

# ANTIBIÓTICOS SISTÉMICOS EN DERMATOLOGÍA

Segunda parte: Tetraciclinas, lincosaminas, fluoroquinolonas, sulfonamidas, rifamicinas, cloranfenicoles, ácido fusídico, metronidazol y nuevos antibióticos

*Systemic antibiotics in dermatology*

*Part 2: Tetracyclines, lincomycines, fluoroquinolones, sulfonamides, rifamycins, chloramphenicols, fusidic acid, metronidazole and news antibiotics*

Leonardo Sánchez-Saldaña<sup>1</sup>, Eliana Sáenz-Anduaga<sup>2</sup>, Julia Pancorbo-Mendoza<sup>3</sup>, Patricia Lanchipa-Yokota<sup>3</sup>, Robert Zegarra-Del-Carpio<sup>3</sup>

## INTRODUCCIÓN

En la segunda parte del artículo de educación médica continua sobre antibióticos sistémicos en dermatología se hace una revisión actualizada de los agentes antimicrobianos que son empleados comúnmente por los dermatólogos (tetraciclinas, lincosaminas, fluoroquinolonas, sulfonamidas, rifamicinas, cloranfenicoles, ácido fusídico y metronidazol), así mismo haremos una breve revisión de los nuevos agentes antimicrobianos sistémicos.

## TETRACICLINAS

Las *tetraciclinas* son un conjunto de antibióticos naturales (clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina) o semisintéticos (metaciclina, demeclocina, doxiciclina, minociclina, limeciclina, rolitetraciclina y tigeiciclina) derivados de diferentes especies de *Streptomyces*. Se caracterizan por compartir el mismo núcleo tetracíclico naftaceno, espectro antimicrobiano, mecanismo de acción y toxicidad. Las principales diferencias radican en su perfil farmacocinético. Son agentes bacteriostáticos, con actividad sobre una gran variedad de microorganismos, por lo que se han convertido en antibióticos de uso habitual en los seres humanos, animales y en algunas áreas de la agricultura<sup>(1-6)</sup>.

En el año 1948 aparece el primero de estos antibióticos, la clortetraciclina (aureomicina), a partir de un cultivo de *Streptomyces aureofaciens*. Dos años más tarde (1950),

Finlay y otros aislaron de un cultivo de *S. rimosus* la oxite-traciclina. A partir de este momento, con el avance en la bioquímica, se logra consecutivamente la síntesis de nuevas tetraciclinas, en el siguiente orden: tetraciclina (Minieri en 1953) del *S. alboniger* o *S. texasi*, demociclina (1957), metaciclina (1961), doxiciclina (1966), minociclina (1972) y limeciclina (1976). Las glicilciclina (1993) constituyen la última generación de tetraciclinas descubiertas tras modificar la posición 9 del anillo tetracíclico. La tigeiciclina es el principal representante, deriva de la minociclina y se encuentra en fase experimental<sup>(1,7)</sup>.

## Clasificación

Las tetraciclinas se pueden clasificar según su perfil farmacocinético en tres categorías:

1. De vida media corta (6-8 h). Clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina
2. De vida media intermedia (12-14 h): Demeclociclina y metaciclina
3. De vida media larga (16-18 h): Doxiciclina, minociclina y limeciclina

Las tetraciclinas se pueden clasificar también según el orden de su descubrimiento en tres generaciones. Tabla 1.

## Farmacocinética

Las tetraciclinas son drogas que se absorben en el tracto gastrointestinal, fundamentalmente a nivel del estómago e intestino delgado superior, la absorción es menos completa a nivel del tracto intestinal inferior<sup>(7)</sup>. La absorción aumenta

<sup>1</sup> Jefe del Departamento de Dermatología Hospital Militar Central (HMC)

<sup>2</sup> Médico asistente del Departamento de Dermatología del HMC

<sup>3</sup> Médicos Residentes de Dermatología del HMC

**Tabla I.** Clasificación de la familia de las tetraciclinas según su descubrimiento<sup>(1,8)</sup>

– Primera generación (1948-1963)	Clortetraciclina	Descubiertas a finales de 1940
	Oxitetraciclina	Producidas por dos especies de <i>Streptomyces</i>
	Tetraciclina	En la década de 1950
	Demeclociclina	Obtenidas a partir de <i>Streptomyces</i>
	Rolitetraciclina	Derivados semisintéticos
– Segunda generación (1965-1972)	Limeciclina	Caracterizados por su hidrosolubilidad
	Clomeciclina	
	Metaciclina	Derivados semisintéticos de la primera generación.
– Tercera generación (1993)	Doxiciclina	
	Minociclina	
	Glicilciclinas (tigeciclina)	En fase experimental.

en ayunas y disminuye si se administra con leche u otros productos lácteos, geles de hidróxido de aluminio y magnesio, quelantes con cationes divalentes de calcio, bismuto y hierro, preparados de huevos y bicarbonato de sodio, posiblemente en relación al pH gástrico<sup>(1,7,9-11)</sup>.

La absorción oral de las tetraciclinas varía dependiendo de la tetraciclina considerada. La clortetraciclina se absorbe menos del 30%; la absorción de la tetraciclina, oxitetraciclina y demeciclina es de 60 a 80%, y es más elevada la de doxiciclina y minociclina (90 a 100%), pues en ellas no interfiere de forma significativa la alimentación.

Las tetraciclinas se unen a las proteínas en forma variable: la doxiciclinas (60-95%) y minociclina (55-76%) tienen mayor unión a las proteínas que otras tetraciclinas. Se distribuyen ampliamente en todos los tejidos y líquidos por su gran liposolubilidad, en particular las tetraciclinas de acción prolongada. En el líquido cefalorraquídeo alcanzan niveles de 10–20% de los séricos. Presentan alta penetración en la piel y uñas, penetran en el sebo y son eliminadas a través del sudor, por lo que están indicadas en el tratamiento del acné. Se metabolizan en el hígado<sup>(1,7)</sup>.

Las principales vías de eliminación son el riñón y el sistema hepatobiliar. La eliminación por la orina varía según el compuesto, siendo muy escasa para la minociclina (6%), aumentado en clortetraciclina (18%), doxiciclina (42%) y tetraci-

clina (60%). Se acumula en huesos y dientes, pasa la barrera fetoplacentaria, habitualmente se excreta en elevadas concentraciones en la leche materna. Las tetraciclinas no deben ser usadas en pacientes con insuficiencia renal, excepto la doxiciclina que no requiere ajustar la dosis<sup>(1,9)</sup>. Las tetraciclinas pueden ser removidas lentamente por hemodiálisis, pero no por diálisis peritoneal. Las tetraciclinas deben ser usadas con precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido a su potencial hepatotoxicidad<sup>(9)</sup>.

### Espectro de actividad

Las tetraciclinas tienen un amplio espectro que incluyen bacilos grampositivos y gramnegativos aerobios y anaerobios. Las tetraciclinas actúan contra *Rickettsia sp*, *Coxiella burnetti*, *Borrelia sp*, *T. pallidum*, *T. pertenuis*, *Chlamydia sp*, *Mycoplasma*, *Helicobacter pylori*, *Plasmodium sp*, *E. histolytica* y algunas micobacterias. El desarrollo de resistencia está limitando su uso. Las infecciones por estreptococos beta hemolíticos del grupo A no deben tratarse con tetraciclinas, el 25% de estas bacterias son resistentes. Asimismo, no constituyen el tratamiento de elección en las infecciones estafilocócicas graves. La doxiciclina y la minociclina son más efectivas contra el estafilococo aureus que las otras tetraciclinas<sup>(2,4,9)</sup>.

La tigeciclina es una nueva tetraciclina semisintética derivada de la modificación de la minociclina, con la que aumenta su actividad antimicrobiana y resultan sensibles un gran número de bacterias resistentes a otras tetraciclinas<sup>(1,12,13)</sup>. Es activa contra cocos grampositivos, bacilos gramnegativos y anaerobios, incluido cepas resistentes a la meticilina. Se han publicado estudios de su eficacia en las infecciones de la piel y estructuras cutáneas como la gangrena.

### Mecanismo de acción

Son bacteriostáticas, aunque pueden llegar a ser bactericidas a altas concentraciones. Actúan inhibiendo la biosíntesis proteica a nivel de los ribosomas 70 y 80s, inhibiendo la transcripción del mensaje genético al impedir la penetración del ARN mensajero al interior de la célula de la subunidad 30s del ribosoma. De esta forma impide la unión del aminoacil, incluyendo el de iniciación, el formil, con el sitio del receptor de dicha unidad, provocando el bloqueo de la iniciación de la cadena polipeptídica. La tetraciclina accede al interior de la célula por un mecanismo doble de difusión pasiva y transporte activo<sup>(12)</sup>.

### Mecanismos de resistencia

La resistencia a las tetraciclinas es mediada por plásmidos, y las bacterias se hacen resistentes sólo después de expuestas a la droga siendo capaces de transmitir esta resistencia a otras bacterias mediante transferencia plasmídica. El mecanismo de resistencia puede ser natural o adquirida y debida a diferentes mecanismos<sup>(1,4)</sup>. La disminución en la acumulación



intracelular de tetraciclinas por bombeo activo asociado a la membrana es un mecanismo que puede conferir resistencia a las tetraciclinas en forma natural o adquirida en un numeroso grupo de bacterias. Otro mecanismo involucrado se debe a proteínas de protección ribosomal que permiten actuar al aminoacil ARN de transferencia en presencia de concentraciones de antibiótico que normalmente inhibirían la síntesis de éstas. Es posible que el *Propionibacterium sp.* adquiera resistencia mediante mutaciones en el ARN-ribosomal. La resistencia es cruzada para todas las tetraciclinas<sup>(14)</sup>.

### Indicaciones dermatológicas

Las tetraciclinas representan el tratamiento de primera elección en muy pocas situaciones. Sus indicaciones se centran en dos grupos principales de dermatosis: 1) patología inflamatoria-infecciosa del folículo pilosebáceo como el acné, rosácea e hidradenitis y, 2) uretritis no gonocócica debidas principalmente a *Chlamydia trachomatis*. También se utiliza en el tratamiento de micobacterias no tuberculosas y enfermedad de Lyme. Usos menos convencionales de las tetraciclinas incluyen: dermatosis ampollares, pioderma gangrenoso, sarcoma de Kaposi relacionado al sida, pitiriasis liquenoide crónica y otras<sup>(9,15)</sup>.

En el *acné vulgar* las tetraciclinas son el tratamiento de elección. Alcanzan concentraciones elevadas en el infundíbulo pilosebáceo, y actúan como agente antibacteriano directo y antiinflamatorio. Reducen el número de *P. acnes* y la cantidad de lipasas bacterianas, disminuyen la destrucción de triglicéridos con formación de ácidos grasos libres sobre la superficie cutánea. Son altamente efectivas en el acné inflamatorio y conglobata. Las dosis usuales diarias son: tetraciclina, 500 a 1 000 mg; doxiciclina, 100 mg; minociclina, 100 mg; limeciclina, 150 mg. La minociclina es mejor absorbida comparada con la tetraciclina genérica y debe ser considerada en los pacientes con acné que no responden al tratamiento convencional<sup>(16-18)</sup>.

