilis primaria y secundaria<sup>(46)</sup>.



Otros macrólidos potencialmente útiles en dermatología son la roxitromicina, diritromicina y la josamicina. La roxitromicina es eficaz en la erisipela, pero ineficaz frente al *S. aureus* resistentes a la metilicina, *S. epidermidis* y enterococo<sup>(47)</sup>. La diritromicina tiene un espectro de acción similar a la eritromicina, roxitromicina y azitromicina, y tiene las mismas indicaciones. La josamicina es activa frente a cepas de *S. aureus* resistentes a la eritromicina<sup>(6)</sup>.

### Cuadro N° 9. Indicaciones dermatológicas de los macrólidos

1. Eritromicina
  - Sífilis
  - Uretritis no gonocócica
  - Uretritis gonocócica
2. Azálidos (Claritromicina, azitromicina, roxitromicina, diritromicina)
  - Infecciones de la piel y tejidos blandos
  - Infecciones por micobacterias atípicas: *M. avium*
  - Enfermedad de Lyme
  - Angiomatosis bacilar
  - Infecciones por *Chlamydia*
  - Chancro blando
  - Gonococia
  - Lepra

### Cuadro N° 10. Dosificación de los macrólidos

- Eritromicina
  - Adultos : 500 mg. cada 6 horas.
  - Niños : 25 – 50 mg/Kg/d. 3 - 4 veces
  - Mejor etil succinato
- Claritromicina
  - Adultos : 250 – 500 mg. cada 12 horas
  - Niños : 7 – 15 mg/Kg/d. 2 veces
  - Menos efectos secundarios
- Azitromicina
  - Adultos : 500 mg 1ª día, 250 mg/24 h. 3 a 5 días
  - Niños : 10 mg/Kg/d. 3 a 5 días
  - Persiste en los tejidos por más de 4 días
- Roxitromicina
  - Adultos : 150 mg c/ 12 h.
  - Niños : 5 – 10 mg/Kg/d. 2 veces
- Diritromicina
  - Adultos : 500 mg. c/24 h.
- Josamicina
  - Adultos : 1.0 g. c/12 h.

### BIBLIOGRAFIA

01. Jawetz E, Melnick JL, Aldelber EA. Quimioterapia antimicrobiana. En: Microbiología Médica 14ª Ed. México DF: El Manual Moderno. 1992:159-91
02. Cordiés L, Machado LA, Hamilton ML. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. Acta Med 1998; 1:13-27
03. Epstein ME, Amodio-Groton M, Sadick NS. Antimicrobial agents for the dermatologist. I. beta-lactam antibiotic and related compounds. J Am Acad Dermatol 1997;37:149-65
04. Ramos JM, Belinchón I. Avances de la antibioticoterapia en dermatología. Piel 1995; 10:489-99.
05. Wilkowske CJ. General principles of antimicrobial therapy. Mayo Clin Proc 1991; 66:931-41.
06. Rivera M. Antibioticoterapia sistémica en dermatología. Piel 1999;14:428-35.
07. Sáenz E, Chávez M, Sánchez LA. Antibióticos en Dermatología. En: Sociedad Peruana de Dermatología: Infectología y Piel. 1ª Ed. Lima: MAD Corp editores e impresos. 2000:41-52
08. Cué M, Morejón M. Antibacterianos de acción sistémica. Parte I. Antibióticos betalactámicos. Rev Cubana Med Gen Integ 1998;14:347-361
09. Sande MA, Kapusnik-Uner JE, Mandell DI. Agentes antimicrobianos. Consideraciones generales. En: Goodman A, Ra II TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8ª ed. México DF: El Manual Moderno. 1988:110-135.
10. Montiel F, Acuña G. Guía de terapia antimicrobiana. 11ª ed. Santiago de Chile: Ed Mediterráneo 1995:7-138
11. Trujillo H. Terapia Antimicrobiana. En: Velez H, Rojas W, Borrero J et al. Fundamentos de Medicina: Enfermedades infecciosas. 4ª Ed. Bogotá: CIB, 1992:444-58
12. Parry MF. Penicilinas. Clin Med N Am 1987;6:1158-78
13. Cartwright K. Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. Br Med J 1992;305:143-7
14. Nathwani D, Wood MJ. Penicillins. A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs 1993;45:866-94.
15. Turnidge J, Grayson ML. Optimum treatment of staphylococcal infections. Drugs 1993; 45:353-66.
16. Hacker SM. Common infections of the skin. Characteristics, causes and cures. Postgrad Med 1994; 96:43-52
17. Cafferkey MT. Therapy for staphylococcal infection. Curr Opin Infect Dis 1991; 4:757-63.
18. Wright AJ, Wilkowske CJ. The penicillins. Mayo Clin Proc 1991;66:1047-63.
19. Neu HC. Betalactamasas inhibitors, and skin and skin-structure infections. J Am Acad Dermatol 1990; 22:896-904
20. Todd PA, Benfield P. Amoxicillin/clavulamic acid: an update of its antibacterial activity pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drug 1990;39:264-307.
21. Neu HC, Wilson AP, Gruneberg GN. Amoxicillin/clavulnic acid: an review of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992. J Chemother 1993; 5:67-93
22. Gomez J, Las infecciones del pie diabético: un nuevo enfoque terapéutico. Rev Esp Quimioter 1994; 7:191-4.
23. Ennis DM, Cobbs CG. The newer cephalosporins. Aztreonam and imipenem. Infect Dis Clin N Am 1995; 9:687-713.
24. Alv NG, Nord CE. Adverse effects of monobactams and carbapenems. Drug Safe 1995; 12:305-13
25. Norrby SR. Carbapenems. Med Clin N Am 1995;79:745-59
26. Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, et al. Meropenem. A review of its antibacterial activity. Drugs 1995; 50:73-101
27. Andraca JR, Rodríguez E, Fundora A. Farmacodivulgación. Rev Cub Farm 2001; 35:219-224.
28. Goldberg DM. Cefalosporinas. Clin Med N Am 1987; 6:1179-91
29. Eriksen NI, Blanco JD. Extended spectrum (second and third generation) cephalosporins. Obstet Gynecol Clin N Am 1992; 19:461-74