En la rosácea, la primera droga sistémica usada fue la tetraciclina<sup>(19)</sup>. La tetraciclina y el metronidazol producen una mejoría del 80 al 90% de los casos de rosácea, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambas drogas<sup>(20)</sup>. Para muchos autores las tetraciclinas deben ser terapia de segunda línea para el tratamiento de la rosácea debido a la frecuencia de efectos adversos, en especial la fototoxicidad. Las tetraciclinas también han mostrado efectos benéficos en la dermatitis perioral, rosácea ocular y rosácea esteroidea<sup>(21-23)</sup>. El mecanismo de acción se desconoce. Las tetraciclinas suprimen la microflora de la piel, pero las bacterias parecen no jugar ningún rol en la rosácea. Probablemente las tetraciclinas disminuyen el número de ácaros por reducción de las bacterias del huésped. Para algunos autores, la actividad terapéutica de las tetraciclinas está relacio-

**Tabla 2.** Indicaciones dermatológicas de las tetraciclinas: (tetraciclina, doxiciclina, minociclina, limeciclina).

Principales indicaciones	Indicaciones no convencionales
– Acné	– Penfigoide ampollar
– Rosácea	– Pénfigos
– Dermatitis perioral	– Penfigoide cicatricial
– Hidradenitis supurativa	– Dermatitis herpetiforme
– Uretritis no gonocócica	– Dermatitis bulosa IgA linear
– Uretritis gonocócicas	– Pioderma gangrenosum
– Linfogranuloma venéreo	– Sarcoma de Kaposi y sida
– Granuloma inguinal	– Ántrax cutáneo
– Enfermedad de Lyme	– Prúrigo pigmentoso
	– Hilitis granulomatosa
	– Pustulosis palmar y plantar
	– Papilomatosis reticulada y confluyente
	– Micosis fungoide
	– Pitiriasis liquenoide
	– Epidermolisis bulosa distrófica
	– Nevus blanco esponjoso
	– Mucinosis folicular
	– Paniculitis
	– Telangiectasia esencial progresiva
	– Foliculitis pustular eosinofílica
	– Sarcoidosis cutánea

nado a su eficacia antiinflamatoria o a un efecto directo sobre el endotelio vascular<sup>(24,25)</sup>. En la Tabla 2 se incluyen todas las posibles indicaciones dermatológicas de las tetraciclinas<sup>(26-31)</sup>.

### Indicaciones no dermatológicas

Son pocas las infecciones donde únicamente las tetraciclinas son utilizadas. Clásicamente son de primera elección en el tratamiento del cólera y la brucelosis, asociadas habitualmente a la estreptomycin. Se utilizan, aunque existen otras alternativas, en el tratamiento de la neumonía atípica, psitacosis, fiebre Q, fiebre botonosa mediterránea y en el tracoma. Se utilizan también en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica asociada a otros antibióticos y en una variedad de infecciones de transmisión sexual<sup>(1,8, 32,33)</sup>.

Como recientes indicaciones de las tetraciclinas destacan el uso en la profilaxis y tratamiento del ántrax, tratamiento de la gastritis y úlcera péptica asociadas a *Helicobacter pylori* y en la profilaxis y tratamiento del paludismo por *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina<sup>(34)</sup>.

Las dosis empleadas de las diferentes tetraciclinas se resumen en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Dosificación y vías de administración de las tetraciclinas

Nombre	Dosis (mg)	Intervalo	Vía	Dosis diaria
- Tetraciclina HCl	250-500	6-8 h	VO	1-2 g
- Clortetraciclina	250-500	6-8 h	VO	1-2 g
- Oxitetraciclina	250-500	6-8 h	VO/IV	1-2 g
- Rolitetraciclina	500	6 h	IM/IV	1-2 g
- Guameciclina	250-500	6 h	VO/IM	1-2 g
- Metaciclina	300	12 h	VO	600 mg
- Doxiciclina	50-100	12 h	VO	100-200 mg
- Minociclina	50-100	12 h	VO	100-200 mg
- Limeciclina	50-300	12 h	VO	300-600 mg

## Efectos adversos

**Efectos adversos cutáneos:** Las tetraciclinas son usualmente bien toleradas, aunque ciertos efectos adversos son importantes como la fotosensibilidad y la alteración en la coloración de los dientes en formación<sup>(12)</sup>. Las reacciones de fotosensibilidad ocurren en pacientes que están tomando tetraciclinas y se exponen en forma prolongada a la luz solar o a lámparas artificiales, provocando reacciones semejantes al eritema solar, aunque este efecto es menor con la doxiciclina y minociclina. Fotooncólisis se ha observado en un pequeño número de pacientes<sup>(35,36)</sup>.

La toxicidad a nivel óseo y dentario es la más temida. El depósito de tetraciclinas en los huesos provoca retardo en el crecimiento óseo, por lo que esta contraindicado en el embarazo, la lactancia y niños menores de 10 años. En el caso de la dentición primaria, aparecen en los niños menores de 10 años una pigmentación amarillenta brillante, que se oscurece con el tiempo y se torna parda por efecto de la luz<sup>(12)</sup>.

Otras manifestaciones cutáneas descritas con el uso de las tetraciclinas son la pigmentación de la piel y las uñas. Decoloración de la piel se ha descrito con el uso prolongado de tetraciclinas en la cara, piernas, brazos, uñas y escleras, las uñas se tornan de color amarillento. La tríada de fotosensibilidad, decoloración y onicólisis es típica<sup>(8)</sup>.

Varias reacciones de hipersensibilidad se han descrito con el uso de tetraciclinas, desde un exantema moderado hasta el síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de hipersensibilidad, síndrome de Sweet, reacción semejante a enfermedad del suero, erupción fija por tetraciclinas, lupus inducido por drogas, erupciones liquenoides, exacerbación de la psoriasis, foliculitis por gramnegativos como resultado de la terapia prolongada de acné vulgar, candidiasis oral y genital<sup>(8,9)</sup>.

Los efectos adversos sistémicos más frecuentes son las manifestaciones gastrointestinales por la administración oral: náu-

seas, vómitos, diarreas, ardores, cólicos abdominales, gastritis y enterocolitis. Estas reacciones se producen con todas las tetraciclinas. La ulceración esofágica ha sido reportada con el uso de la doxiciclina. Los efectos hematológicos secundarios por las tetraciclinas son disminución de la actividad de la protrombina, anemia hemolítica, trombocitopenia y eosinofilia. La hepatotoxicidad, específicamente necrosis grasa, puede ocurrir en mujeres embarazadas, en pacientes con alteraciones renales o con altas dosis de tetraciclinas. Las tetraciclinas pueden exacerbar la insuficiencia renal (excepto la doxiciclina) y producir un síndrome de Fanconi. Diabetes insípida o nefrogénica puede resultar del uso de demeclociclina<sup>(12)</sup>.

Efectos colaterales vestibulares, vértigo y ataxia, ocurren con el uso de la minociclina. Seudotumor cerebral es un efecto adverso raro asociado al uso de tetraciclinas<sup>(12)</sup>.

## Interacciones medicamentosas

Las tetraciclinas potencian los efectos de los anticoagulantes orales, incrementan el tiempo de protrombina (disminuyen la producción de la vitamina K por las bacterias intestinales), son queladas por cationes divalentes (menor para doxiciclina y minociclina), interfieren la acción bactericida de las penicilinas; los anticonvulsivantes incrementan su metabolismo hepático. Incrementan el BUN cuando se administran con diuréticos. Pueden elevar los niveles de litio, teofilina y digoxina<sup>(9)</sup>.

## LINCOSAMIDAS

### Definición

La familia de las lincosamidas son antibióticos naturales y semisintéticos de espectro medio, primariamente bacteriostáticos, formado por dos antibióticos: la lincomicina, primer miembro del grupo y la clindamicina, que es un derivado de la lincomicina<sup>(37)</sup>.

### Origen y química

La lincomicina fue aislada del actinomiceto *S. lincolnensis*. Es un azúcar complejo no aminoglucósido que está unido por el ácido 4-propilhígrico, derivado de la pirrolidona, y por la metiltiolincosamidina, un azúcar que contiene azufre.

La clindamicina es un derivado semisintético de la lincomicina, el 7-desoxi,7-cloro obtenido por la sustitución de un átomo de cloro por un grupo hidroxilo y la inversión del carbono en la posición 7 involucrado<sup>(38)</sup>.

### Mecanismo de acción

Actúan impidiendo la síntesis de proteínas bacterianas a nivel de la subunidad de 50S de los ribosomas. Estos antibióticos pueden actuar como bacteriostáticos o bactericidas, dependiendo de la concentración en el medio, la susceptibilidad del microorganismo infectante y la fase de crecimiento<sup>(37-40)</sup>.





## Mecanismos de resistencia

Se ha observado resistencia natural y adquirida. La resistencia natural se debe a un defecto de permeabilidad que impide el paso de las lincosamidas a través de la pared bacteriana. La resistencia adquirida está mediada por plásmidos que codifican una enzima capaz de modificar el ARN del ribosoma, con la consiguiente disminución de la afinidad por el antibiótico<sup>(37,41)</sup>. Existe resistencia cruzada completa entre la lincomicina y clindamicina. También se ha observado resistencia cruzada parcial entre la clindamicina y la eritromicina<sup>(38)</sup>.

## Espectro antibacteriano

La lincomicina y la clindamicina tienen un espectro antibacteriano similar, sin embargo la lincomicina es en general menos activa contra los microorganismos que son susceptibles a la clindamicina.

La lincomicina es activa frente a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus beta-hemolítico*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diphtheriae* y *Corynebacterium acnes*. No son susceptibles la mayoría de *Streptococcus faecalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Hemophilus influenzae* y otros gramnegativos<sup>(39)</sup>.

La clindamicina es activa contra la mayoría de los cocos grampositivos aerobios, incluyendo *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae* y otros *Streptococcus*. Es útil contra algunos microorganismos grampositivos y negativos anaerobios como: *Actinomyces*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium*, *Peptococcus* y *Peptoestreptococcus*. Algunas cepas de *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae* pueden ser inhibidas por la clindamicina. También es activo frente a *G. vaginalis*<sup>(38)</sup>.

## Farmacocinética

La lincomicina no tiene una buena absorción intestinal y es menos tolerada que la clindamicina. Administrada por vía parenteral se distribuye en muchos tejidos del cuerpo, tiene buena penetración en la médula ósea y se ha usado con buenos resultados en la osteomielitis. Tiene una vida media de 3 a 6 horas.

La clindamicina puede ser administrada por vía oral y por vía parenteral. Se absorbe rápidamente en aproximadamente el 90% en el tracto gastrointestinal, no es inactivada por el ácido gástrico y las concentraciones plasmáticas no se modifican cuando se administran con alimentos. Es metabolizada principalmente en el hígado. Cuando se administran por vía parenteral, las concentraciones pico se alcanzan a las 3 horas. Se distribuye ampliamente en el organismo incluyendo bilis, hueso, sinoviales, saliva, próstata y pleura. También se acumula en los polimorfonucleares, macrófagos y en los abscesos. Atraviesa la barrera placentaria y aparece en la leche materna<sup>(38)</sup>.

## Aplicaciones clínicas

La principal indicación de las lincosamidas en la actualidad es el tratamiento de infecciones severas por anaerobios, aunque el metronidazol y algunos betalactámicos son los más apropiados. La clindamicina es el fármaco de cuarta línea en el tratamiento de infecciones causadas por *S. aureus*. Ha sido utilizada con éxito en todas las piodermias cutáneas e incluso en la miositis estreptocócica y la fascitis necrotizante. Puede usarse para el tratamiento de infecciones por *S. aureus* en pacientes alérgicos a los betalactámicos. En la Tabla 4 se resumen sus principales indicaciones dermatológicas<sup>(9,15,38,40,42)</sup>.

Las indicaciones no dermatológicas de la clindamicina incluyen el tratamiento de las infecciones intraabdominales, a menudo asociado a otros agentes, infecciones pélvicas, infecciones del tracto respiratorio, infecciones odontogénicas, osteomielitis, vaginosis bacteriana, infecciones por toxoplasma, infecciones por *P. carinii* (usado con primaquina) y malaria (usado con quinina)<sup>(9)</sup>.

## Efectos adversos e interacciones

El más serio efecto adverso es la colitis pseudomembranosa. Otros efectos incluyen irritación gástrica, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, hepatotoxicidad, erupciones cutáneas, urticaria, prurito; más raramente reacciones anafilactoides, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson<sup>(9,37,39)</sup>.

Las lincosamidas pueden potenciar el efecto de los bloqueadores musculares. El cloranfenicol y la eritromicina antagonizan la acción de las lincosamidas.

## Dosificación habitual

La lincomicina en adultos se administra a las dosis de 500 mg, cada 8 horas, VO, o de 600 mg, cada 8 a 12 h, IM.

La clindamicina en adultos se administra a las dosis de 150 a 450 mg, cada 6 h, VO, o de 300 a 600 mg, cada 8 a 12 h, IM. En niños, 10 a 25 mg/kg/día, en dosis cada 6 a 8 h, VO, o 15 a 40 mg/kg/día, divididos en dosis cada 6 a 8 h, IM.

La duración del tratamiento es de 10 a 15 días. No es recomendable en neonatos.

**Tabla 4.** Aplicaciones dermatológicas de la lincomicina y clindamicina

Principales indicaciones	Indicaciones no convencionales
– Celulitis	– Hidradenitis supurativa
– Foliculitis	– Miositis estreptocócica
– Furunculosis	– Fascitis necrotizante
– Ántrax	– Celulitis por <i>C. perfringens</i>
– Impétigo	– Úlceras de decúbito
– Ectima	– Pie diabético
– Acné	



## QUINOLONAS

### Introducción

Las quinolonas constituyen un grupo importante de antimicrobianos que actualmente se encuentran en plena expansión. Su origen se remonta a principios de la década de los 60 cuando Lescher y sus colegas al ensayar nuevos fármacos antimaláricos como la cloroquina sintetizan de forma fortuita el ácido nalidíxico. Este fármaco se clasificó como antiséptico urinario debido a que sólo en la orina alcanza concentraciones suficientes como para actuar sobre bacterias patógenas<sup>43-46</sup>.

La familia de las quinolonas evolucionó lentamente, apareciendo en la década del 70 otros miembros, denominados de primera generación (ácido oxolínico, cinoxacino, ácido pipemídico y ácido piromídico), todos con adelantos escasos respecto al ácido nalidíxico<sup>(44,45)</sup>.

Años después, en 1984, la introducción de uno o varios átomos de flúor en el núcleo básico de las quinolonas dio lugar a la aparición de las primeras 4-fluoroquinolonas, también llamadas quinolonas de segunda generación, encabezadas por la norfloxacin, seguida por la pefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacina, fleroxacin y temafloxacin (ésta última retirada del mercado por efectos adversos graves) todas con importante actividad contra bacterias gramnegativas y escasa contra grampositivas, buena biodisponibilidad por vía oral y excelente tolerancia<sup>(44)</sup>.

En la década del 90 fueron sintetizados varios compuestos de esta familia, las que fueron clasificadas como quinolonas de tercera generación (tosufloxacin, levofloxacin y esparfloxacin), con mejoras importantes en su biodisponibilidad, vida media, espectro de acción, específicamente sobre el *Streptococcus pneumoniae*<sup>(44,47)</sup>.

En los últimos cuatro años han sido aprobadas cinco nuevas quinolonas (moxifloxacin, gatifloxacin, clinafloxacin,

trovafloxacin y sitafloxacin) conocidas como quinolonas de cuarta generación, las cuales incluyen en su espectro a los gérmenes anaerobios<sup>(44,48,49)</sup>.

Se encuentra en estudio pendiente de aprobación por la FDA la gemifloxacin, pazufloxacin y balofloxacin, las dos primeras con el mismo espectro que las anteriores, siendo la gemifloxacin la más potente quinolona contra el *Streptococcus pneumoniae*, y la balofloxacin, con una importante acción sobre las micobacterias<sup>(44)</sup>.

El importante desarrollo alcanzado por la familia de las quinolonas las ha situado en la avanzada del tratamiento antimicrobiano de las enfermedades infecciosas, siendo consideradas en la actualidad el grupo de antimicrobianos de elección para enfrentar las sepsis por gérmenes con alta virulencia y resistencia.

### Clasificación

Las quinolonas se clasifican por generaciones coincidiendo con su época de aparición y sobre todo con el espectro bacteriano<sup>(44,50)</sup>. Tabla 5.

### Estructura química

Las quinolonas poseen una estructura común, la 4-oxo-1,4 dihidroquinoleina, de la cual derivan las quinolonas fluoradas y no fluoradas. Su núcleo central es el 7-piperazino-4-quinolona, al que incorporándole uno, dos o tres átomos de flúor en su molécula, da lugar a las llamadas 4-fluoroquinolonas<sup>(44)</sup>.

### Mecanismos de acción

Las quinolonas son antimicrobianos bactericidas que inhiben la síntesis del ADN bacteriano debido a que provocan el bloqueo de la subunidad A de la ADN girasa (topoisomerasa II), enzima perteneciente al grupo de las topoisomerasas, las cuales en número de cuatro son esenciales para la duplicación del ADN<sup>(44,45)</sup>.

**Tabla 5.** Clasificación de las quinolonas

1ª Generación		2ª Generación		3ª Generación		4ª Generación	
- Acido nalidíxico	VO	- Norfloxacin	VO	- Tosufloxacin	VO	- Trovafloxacin	VO,VP
- Acido oxolínico	VO	- Ciprofloxacino	VO,VP	- Levofloxacin	VO	- Gatifloxacin	VO,VP
- Cinoxacino	VO	- Pefloxacin	VO,VP	- Esparfloxacin	VO	- Moxifloxacin	VO,VP
- Rosoxacino	VO	- Ofloxacin	VO,VP			- Balofloxacin	VO
- Ácido pipemídico	VO	- Fleroxacin	VO,VP			- Pazufloxacin	VO,VP
- Ácido piromídico	VO	- Lomefloxacin	VO			- Gemifloxacin	VO
		- Enoxacin	VO			- Sitafloxacin	VP
						- Clinafloxacin	VP

VO: vía oral; VP: vía parenteral



## Espectro de acción

El espectro de acción de las quinolonas es similar en todos los miembros de una misma generación y se va ampliando según avancen las generaciones.

Las quinolonas de primera generación poseen espectro de actividad limitada sobre gérmenes sensibles gramnegativos: *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, excepto *Pseudomonas*. Uso exclusivamente como antiséptico urinario, todas administradas solamente por vía oral.

Las quinolonas de segunda generación son las fluoroquinolonas monofluoradas. Comparadas con las de primera generación son más potentes, tienen mayor espectro de actividad y una vida más larga. Gérmenes sensibles, el mismo espectro anterior expandiéndose a *Pseudomonas aeruginosa*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, incluso meticilinoresistente, *H. influenzae*, *H. ducrey*, *M. catarrhalis*, gérmenes multirresistentes a cefalosporinas, penicilinas y aminoglucósidos.

Las quinolonas de tercera generación, son las fluoroquinolonas bi o trifluoradas, comparadas con las anteriores son agentes antimicrobianos de amplio espectro, con actividad frente a bacilos gramnegativos, además han ampliado su espectro frente a cocos grampositivos, en especial neumococos, estreptococos piógenos y micobacterias atípicas.

Las quinolonas de cuarta generación tienen espectro similar al anterior y extendido a bacterias anaerobias (clostridium y bacteroides)<sup>(44,45,51)</sup>. Las de cuarta generación (trovafloxacin, clinafloxacin, sitafloxacin) han sido utilizadas con éxito en las infecciones mixtas abdominales y ginecológicas<sup>(52,53)</sup>.

## Farmacocinética

Las quinolonas de primera generación tienen una baja difusión tisular y solo están indicadas en infecciones urinarias y gastrointestinales.

A partir de las quinolonas de segunda generación hubo una importante mejoría en la difusión a órganos y tejidos, con lo que se logró concentraciones terapéuticas en la mucosa nasal, epitelio bronquial, piel, hueso, aparato digestivo, hígado, pulmones, corazón, la próstata y de forma significativa en el riñón. La difusión al líquido cefalorraquídeo (LCR) depende de la lipofilia de las moléculas del compuesto. Tienen muy buena penetración en las células fagocíticas, lo que favorece la acción bactericida sobre los gérmenes intracelulares.

Las quinolonas presentan una amplia biodisponibilidad oral, desde el 70% para ciprofloxacino hasta cercano al 100% (ofloxacina, lomefloxacina, fleroxocina y pefloxacina).

La excreción es fundamentalmente por vía renal, tanto por filtrado glomerular como por secreción tubular. Algunas, como la pefloxacina, se eliminan por el hígado.

## Aplicaciones clínicas en Dermatología

Las fluoroquinolonas alcanzan concentraciones apropiadas en la piel y sus anexos, haciéndolas un agente ideal para el tratamiento de una gran variedad de infecciones cutáneas severas causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes tales como abscesos, celulitis, úlceras e infecciones de heridas. Estos agentes son particularmente útiles en el tratamiento de la foliculitis y acné por gramnegativos, infecciones de los espacios interdignales por gramnegativos y úlceras del pie diabético<sup>(9)</sup>.

El tratamiento de las infecciones de transmisión sexual es otro campo donde están indicadas las fluoroquinolonas. Las primeras fluoroquinolonas solo son efectivas en el tratamiento de la gonococia no complicada. Las de segunda generación, ciprofloxacina y especialmente ofloxacina y la generación del esparfloxacino mostraron gran actividad. Dosis únicas de ciprofloxacina, ofloxacina, fleroxocina y otras son muy eficaces para el tratamiento de las uretritis y cervicitis gonocócicas no complicada. También ha mostrado eficacia en infecciones gonocócicas rectales y en la faringitis gonocócica<sup>(46,50,54)</sup>. Las fluoroquinolonas de tercera generación han extendido sus indicaciones a las infecciones de transmisión sexual producidas por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Mycoplasma hominis* y a diversos síndromes de etiología mixta. Las nuevas fluoroquinolonas y la ciprofloxacina en particular, son muy efectivas para el tratamiento de chancroide, pues producen mejoría clínica sin falla alguna<sup>(46,55,56)</sup>. La ofloxacina o la esparfloxacina han sido encontradas efectivas en el tratamiento de las infecciones por *C. trachomatis*. En la Tabla 6 están las principales indicaciones dermatológicas de las fluoroquinolonas<sup>(15,57)</sup>.

## Indicaciones no dermatológicas

Las quinolonas son usadas para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio, tracto urinario, prostatitis, osteomielitis, muchas formas de gastroenteritis bacterianas y fiebre tifoidea. Son también usadas como profiláctico para prevenir infecciones en los pacientes neutropénicos y para erradicar *N. meningitidis* de la nasofaringe<sup>(9)</sup>.

## Características particulares

### Norfloxacina

Sólo está indicado en el tratamiento de las infecciones urinarias. En dermatología se emplea con éxito en la uretritis y la proctitis gonocócica a la dosis única de 800 mg, en el chancro blando y la donovanosis<sup>(42)</sup>.

### Enoxacina

En dermatología sólo está indicada en la uretritis gonocócica<sup>(42)</sup>, a razón de 400 mg en dosis única.



### Ciprofloxacina

Antibiótico de amplio espectro de actividad, efectivo contra estafilococos incluso meticilinoresistente, estreptococos y enterococos; útil en infecciones cutáneas por grampositivos, gramnegativos y *Pseudomonas*. Resistencia de la mayoría de anaerobios. En dermatología esta indicada en el tratamiento de las piодermitis, uretritis gonocócica (500 mg en dosis única) y en el chancroide. En la enfermedad inflamatoria pélvica se puede usar asociada a la clindamicina<sup>(42,46,50)</sup>. La ciprofloxacina a la dosis de 750 mg, 2 veces al día, se recomienda en infecciones cutáneas mixtas, úlceras de decúbito, abscesos subcutáneos por gramnegativos, foliculitis por gramnegativos, infecciones de heridas quirúrgicas. La ciprofloxacina es superior frente a *Pseudomonas* que otras quinolonas.