30. Adu A, Armour CL. Drug utilization review (DUR) of the third generation cephalosporins. Focus on ceftriaxone, ceftazidime and cefotaxime. *Drugs* 1995; 50:423-29.
31. Klein NC, Cunha BA. Third-generation cephalosporins. *Med Clin N Am* 1995; 79:705-19
32. Borraddell LB, Brogden RN. Cefodizime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drug* 1992; 44:800-34.
33. Giamarellou H. Clinical experience with the fourth generation cephalosporins. *J Chemother* 1996; 8 (suppl 2):91-104
34. Bellido f. Antibacterial in vitro activity of fourth generation cephalosporins. *J Chemother* 1996;8(suppl 2):31-36
35. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacotherapy properties and therapeutic use. *Drugs* 1994; 47:471-505.
36. Liu YC, Huang WK, Cheng DL. Antibacterial activity of cefepime in vitro. *Chemotherapy* 1994; 40:384-90.
37. Hardin TC, Jennings TS. Cefepime. *Pharmacotherapy* 1994;14:657-68.
38. Barranco E. Aminoglucósidos. *Acta Med* 1998; 8:48-53
39. Delgado A. Los aminoglucósidos. *Acta Med* 1990; 4:238-46
40. Begg EJ, Baregat ML. Aminoglycosides. 50 years on. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39:597-603.
41. Epstein ME, Amodio-Groton M, Sadick NS. Antimicrobial agents for the dermatologist. II. Macrólidos, fluroquinolones, rifamycins, tetracyclines, trimmethoprim-sulfamethoxazole, and clindamycin. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:365-381.
42. Giner S, Canós M, Rodilla F et al. Nuevos macrólidos ¿Superan a la eritromicina?. *Farm Hosp* 1995;19:259-65.
43. Webster GF. Newer antibiotics: A dermatologist's guide. *Advan Dermatol* 1996;11:105-15.
44. Schlossberg D. Azithromycin and clarithromycin. *Med Clin N Am* 1995; 79:803-15
45. Piscitelli CS, Danziger LH, Rodvold KA. Clarithromycin and Azithromycin: New macrolide antibiotics. *Clin Pharm* 1992; 11:137-52.
46. Bahal N, Nahata MC. The new macrolide antibiotics: Azithromycin, Clarithromycin, Dirithromycin and Roxithromycin. *Ann Pharmacother* 1992; 26:46-55