### Ofloxacina

Tiene espectro de actividad similar a la ciprofloxacina. Es una alternativa a la tetraciclina en el tratamiento de la uretritis gonocócica (400 mg en dosis única) y por clamidia, 400 mg, cada 12 h, durante 7 días. También es una buena alternativa en pacientes alérgicos a la penicilina. En la enfermedad inflamatoria pélvica es una buena opción asociada a clindamicina, metronidazol o cefoxitina<sup>(42,46,50)</sup>. La ofloxacina es superior al resto de las quinolonas en el tratamiento de infecciones por clamidia. En la lepra lepromatosa ha sido probada con éxito sola o combinada con clofazimina más dapsona<sup>(58)</sup>.

**Tabla 6.** Aplicaciones clínicas de las quinolonas (fluoroquinolonas)

- Infecciones de la piel y tejidos blandos
  - Infecciones cutáneas por gérmenes gramnegativo, grampositivos, Ps.
  - Úlceras del pie diabético
  - Úlceras crónicas infectadas
  - Úlceras en enfermedad vascular periférica
  - Foliculitis por gramnegativos
  - Acné por gramnegativos
  - Infecciones de los espacios interdigitales por gramnegativos
- Infecciones de heridas quirúrgicas
- Enfermedades de transmisión sexual
  - Gonococia no complicada
  - Uretritis y cervicitis no gonocócica
  - Enfermedad inflamatoria pélvica + metronidazol o clindamicina o cefoxitina
  - Infecciones por *C. trachomatis*
  - Chancroide
  - Donovanosis
- Infecciones cutáneas por micobacterias no tuberculosas
- Lepra lepromatosa: Más dapsona y clofazimina

### Pefloxacina

Se absorbe excelentemente por vía oral, superior al 95% y está indicada en el tratamiento de las uretritis gonocócicas no complicadas a la dosis única de 400 mg<sup>(42)</sup>.

### Esparfloxacina

Excelente actividad frente a *N. gonorrhoeae*, *Ureoplasma urealyticum*, *M. hominis* y *C. trachomatis*. Ha demostrado buena efectividad en el tratamiento de infecciones por clamidias, pero su fototoxicidad limita su uso. Posee una buena absorción por vía oral y se administra en una sola dosis diaria de 400 mg<sup>(42)</sup>.

### Fleroxacina

Nueva trifluoroquinolona, es activa contra *S. aureus*, *S. epidermidis* y enterobacterias. Eficaz en infecciones cutáneas diversas. Posee dos ventajas: no interacciona con otros fármacos y tiene una vida media muy larga. Es altamente efectiva como monoterapia en la gonorrea a dosis única de 400 mg. En infecciones de la piel y tejidos blandos es efectiva en dosis de 400 mg/día<sup>(9)</sup>.

### Trovafloracina

Es una nueva fluoroquinolona con excelente actividad ampliada *in vitro* contra cocos gramnegativos, anaerobios incluyendo *Bacteroides spp* y clostridios, abriendo la posibilidad de usarla en el tratamiento de las infecciones quirúrgicas causadas por gramnegativos y anaerobios, potenciales agentes infectantes de éstas.

La FDA autoriza su uso exclusivamente para pacientes con una o más infecciones específicas, tales como neumonías nosocomiales o infecciones intraabdominales complicadas que ponen en peligro la vida del paciente o la integridad de un miembro, debido al riesgo de hepatotoxicidad grave. En dermatología está indicada en las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos con complicaciones (úlceras del pie diabético), uretritis y cervicitis gonocócica no complicadas, y cervicitis por clamidias<sup>(59,60)</sup>.

El alatrofloxacina en solución para infusión, se autoriza para el tratamiento endovenoso de la neumonía adquirida en la comunidad y de origen nosocomial leve, moderada y grave; las infecciones intraabdominales con complicaciones y las infecciones pelvianas agudas; y las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos con complicaciones<sup>(51)</sup>.

### Levofloxacina

La levofloxacina es un antibiótico de amplio espectro contra grampositivos y gramnegativos, de administración por vía oral y endovenosa. Es el I-isómero de la mezcla racémica de la ofloxacina, con el doble de potencia que ésta contra muchos agentes patógenos susceptibles y es activa, además,





contra cocos grampositivos. Ha sido aprobada para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, infecciones de la piel y partes blandas por estafilococos, uretritis, cervicitis gonocócicas e infecciones del tracto urinario. Es una de las drogas más seguras dentro de las quinolonas de tercera generación y permite una excelente tolerancia. Dosis habitual 500 mg, cada 24 h, por 7 a 14 días, se puede usar cada 12 horas de acuerdo a la gravedad del caso<sup>(61-63)</sup>.

### Grepafloxacin

La grepafloxacin tiene una actividad antimicrobiana similar a otras quinolonas de tercera generación, pero con mejor actividad frente a gérmenes grampositivos. Ha sido usada ampliamente en el mundo y se ha comunicado efectos adversos tales como náuseas, diarrea, trastornos del gusto, cefalea, mareos, alteraciones del ritmo cardiaco y fotosensibilidad, teniendo que suspender el tratamiento<sup>(64-66)</sup>.

### Gatifloxacin

Es una quinolona segura que tiene baja incidencia de efectos adversos sobre el sistema nervioso central, y excepcionalmente fototoxicidad. Su uso ha sido aprobado para el tratamiento de la neumonía de la comunidad, infecciones de la piel y partes blandas, infecciones urinarias altas y bajas, y gonorrea<sup>(64,67)</sup>. Está indicada en el tratamiento de las infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos, para uso oral o parenteral,<sup>(55,59,60,84)</sup> 400 mg, cada 24 horas, por 7 días, con una eficacia clínica de 91%.

### Moxifloxacin

La moxifloxacin, una 8-metoxiquinolona, es una fluoroquinolona de nueva generación de amplio espectro que cubre un mayor número de grampositivos y anaerobios que las fluoroquinolonas más antiguas; presentan un buen perfil farmacocinético, su administración es cómoda, con una sola dosis de 400 mg, una vez por día, oral o parenteral, y tiene un buen perfil de seguridad. Está indicada en el tratamiento de las infecciones de la piel no complicadas<sup>(68,69)</sup>.

Las dosis de las quinolonas para adultos son resumidas en la Tabla 7.

### Efectos adversos

En general, las quinolonas son bien toleradas. Las más frecuentes son:

Efectos sobre el crecimiento articular

El efecto adverso más conocido es la erosión del cartilago articular en crecimiento en las articulaciones que soportan peso y no deben ser administrados en niños y adolescentes menores de 18 años.

### Efectos gastrointestinales

Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea<sup>(45)</sup>.

### Sistema nervioso central

La neurotoxicidad se refleja en mareos, cefalea, inquietud, depresión, insomnio y somnolencia. Excepcionalmente pueden presentarse reacciones psicóticas, alucinaciones y convulsiones tipo gran mal<sup>(46)</sup>.

### Reacciones cutáneas

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen eritema, prurito, urticaria, exantema, fotosensibilidad y son bastante frecuentes<sup>(44,46)</sup>.

### Alteraciones cardiovasculares

El efecto adverso más importante reportado de las quinolonas más modernas (levofloxacin, moxifloxacin, fleroxacin, trovafloxacin y grepafloxacin, esta última fue retirada del mercado, es la prolongación del intervalo QT, lo cual puede conllevar a la aparición de arritmias peligrosas (torsada de punta), y no deben ser administradas en pacientes medicados con antiarrítmicos o con antecedentes de arritmias<sup>(44)</sup>.

### Alteraciones hepáticas

La FDA ha reportado en 1999 catorce casos de insuficiencia hepática aguda por trovafloxacin, recomendándose su utilización valorando riesgo/beneficio. El mercado europeo la ha retirado<sup>(44,50,51)</sup>.

**Tabla 7.** Dosificación de las quinolonas

Quinolonas	Dosis
– Norfloxacin	400 mg, cada 12 horas, VO
– Ciprofloxacin	250 a 750 mg, cada 12 horas, VO 200 a 400 mg, cada 12 horas, IV
– Enoxacin	200 a 400 mg, cada 12 horas, VO
– Ofloxacin	200 a 400 mg, cada 12 horas, VO
– Fleroxacin	400 mg, cada día, VO
– Pefloxacin	400 mg, cada 12 h, VO o IV
– Lomefloxacin	400 mg, cada 24 (monodosis oral)
– Levofloxacin	250 a 500 mg, cada día, (monodosis oral)
– Esparfloxacin	200 mg, cada día, (monodosis oral)
– Clinafloxacin	200 mg, cada día, IV
– Trovafloxacin	200 mg, cada día, VO, 10-14 días
– Alatrofloxacin	200 mg, cada día, (monodosis IV)
– Gemifloxacin	320 mg, diarios (monodosis oral)
– Gatifloxacin	400 mg, diarios (monodosis oral o IV) 400 mg cada día 7 a 14 días
– Moxifloxacin	400 mg, diarios (monodosis oral) 400 mg, cada día, hasta 14 días.



### Alteraciones de pruebas de laboratorio

Aumento transitorio de aminotransferasa, leucopenia transitoria leve y eosinofilia<sup>(45)</sup>.

### Embarazo y lactancia

No se recomienda su uso en el embarazo por posible riesgo de artropatía. Pasa a la leche materna por lo que no se recomienda su uso en la lactancia.

### Interacciones<sup>(45)</sup>

La teofilina aumenta su concentración con las fluoroquinolonas que se metabolizan por vía hepática (norfloxacina, ciprofloxacina, enoxacina y perfloxacina), siendo mayor con la enoxacina. Se ha observado un incremento de la digoxina con la gatifloxacina.

La norfloxacina aumenta la concentración sanguínea de la ciclosporina y puede aumentar las concentraciones séricas de creatinina.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) aumentan el riesgo de convulsiones inducido por las fluoroquinolonas (enoxacina y fenbufen). Las fluoroquinolonas potencian el efecto de los anticoagulantes.

Las sales de aluminio (incluyendo sucralfato), magnesio, calcio, hierro y zinc reducen significativamente la biodisponibilidad de las fluoroquinolonas por formación de quelatos no absorbibles.

Las fluoroquinolonas pueden potenciar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas.

## SULFONAMIDAS

Fueron los primeros agentes antibacterianos eficaces empleados en el tratamiento de las infecciones en el hombre. Su descubrimiento se inicia en 1908, cuando Gelmo (químico de Viena) desarrolló el paraaminobenceno-sulfonamida. Al año siguiente Horlein y Dressel utilizaron azo-colorantes con sulfonamidas y sustitutos de grupos sulfonamídicos empleados con fines textiles, no aprovechados en el tratamiento de infecciones bacterianas. Jacobs y Heidelberger en 1917 prepararon el paraaminobenceno-sulfonamida, desarrollando en 1919 azo-colorantes basados en hidrocupreína e hidrocupreidina, como el paraaminobenceno-sulfonamida-hidrocupreína<sup>(70)</sup>.

Las investigaciones de los azo-colorantes y sus componentes no se utilizaron como quimioterápicos sino hasta el año 1930, cuando Meitzsch completó sus trabajos de la síntesis de una sustancia denominada atebtrin, predecesora del prontosil.

En el año de 1932, el científico alemán Gerhard Domagk trabajando con colorantes para teñir al estafilococo aureus se dio cuenta que un colorante rojo llamado *Prontosil rubrum* protegía a los ratones y conejos contra dosis letales de esta-

filococos y estreptococos hemolíticos. Domagk no estaba seguro de que los resultados podrían ser aplicables a los seres humanos, sin embargo su propia hija se enfermó gravemente de una infección estafilocócica y en un momento de desesperación decidió administrarle una dosis de prontosil que le permitió recuperarse completamente<sup>(61)</sup>.

En 1934, Grütz describió los primeros reportes clínicos de los efectos benéficos del prontosil en el tratamiento de enfermos con sepsis y eritema tóxico. Veil reportó resultados terapéuticos favorables del prontosil en el tratamiento del reumatismo. Püschel y Meitzsch lo utilizaron en enfermos con erisipela y empiema estreptocócico<sup>(61)</sup>.

En el año de 1935 se realizaron múltiples investigaciones clínicas controladas y se descubrió que el prontosil era metabolizado a sulfanilamida, un compuesto con una excelente actividad antibacteriana en humanos y en base a estos hechos desarrollaron posteriormente nuevos fármacos que se englobaron dentro del grupo de las 'sulfas'. Con la aparición de resistencia y nuevas clases de antibióticos, las sulfas han sido siendo sustituidas<sup>(2,61)</sup>.

Las sulfonamidas son antimicrobianos sintéticos, bacteriostáticos, de amplio espectro, inicialmente con actividad frente a una gran variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos, pero con posterior desarrollo de resistencia.

### Estructura química

Las sulfamidas derivan de la sulfanilamida (paraaminobenceno-sulfonamida). Estos fármacos contienen un grupo sulfuro unido a un anillo de benceno y grupos NH<sub>2</sub> en posición 4 que le confieren a la molécula la actividad antibacteriana. Las sustituciones en el radical sulfonil (SO<sub>2</sub>) unido al carbono 1 del anillo bencénico modifican las características farmacológicas. A partir de la sulfanilamida se han sintetizado gran número de derivados que pueden agruparse según la duración de su acción y otras características<sup>(1)</sup>.

### Mecanismo de acción

Se basa en la inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos bacterianos al interferir en la síntesis del ácido fólico. Estos fármacos son análogos estructurales del PABA (ácido paraaminobenzoico), un precursor del ácido fólico. Actúan sinérgicamente con algunos componentes de la familia de las diaminopirimidinas como la pirimetamina y el trimetoprim en la proporción de 1/5.

El trimetoprim es un inhibidor competitivo de la dihidrofolato reductasa que es una enzima necesaria para el paso de dihidrofolato a tetrahidrofolato que es el cofactor necesario para la síntesis de ADN. Al actuar sobre la misma vía del metabolismo del ácido fólico, el trimetoprim presenta acción sinérgica con las sulfonamidas<sup>(1,2,43)</sup>.



## Farmacocinética

Presentan buena absorción por vía oral (70 a 100%). Las concentraciones pico en el plasma se obtienen entre 2 y 6 horas; se unen en diferente grado a las proteínas plasmáticas, especialmente albúmina. Se distribuyen por el agua corporal total y todos los tejidos del cuerpo, penetran los espacios pleural, peritoneal, sinovial y ocular presentando concentraciones de droga cercanas a las séricas. La sulfadiazina y el sulfisoxazol penetran el líquido cefalorraquídeo. Las sulfonamidas atraviesan la placenta y pasan a la circulación fetal. Se metabolizan principalmente en el hígado, son eliminadas por el riñón ya sea metabolizadas o como metabolitos inactivos. Pequeñas cantidades son eliminadas por las heces y bilis.

## Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana se presenta por mutación espontánea o transferencia de la misma a través de plásmidos. Se plantean los siguientes mecanismos: 1) mutación de la dihidroterato sintetasa; 2) la creación de una vía metabólica alterna para la síntesis del ácido fólico; 3) aumento en la capacidad de inactivar o destruir la droga; y 4) producción de un antagonista de la droga.

## Espectro antibacteriano

Las sulfonamidas son activas contra el estreptococo piogenes, neumococo, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, *Chlamydia trachomatis*, Nocardia, Actinomyces, *Calymmatobacterium granulomatis*, toxoplasma y plasmodium.

## Clasificación

Las sulfamidas se clasifican en cuatro grupos (Tabla 8). Las sulfamidas de acción corta presentan absorción y excreción rápida, con tiempo de vida media (TVM) de 4 a 7 horas. Deben administrarse en dosis cada 6 horas.

Las sulfamidas de acción intermedia presentan absorción rápida y lenta excreción, TVM de 10 a 12 horas, deben administrarse cada 12 horas.

Las sulfamidas de acción prolongada presentan una excreción renal muy lenta, TVM de 17 a 40 horas, deben administrarse en dosis cada 24 horas.

Las sulfamidas que no se absorben por el TGI son usadas para tratamiento local a nivel gastrointestinal<sup>(43)</sup>.

## Indicaciones dermatológicas

Las sulfamidas no se consideran fármacos de elección y tienen usos limitados en dermatología. Usualmente se emplea la combinación trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX).

El TMP y el SMX se absorben bien por el tracto gastrointestinal, tienen una vida media de 11 horas (TMP) y 9 horas (SMX). Se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos corporales.

**Tabla 8.** Clasificación de las sulfamidas<sup>(1,43)</sup>

Modo de acción	Nombre genérico
– Sulfamidas de acción corta o intermedia	Sulfamidas de uso general
	- Sulfatiazol
	- Sulfadiazina
	- Sulfadimidina
	- Sulfametoxazol (o asociada a trimetoprim)
	Altamente solubles
	Empleados inicialmente en infecciones urinarias
	- Sulfisoxazol
	- Sulfametizol
	- Sulfasomidina
– Sulfamida de acción prolongada	- Sulfametoxipiridazina
	- Sulfadimetoxina
	- Sulfadoxina
	- Sulfametoxidiazina
– Sulfamidas limitadas al tracto gastrointestinal	- Sulfaguanidina
	- Sulfatalidina
	- Sulfasuxidina
	- Sulfasalazina
– Sulfamidas tópicas	- Acetato de mafenida
	- Sulfadiazina argéntica
	- Sulfacetamida de sodio

En Dermatología, son usadas como segunda o tercera elección en infecciones por nocardia, granuloma inguinal, chancroide, linfogranuloma venéreo, micetoma, paracoccidiodermicosis, piodermias y acné vulgar.

## Efectos adversos

Los efectos adversos comunes del TMP-SMX son gastrointestinales y reacciones de hipersensibilidad. Se han reportado erupciones maculopapulares, pustulares, síndrome de Sweet, eritema pigmentado fijo, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Son también reportados anemia aplásica, neutropenia, granulocitosis y trombocitopenia. Efectos sobre el sistema nervioso central reportados incluyen cefalea, fatiga y tremor.

Otros efectos adversos son fiebre inducida por drogas, hepatitis colestásica, cristaluria, nefrolitiasis y nefritis intersticial<sup>(9)</sup>. Su uso está contraindicado en las embarazadas, pues inhiben la síntesis de ADN<sup>(42)</sup>.

## Interacciones

El TMP-SMX puede prolongar el tiempo de protrombina de pacientes que reciben warfarina. Deben ser usados con precaución en pacientes que toman metotrexato, debido a que pueden interferir con la biodisponibilidad del ácido fólico.



## RIFAMICINAS

Las rifamicinas, son una familia de antibióticos aislados en 1957. La primera que se aisló fue la rifamicina B, que no poseía actividad antimicrobiana; sin embargo se degradaba rápidamente a rifamicina S mediante oxidación e hidrólisis, con actividad antimicrobiana muy potente. Este antibiótico no podía administrarse oralmente; se han preparado derivados que son más activos cuando se administran por vía oral e incrementan enormemente la utilidad clínica. La rifampicina es el nombre genérico del derivado más común y la droga más activa de este grupo, y empezó a usarse a partir de 1965. Existen derivados semisintéticos como: rifabutina, rifapentina, benzoxazinorifamicina y la rifaximina, esta última con absorción gastrointestinal casi nula (inferior al 1%). Nos referiremos a la rifampicina<sup>(71)</sup>.

## RIFAMPICINA

Es un antibiótico proveniente de *Streptomyces mediterranei*, purificado en 1957, empezó a utilizarse a partir de 1965 como tratamiento de primera elección en la tuberculosis, lepra y otras micobacteriosis.

## Mecanismo de acción

Inhibe la subunidad beta de la enzima ARN polimerasa ADN dependiente, uniéndose a la subunidad beta, lo que impide la iniciación de la cadena polipeptídica, pero no su elongación. Penetra en las células fagocíticas e inhibe a los microorganismos intracelulares. Es inactiva contra ARN polimerasas de las células eucariotas, sin embargo, altas concentraciones pueden inhibir la síntesis de ARN en las mitocondrias<sup>(72,73)</sup>.

## Farmacocinética<sup>(72,73)</sup>

Se absorbe rápida y completamente por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas después de 2 a 4 horas. La alimentación reduce la absorción.

Se distribuye bien en la mayoría de los órganos y tejidos, incluyendo los pulmones, hígado, hueso y saliva. Atraviesa las meninges inflamadas alcanzando niveles en el líquido cefalorraquídeo de 10 a 20%; atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.

Se metaboliza en el hígado, siendo el principal metabolito desacetil-rifampicina, un metabolito que posee también actividad antibacteriana. La semivida plasmática es de 3 a 5 horas. La eliminación o excreción es principalmente por vía biliar. La eliminación renal es escasa.

## Espectro de actividad

Es bactericida y tiene un amplio espectro de actividad. Es activa contra *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativos, *Rhodococcus equi*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y *H. influenzae*.

La rifampicina tiene una buena actividad contra legionella y clamidia, *Mycobacterium tuberculosis* y muchas micobacterias atípicas, especialmente *M. kansasii* y *M. marinum*<sup>(9)</sup>.

## Indicaciones dermatológicas

La tuberculosis cutánea es la principal indicación de la rifampicina. Sus aplicaciones en dermatología se presentan en la Tabla 9.

## Indicaciones no dermatológicas

La rifampicina puede ser empleada en el tratamiento de la brucelosis, asociada a la doxiciclina; en portadores asintomáticos de *N. meningitidis*, para eliminar los meningococos de la nasofaringe; portadores asintomáticos de *H. influenzae* como en la quimioprofilaxia de niños menores de 4 años que hayan estado expuestos al germen. Otras indicaciones: Endocarditis infecciosa, osteomielitis y artritis séptica, infecciones causadas por gérmenes sensibles a la rifampicina como estreptococos, *N. gonorrhoeae*, *Proteus sp*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Legionaria sp*<sup>(9,73)</sup>.

Dosis recomendadas: 10 a 20 mg/kg/día. Adultos, 300 mg, cada 12 horas. En la tuberculosis: 600 mg, por día, en una dosis, asociadas a terapia multidroga.

## Interacciones

La rifampicina es un potente inductor del sistema enzimático hepático citocromo P-450 y puede reducir las concentraciones y la actividad de todos los fármacos que se metabolizan a través de este sistema. Los antiácidos, opiáceos, ketoconazol reducen la biodisponibilidad de la rifampicina. Con los anticonceptivos orales combinados hay pérdida del efecto anticonceptivo, disminuye la eficacia del corticoide, disminuye el efecto anticoagulante de la warfarina<sup>(9,73)</sup>.

## Efectos adversos

Las reacciones adversas que se presentan incluyen:

- Síndrome pseudogripal: episodios de fiebre, escalofríos, cefalea, molestias musculoesqueléticas, falta de aire y sibilancias, caída de la presión sanguínea y choque, anemia hemolítica aguda, insuficiencia renal aguda, debida a necrosis tubular aguda.

**Tabla 9.** Indicaciones dermatológicas

- Tuberculosis cutánea
- Lepra
- Piodermias por estafilococo meticilinoresistentes
- Infecciones estafilocócicas graves
- Furunculosis a repetición
- Leishmaniasis cutánea
- Rinoscleroma





- Reacciones cutáneas: leves y autolimitadas que incluyen rubor y prurito con o sin eritema. Menos frecuentes se presentan reacciones cutáneas de hipersensibilidad más graves. Se han reportado casos de urticaria, eritema multiforme, reacciones penfigoides, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica, dermatitis exfoliativa.
- Gastrointestinales: Anorexia, náuseas, vómitos, malestar abdominal, colitis pseudomembranosa.
- Hepáticas: puede causar hepatitis, por lo que debe monitorizar las pruebas de función hepática.
- Sistema nervioso central: excepcionalmente cefalea, somnolencia, ataxia, vértigos, fatiga.
- Cardiovasculares: pueden presentarse trombocitopenia con o sin púrpura, generalmente intermitente, hemorragia cerebral y muerte. Excepcionalmente coagulación intravascular diseminada.
- Ginecológicas: ocasionalmente trastornos del ciclo menstrual.
- Reumatológicas: miopatía
- Otras: Insuficiencia adrenal
- Laboratorio: trombocitopenia, leucopenia y anemia hemolítica<sup>(9,73)</sup>.

## OTRAS RIFAMPICINAS

Existen otras drogas de este grupo cuya eficacia clínica está en evaluación. Estas son la rifabutina, bensoxazino-rifamicinas y rifaximina

### Rifabutina

Es un derivado semisintético con buena actividad frente a *M. tuberculosis* incluyendo ciertas cepas resistentes a la rifampicina. Tiene una remarcable actividad frente a micobacterias atípicas incluyendo *M. avium intracelulare* y *M. fortuitum*.

Fue autorizada por la FDA en agosto de 1996 para su uso junto con otros medicamentos para la prevención y tratamiento de las enfermedades causadas por microorganismos del complejo *Mycobacterium avium* (CMA). También se emplea con otros productos para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH tratados con ciertos antirretrovirales y en algunos pacientes no infectados<sup>(74)</sup>.

La rifabutina también tiene actividad frente a *S. aureus*, *H. ducreyi* y *Chlamydia trachomatis*.

Los efectos adversos más comunes de la rifabutina son diarrea, fiebre, indigestión, pérdida de apetito, cefalea y dificultad para dormir. Menos comunes, pérdida de fuerza o de la energía<sup>(75)</sup>.

### Rifapentina

Es un análogo de la rifampicina de vida media prolongada, desarrollada en 1960 y que recientemente ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Tiene un espectro de actividad similar a la rifampicina, es activa frente a *M. tuberculosis*, pero las cepas resistentes a la rifampicina son también resistentes a la rifapentina.

La ventaja más importante de este preparado respecto a la rifampicina es su vida media prolongada, ya que solo requiere dos dosis semanales al inicio del tratamiento seguido de dosis única semanal.

### Bensoxazino-rifamicinas

Constituyen un grupo de derivados sintéticos para los cuales *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum* y *M. avium-intracelulare* exhiben concentraciones inhibitorias mínimas mucho más bajas que para rifampicina<sup>(76)</sup>.

### Rifaximina

Es una nueva molécula antibiótica bactericida, con amplio espectro de acción sobre bacterias grampositivas y gramnegativas, tanto aerobias como anaerobias.

Su absorción en el tracto gastrointestinal es casi nula, por lo que está indicado solo en infecciones del tracto gastrointestinal<sup>(77)</sup>.

## CLORANFENICOLES

El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro, aislado inicialmente del *Streptomyces venezuelae*, microorganismo aislado en 1947. Este antibiótico contiene una porción nitrobenzeno y es un derivado del ácido dicloroacético. Actualmente el cloranfenicol se produce sintéticamente.

El cloranfenicol, de gran utilidad en sus inicios, por sus efectos tóxicos, sobre todo la aplasia medular y el desarrollo de nuevos antimicrobianos de amplio espectro y menos tóxicos, han restringido su uso.

### Mecanismos de acción

Ejerce sus efectos mediante la unión irreversible a la subunidad ribosomal 50s, impidiendo la unión del aminoacil ARN de transferencia al receptor del ribosoma y por ende la síntesis de polipéptidos. El cloranfenicol también puede inhibir la síntesis proteica de las mitocondrias en las células de mamíferos.

### Farmacocinética

La absorción oral es rápida y completa, alcanzando concentraciones de 10 a 13 ug/mL en 2 a 3 horas después de la administración. Tiene una biodisponibilidad oral de 76 a 93%; la unión a las proteínas es del 50 al 60%; buena distribución



tisular, atraviesa la barrera hematoencefálica, la placenta y pasa a la leche materna. Alcanza niveles eficaces en líquidos pleural, sinovial, peritoneal y prostático; alcanza el humor vítreo y acuoso.

La principal vía de eliminación es el metabolismo hepático (90%) con formación de glucurónido inactivo. Se excreta por la orina por filtración y secreción.

### Espectro antibacteriano

Posee amplio espectro de actividad antimicrobiana contra gérmenes grampositivos, gramnegativos, anaerobios, clamidias, rickettsias, micoplasma y espiroquetas.

### Usos dermatológicos

No se usa en dermatología. Se ha reportado efectos benéficos en la gonococia, linfogranuloma venéreo y tripanosomiasis.

### Usos no dermatológicos

El cloranfenicol está indicado en la fiebre tifoidea, meningitis bacteriana en pacientes alérgicos a los betalactámicos, infecciones mixtas aerobios-anaerobios, gangrena gaseosa e infecciones oculares.

### Efectos adversos

El principal efecto adverso del cloranfenicol se manifiesta en la médula ósea, sea por acción tóxica manifestada por anemia, trombocitopenia, reticulopenia y leucopenia reversible dosis dependiente y otra por una respuesta idiosincrática caracterizada por anemia aplásica y en muchos casos pancitopenia irreversible y letal.

El síndrome gris descrito por el empleo de cloranfenicol se produce por una excesiva dosificación o niveles plasmáticos mayores a 40 µg/mL que inhiben el transporte mitocondrial de electrones en el hígado, miocardio y músculo esquelético. Este se manifiesta entre los dos a nueve días después del tratamiento y se caracteriza por vómitos, taquipnea, distensión abdominal y cianosis.

Otros efectos adversos son anemia hemolítica por deficiencia de la G6PDH; las neurológicas: neuropatía óptica y periférica; las gastrointestinales: náuseas, vómitos, sabor desagradable e irritación perineal; y las reacciones de hipersensibilidad.

### Interacciones

Inhibe de modo reversible a las enzimas del citocromo p450 cromosómico en el hígado y con ello prolonga la vida media de los medicamentos que son metabolizados por dicho sistema, como el dicumarol, fenilhidantoína, clorpromacina y tolbutamida.

## ÁCIDO FUSÍDICO

La sal sódica del ácido fusídico es un antibiótico de estructura esteroidea, relacionado desde el punto de vista químico con la cefalosporina P. Su espectro antimicrobiano está restringido a gérmenes grampositivos. Se encuentra en el mercado desde 1963, pero recientemente ha sido modificada su forma farmacéutica, debido a la eficacia demostrada por la forma tópica<sup>(15)</sup>.

### Mecanismo de acción

Es un antibiótico bactericida *in vitro* que interfiere la síntesis proteica bacteriana provocando la ruptura de su pared celular.

### Farmacocinética

Puede ser utilizado por vía oral en la forma de sal de sodio. Absorción intestinal rápida, se distribuye bien por todo el organismo alcanzando concentraciones elevadas incluso en tejidos poco vascularizados: macrófagos, líquido sinovial, humor acuoso, abscesos y próstata. Su metabolismo es fundamentalmente hepático, por lo que debe ajustarse la dosis en casos de insuficiencia hepática grave.

### Espectro de actividad

Tiene un espectro de actividad limitado, abarcando agentes infecciosos que habitualmente afectan la piel: estafilococos, estreptococos, propionibacterium, corynebacterium y clostridium.

### Aplicaciones dermatológicas

Es una buena alternativa para el tratamiento de las infecciones cutáneas causadas por *S. aureus* resistente a la meticilina y *S. epidermidis*. Ofrece la ventaja sobre otros antibióticos (penicilina, ampicilina y cefalosporinas) de conservar su actividad antimicrobiana en presencia de pus, escaras y costras. Ha mostrado eficacia en la foliculitis decalvante del cuero cabelludo. Las indicaciones terapéuticas son las infecciones de la piel y los tejidos blandos. Tabla 10.

La posología es de 250 mg, cada 12 horas, en infecciones leves y de 500 mg, cada 12 horas, en las graves. En caso de infecciones generalizadas por gérmenes sensibles puede utilizarse a la dosis de 500 mg, cada 6 horas, sin que se presente toxicidad.

Debido a su actividad antibacteriana frente a los estafilococos, incluidos los meticillinorresistentes, es una buena alternativa frente a la cloxacilina y la dicloxaciclina con una posología más cómoda<sup>(15)</sup>.

### Efectos adversos

Es un fármaco seguro con escasos efectos secundario. Debe evitarse su uso durante el embarazo y lactancia.



## METRONIDAZOL

El metronidazol es un compuesto 5-nitroimidazol introducido en el año 1959 como un agente antiparasitario para el tratamiento de tricomonas, giardia y entamoeba. Además de ser útil en algunas infecciones parasitarias, es un antibiótico con gran actividad bactericida frente a un gran número de bacterias anaerobias y algunas microaerófilas<sup>(1,78-80)</sup>.

### Clasificación

Además del metronidazol se han desarrollado otros 5-nitroimidazólicos de características farmacocinéticas y antimicrobianas similares. El tinidazol y el ornidazol son los más conocidos aunque existen otros menos usados como el nimorazol, carnidazol o el secnidazol, y algunos de uso veterinario como dimetridazol, ipronidazol y ronidazol. Todos son derivados heterocíclicos con un núcleo de cinco átomos y un radical NO<sub>2</sub><sup>(1)</sup>.

### Mecanismo de acción

El metronidazol ejerce su acción antibacteriana y antiparasitaria por desestructuración del ADN. Al ingresar a la célula mediante difusión pasiva es químicamente reducido por proteínas del metabolismo anaerobio, exclusivas de algunos parásitos y de bacterias anaerobias y algunas microaerófilas. El metronidazol reducido produce pérdida de la estructura helicoidal del ADN, ruptura de la cadena e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y muerte celular, generando compuestos tóxicos para la célula<sup>(1)</sup>.

El principal mecanismo de resistencia es por alteración de las enzimas implicadas en la activación intracelular del fármaco, necesaria para la producción de sus metabolitos activos<sup>(81,82)</sup>.

### Farmacocinética

Metronidazol, ornidazol y tinidazol tienen propiedades farmacocinéticas similares. Se absorben rápidamente y muy bien por vía oral, su biodisponibilidad es superior al 90%, con excelente penetración a los tejidos. Las concentraciones máximas se observan entre 1 y 2 horas después de su administración. Los alimentos pueden retrasar su absorción, pero no la disminuyen. La vida media es de 6 a 12 horas<sup>(1,79)</sup>.

El metronidazol se distribuye ampliamente y alcanza todos los tejidos y líquidos por vía oral e intravenosa: saliva, bilis, huesos, hígado, pulmón, líquido peritoneal, semen y secreciones vaginales. Se une escasamente a las proteínas, menos del 20%. Atraviesa la placenta, la barrera hematoencefálica y se excreta en la leche materna. No se recomienda en madres gestantes. El metabolismo ocurre en el hígado con metabolitos activos principalmente el 2-hidroximetil metronidazol, que tiene cierta actividad antibacteriana y antiparasitaria. La eliminación es 60-80% a través de la vía renal y 6-15% por las heces<sup>(1,79)</sup>.

**Tabla 10.** Aplicaciones dermatológicas del ácido fusídico (fusidato sódico)

- Impétigo
- Infecciones estafilocócicas meticilinoresistentes:
  - Foliculitis
  - Furunculosis
  - Ántrax
- Foliculitis decalvante
- Paroniquia aguda (estafilococo aureus)
- Infecciones de tejidos blandos
- Abscesos
- Infecciones de heridas quirúrgicas

### Espectro de actividad

Su espectro de actividad está limitado a protozoarios, bacterias anaerobias y algunas microaerófilas. Entre los anaerobios incluye: *Bacteroides* entre ellos, el *B. fragilis*, *Fusobacterium sp.*, *Veillonella sp.*, *Clostridium sp.* (*C. difficile* y *C. perfringens*). Entre las microaerófilas es muy activa frente a *Gardnerella vaginalis* y *H. pylori*. Los parásitos incluye: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *T. vaginalis* y *Balantidium coli*<sup>(1,79,83)</sup>.

### Indicaciones

El metronidazol es eficaz en el tratamiento de la mayoría de infecciones por anaerobios. Es útil en combinación con aminoglucósidos en el tratamiento de las infecciones polimicrobianas de tejidos blandos e infecciones mixtas aerobias-anaerobias intraabdominales y pélvicas, en el tratamiento de abscesos cerebrales y endocarditis. Es de elección en el tratamiento de la colitis postantibiótica por *C. difficile*. Es uno de los antibióticos más activos en infecciones por *H. pylori*. Es de elección en la vaginosis por *G. vaginalis* y en la tricomoniasis. Está indicado en la giardiasis, amebiasis invasiva e intestinal.

En dermatología y venereología su uso está restringido a: infecciones polimicrobianas de tejidos blandos o abscesos por anaerobios estrictos, acné, rosácea, dermatitis perioral, vaginosis bacteriana y vaginitis por tricomonas

La dosis habitual de metronidazol es de 500 mg, cada 12 horas, sea vía oral o intravenosa. En niños, la dosis va de 15 a 50 mg/kg/día, oral o intravenosa, sin superar los 750 mg/día<sup>(1,15,42)</sup>.

### Efectos adversos

El metronidazol es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes son las náuseas y diarrea. Algunos menos frecuentes son los mareos, dolor de cabeza, pérdida de apetito, vómitos, dolor abdominal o calambres, cam-



bios en la sensación del gusto, estreñimiento, sequedad bucal, glositis, estomatitis, pigmentación oscura de la orina. Puede producir reacciones tipo disulfirán cuando se administra a pacientes que ingieren alcohol.

### Interacciones

El metronidazol inhibe el metabolismo y aumenta los niveles de la warfarina, fenitoína, carbamazepina y ciclosporina. Aumenta la toxicidad de litio, fluoruracilo y cloroquina. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos.

Se ha reportado mutagenicidad, tumorigenicidad y carcinogénesis potencial en animales; aunque no en humanos. No se debe usar en el primer trimestre del embarazo, ni a altas dosis y tiempo prolongado.

## NUEVOS ANTIBIÓTICOS

Existe un alarmante incremento en la incidencia de infecciones por grampositivos, incluyendo aquellas causadas por bacterias resistentes tales como *S. aureus* meticilinorresistente y neumococo drogorresistente. Se ha reportado que la vancomicina, utilizada como última arma de defensa contra bacterias grampositivas multidrogorresistentes, presenta ahora cierto grado de resistencia; incluyendo además al enterococo vancomicinorresistente. Recientemente se han aislado cepas de estafilococo aureus y estreptococo piogenes resistentes a la vancomicina, que son a menudo las causantes de las infecciones de la piel y tejidos blandos, que van desde las piodermias no complicadas (abscesos simples, lesiones impetiginosas, furúnculo y celulitis) a infecciones complicadas que toman tejidos profundos o que requieren tratamiento quirúrgico (úlceras infectadas, quemaduras, abscesos mayores y estados mórbidos subyacentes que complican la respuesta del tratamiento<sup>(84,85)</sup>.

No obstante, en estos últimos tiempos están apareciendo nuevas familias de antimicrobianos y nuevas moléculas de otras ya existentes, los cuales constituyen nuevas opciones en el tratamiento de las infecciones bacterianas multirresistentes. Dentro de ellas se incluyen:

### LINEZOLIDA

La linezolidona es una oxazolidona que no presenta resistencia cruzada con otros antimicrobianos, efectiva en neumonías nosocomiales, infecciones por *Enterococcus faecium* vancomicinorresistente e infecciones de la piel debidas a estafilococos y estreptococos<sup>(84,85)</sup>.

### Mecanismo de acción

Actúa inhibiendo la síntesis proteica en la fase inicial de traslación. Se une a la porción 23s de la subunidad ribosomal 50s, previniendo la formación del complejo de iniciación. Inhibe la monoaminoxidasa.

### Farmacocinética

Tiene buena absorción por vía oral, la biodisponibilidad oral es del 100%, los alimentos disminuyen ligeramente el tiempo de absorción, pero no la cantidad absorbida. Unión a las proteínas: 31%. Tiempo de vida media: 5 a 7 horas. No es afectado por el citocromo p450. Se elimina por vía renal.

### Espectro de actividad

Es efectiva frente a muchos microorganismos grampositivos resistentes (estafilococo, estreptococo y enterococo resistentes). Es bacteriostático frente a la mayoría de gérmenes susceptibles y bactericida contra *C. perfringens*, *B. fragilis* y algunas cepas de *S. pneumoniae*. Tiene cobertura antibiótica contra grampositivos, anaerobios gramnegativos y algunas micobacterias. Moderada actividad contra *H. influenzae* y *Moraxella catharralis*<sup>(86-88)</sup>.

### Indicaciones clínicas

Aprobado por la FDA en el manejo de las infecciones por grampositivos; neumonías nosocomiales o adquiridas en la comunidad; infecciones complicadas y no complicadas de la piel. Tan efectiva como la vancomicina en las infecciones por estafilococo meticilinorresistente.

La dosis en infecciones no complicadas es de 400 mg, cada 12 horas, por 10 a 14 días, VO, y en las infecciones complicadas, 600 mg, cada 24 horas, en infusión IV.

### Efectos adversos

Generalmente bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes son: diarreas, cefalea y náuseas. Puede dar colitis pseudomembranosa por *C. difficile*. Como es un inhibidor reversible, no selectivo de la aminoxidasa, puede interactuar con agentes serotoninérgicos y adrenérgicos. Aproximadamente 2% desarrollan trombocitopenia dependiendo del tiempo de duración del tratamiento.

## QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA

La quinupristina-dalfopristina es una estreptogramina, una combinación de dos derivados pristinamicínicos semisintéticos que actúan sinérgicamente.

### Mecanismo de acción

Ingresa a la célula por difusión y se une a diferentes sitios de la subunidad ribosomal 50s, provocando la inhibición irreversible de la síntesis proteica bacteriana.

### Farmacocinética

Se distribuye ampliamente en el organismo, es rápidamente depurado de la sangre. Se elimina por la bilis a las heces. La depuración está ligeramente disminuida en la IRC. Quinupristina tiene una vida media de una hora y dalfopristina, de 30 minutos.





## Espectro de actividad

Tiene amplio espectro para bacterias grampositivas, incluyendo meticilinorresistentes, vancomicina resistentes o multidrogorresistentes. Es bactericida contra estafilococo meticilinorresistente y *S. pneumoniae* y bacteriostático contra *E. faecalis*. Tiene sinergismo con la rifampicina contra estafilococo meticilinorresistente y con la doxiciclina contra *E. faecalis* vancomycinorresistente<sup>(89,90)</sup>.

## Indicaciones clínicas<sup>(84)</sup>

Aprobado por la FDA para infecciones serias asociadas a bacteriemia por VREF; infecciones complicadas de la piel por MRSA. Efecto similar a vancomicina, oxacilina o cefazolina. Efectiva como la vancomicina en la neumonía nosocomial.

Dosis

- Infecciones complicadas de la piel: 7,5 mg/kg/d, IV, no menos de 7 días.
- Pacientes bacteriémicos: Administrar hasta cada 8 horas
- Ajustar en la insuficiencia hepática a 5 mg/kg/día.
- No se requiere ajusta la dosis en la insuficiencia renal.

## Efectos adversos

Los efectos adversos venosos de la administración intravenosa de la droga son los más frecuentes: inflamación y dolor durante la administración. Edema, hemorragia, hipersensibilidad y tromboflebitis.

Además, se pueden presentar mialgias o artralgiás moderadas. Incremento de las transaminasas hepáticas y de la bilirrubina son los hallazgos de laboratorio más comunes<sup>(84)</sup>.

## Interacciones

No administrar conjuntamente con drogas que se metabolizan a través del sistema CYP 3A4: algunos anti-VIH, benzodiazepinas, inmunosupresores, corticoides y bloqueadores del canal del calcio. Tener precaución con drogas que aumenta el intervalo Q-T.

## DAPTOMICINA

La daptomicina es un antibiótico lipopéptido, con espectro similar a la vancomicina, activa contra bacterias grampositivas MRSA y VRE<sup>(84,91)</sup>.

## Mecanismo de acción

Inhibe la síntesis de la pared bacteriana, pero actúa en un lugar diferente a la vancomicina. Interfiere con el transporte de la membrana celular y tiene una actividad bactericida más rápida. Otro mecanismo propuesto es la inhibición de la síntesis del ácido lipoteicoico.

## Farmacocinética

Su vida media es aproximadamente de 8 horas; se une a las proteínas en el 94%. su eliminación es renal y no requiere ajustar la dosis en la insuficiencia renal.

## Actividad in vitro

Es bactericida para microorganismos grampositivos. La daptomicina más vancomicina eliminan el 99,9% de MRSA en 8 horas, igual VRE.

Tiene interacciones sinérgicas con: aminoglucósidos contra enterococo.

## Indicaciones clínicas

Manejo de infecciones de la piel complicadas por grampositivos, incluyendo MRSA y estafilococo aureus meticilinosensible. Su uso requiere tratamientos más cortos que la terapia clásica. Ha sido aprobada por la FDA.

La dosis es de 4 mg/kg, IV, 1 vez por día, por 7 a 14 días. Si la depuración de creatinina es menor de 30 mL/min se administrará 4 mg/kg, cada 48 horas.

## Efectos adversos

Es bien tolerada. Causa cefalea y constipación en el 4%; debilidad y mialgias transitorias. Monitorizar.

## NUEVOS GLICOPÉPTIDOS

Son glicopéptidos semisintéticos de la clase de la vancomicina que inhiben la formación de la pared celular; más específicamente inhiben la biosíntesis del peptidoglicano de la pared celular bacteriana<sup>(84)</sup>.

La oritavamicina es bactericida a diferencia de la vancomicina. Tiene actividad sobre enterococos, estafilococo MRSA y *Streptococcus pneumoniae*. Aún no ha sido aprobado por la FDA. Es usada en infecciones complicadas de la piel, a dosis de 1,5 a 3,0 mg/kg, IV, cada 24 horas, por 3 a 7 días.

La dalbavancina es bactericida *in vitro* contra patógenos grampositivos. Tiene actividad bactericida contra el estafilococo porque inhibe el peptidoglicano de la pared celular. Es usada en infecciones complicadas de la piel, a dosis de 500 a 1000 mg, IV, cada semana. No tiene aprobación de la FDA.

## CETÓLIDOS: TELITROMICINA

Derivado semisintético del macrólido eritromicina A, que actúa inhibiendo la síntesis proteica a nivel ribosomal, específicamente bloqueando la elongación proteica por inhibición de la peptidiltransferasa. Utilizados por vía oral con buena biodisponibilidad y con excelente efectividad frente a neumococos incluyendo penicilinorresistentes, macrólido-resistentes y multiresistente, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, clamidias, legionelas, micoplasma y anaerobios, excepto *B. fragilis*.



Recientemente aprobado por la FDA para uso en la neumonía de la comunidad, enfermedad obstructiva crónica y en sinusitis.

Por su excelente penetración intracelular son efectivos en la sepsis causadas por germen intracelulares (clamidias, legionarias y micoplasmas). Dosis recomendada: 800 mg, en monodosis diaria, de 5 a 10 días<sup>(85)</sup>.

## EVERNINOMICINAS: ZIRACINA

Antibiótico oligosacárido parenteral obtenido de la *Micromonospora carbonacea*, de mecanismo de acción desconocida. Presenta excelente actividad frente a cocos grampositivos, incluyendo cepas de neumococo penicilinorresistentes, estafilococo meticilinorresistentes y enterococo vancomicinorresistentes. Por su buena penetración intracelular, muestra una potente acción contra legionelas, clamidias y micoplasma. Su fase de investigación está suspendida<sup>(85)</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez-Trallero L, Iglesias L. Tetraciclinas, sulfamidias y metronidazol. *Enf. Infecc Microbiol Clin* 2003;21:520-9.
2. Cué M, Morejón M. Antibióticos de acción sistémica. Parte III. Sulfonamidas y tetraciclinas. *Rev Cub Med Gen Integr* 1999;15:156-67.
3. Franfe EL, Neu HC. Tetracyclines. *Med Clin N Am* 1987;3:1221-36.
4. Klein NC, Cunha BA. Tetracyclines. *Med Clin N Am* 1995;79:780-801
5. Smilack JD. The tetracyclines. *Mayo Clin Proc* 1999;74:727-9
6. Smilack JD, Wilson VVR, Cockerill III FR. Tetracyclines, chloranphenicol, erythromycin, clindamycin and metronidazole. *Mayo Clin Proc* 1991;66:1270-80.
7. Rodríguez MA, Gonzales-Piñera JG, Barreto J, et al. Tetraciclinas. *Acta Med* 1998;8:75-9.
8. Tsankov N, Broshtilova V, Kazandjieva J. Tetracyclines in dermatology. *Clin Dermatol* 2003;21:33-9.
9. Epstein ME, Amodio-Groton M, Sadick NS. Antimicrobial agents for the dermatologist. II. Macrolides, fluoroquinolones, rifamicicins, tetracyclines, trimethoprim-sulfamethoxazole, and clindamycin. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:365-81
10. Neuvonen PJ, Gothoni G, Hackman R, et al. Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man. *B Med J* 1970;4:532-4.
11. Ericsson CD, Feldman S, Pickering LK, et al. Influence of subsalicylate bismuth on absorption of doxycycline. *JAMA* 1982;247:2266-7.
12. Morejón M, Salup R, Cué M. Actualización en tetraciclinas. *Rev Cub Farm* 2003;37(3):1-1
13. Chopra I. Glycylcyclines: third generation antibiotic. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1(5):464-9.
14. Cunha BA. Antibiotic resistant. *Clin Med N Am* 2000;86:351-60.
15. Rivera M. Antibioterapia sistémica en dermatología. *Piel* 1999;14:428-35.
16. Cohen E, Cordero A. Acné: nuevas tendencias. *Arch Argent Dermatol* 2003;53: 107-17.
17. Harrison PV: A comparison of doxycycline and minocycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1988;13:242-4
18. Cunliffe WJ, Grosshans E, Belaich S, et al: a comparison of the efficacy and safety of lymeciclina and minocycline in patients with moderately severe acne vulgaris. *B J Dermatol* 1998;8:161-6.
19. Sneddon IB: A clinical trial of tetracycline in rosácea. *B J Dermatol* 1966;78:649-52.
20. Saihan EM, Burton JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosácea. *B J Dermatol* 1980;102:443-5.
21. Stone DU, Chadosh J. Tetraciclina oral para tratar la rosácea ocular. *Córnea* 2004;23:106-9.
22. Frucht-Pery J, Chayet AS, Feldman St, et al. The effect of doxycycline on ocular rosácea. *Am J Ophthalmol* 1989;107:434-5.
23. Wilkin JK, De Witt S. Treatment of rosácea topical clindamycin versus oral tetracycline. *Int J Dermatol* 1993;32:65-7.
24. Rebora A. The red face rosácea. *Clin Dermatol* 1993;11:225-34.
25. Martin RR, Warr GA, Couch RB, et al. Effect of tetracycline on leukotaxis. *J Infect dis* 1974;129:110-16.
26. Thomas I, Khorenians, Arbetsfeld DM. Treatment of generalized bullous pemphigoid with oral tetracycline. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:74-7.
27. Chaffins ML, Collison D, Fiveson DP. Treatment of penphigus and linear IgA dermatosis with nicotinamide and tetracycline review of 13 cases. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:98-100.
28. Berk MA, Lorniez AL. The treatment of bullous penphigoid with tetracycline and nicotinamide: a preliminary report. *Arch Dermatol* 1986;122:670-4.
29. Zemsav A, Neldner KH. Successfull treatment of dermatitis herpetiformis with tetracycline and nicotinamide in a patient unable to tolerate dapson. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:505-6.
30. Lynch WS, Bergfekld WF. Pyoderma gangrenosum responsive to minocycline hydrochloride. *Cutis* 1978;21:535-8.
31. Piampongsant T. Tetracycline for the treatment of pityriasis lichenoides. *B J Dermatol* 1974;91:319-22.
32. Puvis JJ, Edwards MS. Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. *Ped Infect Dis J* 2000;19:871-4.
33. Buckingham SC. Rocky Mountain spotted fever: a review for the pediatrician. *Ped Ann* 2002;31:163-8.
34. Pradines B, Spiegel A, Rogier C, et al. Antibiotics for prophylaxis of *Plasmodium falciparum* infections. In vitro activity of doxycycline against Senegalense isolates *Am J Trop Med Hyg* 2000;62:82-5.
35. Passier A, Smits-Van Herwaarden A, Puijjenbroek E. Photo-onycholysis associated with the use of doxycycline. *BMJ* 2004; 329: 265.
36. Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin N Am* 2001; 85:149-85.
37. Arista HA. 'Uso y abuso de antibióticos'. Hospital General de México S.S. Unidad de Pediatría. <http://www.perinat.or-ar/ATB.html>.
38. Lincomicina (clindamicina y lincomicina). <http://www.javeriana.edu.co/fisiologia/fw/c741.htm>.
39. Lincomicina hidroclicloridrato. <http://www.hsmq.cl/farmacia/farm023.htm>.
40. Cué M, Morejón M. Antibacterianos de acción sistémica. Parte II. Otros grupos de antibióticos. *Rev Cub Med Gen Integr* 1998;14:362-73.
41. Burns JL. Mecanismos de resistencia bacteriana. *Ped Clin N Am* 1995;5:463-72.
42. Ramos JM, Belinchón I. Avances de la Antibiototerapia en Dermatología. *Piel* 1995;10:489-99.
43. Alvarado JC. Quinolonas. En *Antibióticos y Quimioterápicos*. Ed. AMP. Lima. 1999:240-69.
44. Morejón M, Salup R. Actualización en Quinolonas. *Rev Electrón Biomed/ Electrón J Biomed* 2003;1:170-8.
45. Azparren A. Fluoroquinolonas. En: *Boletín de información Farmacoterapéutica de Navarra*. 1997;5:1-13.
46. Cordiés L, Machado LA, Hamilton ML. Quinolonas y terapia antimicrobiana. *Act Med* 1998;8:58-65.
47. King DE. New clasificaciones and update on the quinolone antibiotics. *Am Farm Physician* 2000;61:2741-8.
48. Oliphant CM. Quinolonas: An comprehensive review. *Am Farm Physician* 2002;65:455-4.
49. O'Donell JA. Fluoroquinolonas. *Infect Dis Clin N Am* 2000;14:489-513.
50. Alos JL. Quinolonas. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2003;21:261-8.
51. Neu HC. Quinolonas: Nuevos antimicrobianos con amplias posibilidades de uso. *Clin Med N Am* 1988; 3:663- 78.
52. Appelbaum PC. Quinolone activity against anaerobios. *Drug* 1999;58 Suppl 2: 60-64.
53. Giamorellou-Bourboulis EJ. Sitaflouxacin and trovafloxacin postantibiotic effect and in vitro interactions with rifampin or methicillin.resistant staphylococcus aureus. *Diagn Microbiol Infec* 1999;34:301-7.
54. Klein NC. New uses of older antibiotics. *Med Clin N Am* 2001;85:125-32.
55. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991;324:384-94.



56. Hooper DC. New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance. *Clin Infect Dis* 2000;30:243-54.
57. Sáenz EMA, 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.
58. Ji B, Perani E, Petinom C, et al. Clinical trial of Ofloxacin alone and combination with dapsone plus clofazimine for treatment of lepromatous leprosy. *Antimicrob Agents Chemoth* 1994;38:662-7.
59. FDA. Trovan. <http://www.fda.gov/cder/news/trovan/default.htm>.
60. e-farmacos.trovafloxacin. [http://www.essentialdrugs.org/efarmacos/archive/200106/msg\\_00034.php](http://www.essentialdrugs.org/efarmacos/archive/200106/msg_00034.php).
61. Langtry HD. Levofloxacin and sparfloxacin. New quinolone antibiotics. *Ann Pharmacother* 1998;32:320-36.
62. AventisPharma. Levofloxacin. <http://www.farmaciasahumada.cl/stores/fasa/html/MFT/PRODUCTO/P3841.HTM>.
63. AventisPharma Ecuador. TAVANIC. <http://aventispharma.com.ec/tavanic.htm>.
64. Boletín terapéutico Andaluz. Nuevas fluoroquinolonas. 1999;15 (2).
65. National Prescribing Centre. Levofloxacin - two new quinolone antibiotics. *MeReC Bulletin* 1998;9:29-32
66. Chodosh S. Clinical efficacy and tolerability of grepafloxacin in lower respiratory tract infection. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:S25-S31.
67. Perry CM, Balfour JAB, Lamb HM. Gatifloxacin. *Drug* 1999;58:683-96.
68. Alcalá L, Cercenado E, García-Garrote T, et al. In vitro activity of the new quinolone moxifloxacin (Bay 12-8039) against resistant Gram-positive clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33:27-31.
69. Barman Balfour JA, Wiserman LR. Moxifloxacin. *Drugs* 1999;57:363-73.
70. Parra-Salgado J, Torres-Martínez MB. Desarrollo histórico y estado actual de las sulfonamidas. *Laborat-acta* 2002;14:85-92.
71. Torres ME. Rifampicina. <http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/atbfa/rifa/rifa.html>.
72. Vademécum. Rifampicina. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma04/r016.htm>.
73. Diccionario de especialidades médicas. Rimactan. México Ed. 49. 2003.
74. AIDSinfo. Rifabutina. <http://aidsinfo.nih.gov>.2004
75. Enciclopedia de medicamentos. Rifabutina(oral). [http://www.salud.com/s/medicamentos\\_interna\\_idc\\_2383\\_id\\_cat\\_108\\_1\\_R.html](http://www.salud.com/s/medicamentos_interna_idc_2383_id_cat_108_1_R.html).
76. <http://www.infeto.edu.uy/terapeutica/atbfa/rifa/11.html>.
77. Diccionario de especialidades farmacéuticas. Flenorm (Rifaximina). México. Ed. 49. 2003.
78. Kasten MJ. Clindamycin, metronidazole and chloramphenicol. *Mayo Clin Proc* 1999;74:825.
79. Black MJ, Ellsworth A. Practical overview of antibiotics for family physicians. *Clin Farm Pract* 2004;6:265-289
80. Morejón M, Salup R, Cue M. Nuevos antimicrobianos. *Rev Cub Farm* 2003;37(2):0-0
81. Land KM, Jonson PJ. Molecular basis of metronidazole resistance in pathogenic bacteria and protozoa. *Drug resist. Update*. 1999;289-94.
82. Upcroft P, Upcroft JA. Drugs targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:150-64.
83. Reborá A. The management of rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:489.
84. Schweiger ES, Weinberg JM. Novel antibacterial agents for skin and skin structure infections. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:331-40.
85. Morejón M, Salup R, Cué M. Nuevos antimicrobianos. *Rev Cub Farm* 2003;37(2): 0-0
86. Awnt PW. Linezolid: Its role in the treatment of gram positive drug resistant bacterial infection. *Am Farm Physician* 2002;65:663-70.
87. Clemett D. Linezolid. *Drugs* 2002;59:815-27.
88. Hoelman DB, Lim G, et al. Antipneumococcal and antistaphylococcal activities of ranbezolid (RBX 7644), a new oxisolidinone, compared to those of other agents. *Antimicrob Agent Chem* 2002;47:1148-50.
89. Bryson HM, Spencer CM. Quinupristin-dalfopristin: antibacterial activity, pharmacokinetic profile, therapeutic trials, tolerability and current status-*Drugs* 1996;52:406-15.
90. Lamb HM, Figgitt DP, Faulds D. Quinupristin/dalfopristin: A review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* 1999;59:1061-97.
91. Wesson KM, Lerner DS, Silverberg NB, et al. Linezolid, quinupristin/dalfopristin, and daptomicin in dermatology. *Clin Dermatol* 2003;21:64-70