

Libros de **Cátedra**

# Antibióticos

Clasificación, estructura, mecanismos  
de acción y resistencia

Horacio Angel Lopardo (coordinador)

FACULTAD DE  
CIENCIAS EXACTAS

**e**  
exactas

  
EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA

# ANTIBIÓTICOS

CLASIFICACIÓN, ESTRUCTURA, MECANISMOS DE ACCIÓN  
Y RESISTENCIA

Horacio Angel Lopardo  
(coordinador)

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA

  
EDITORIAL DE LA UNLP

*A la memoria de la Prof. Dra. Carmen Lopreto, compañera con la que compartimos el dictado de Microbiología Clínica y que estuvo permanentemente comprometida con ese viejo, pero siempre vigente, concepto reformista: la autoridad en un hogar de estudiantes no se ejercita mandando, sino sugiriendo y amando, es decir, enseñando.*

# Agradecimientos

**A la Universidad Nacional de La Plata** por disponer de este medio para facilitar la formación de nuevos profesionales

**A la Facultad de Ciencias Exactas** por habernos permitido formarnos en nuestra disciplina y por recibirnos posteriormente como docentes

**A nuestros alumnos y exalumnos**

**A María Celeste Viegas Caetano** por su desinteresada contribución en la realización de muchas de las ilustraciones de este libro

**A Ana Manasanch, de EDULP,** quien nos guió en este proceso editorial

*Hemos organizado este texto de manera que los alumnos que cursen Microbiología Clínica puedan entender los conceptos básicos referentes a los antibióticos a través de los resúmenes y ampliarlos o esclarecerlos con el resto de cada capítulo. También resultará de utilidad para los alumnos que cursen Microbiología Avanzada o para bioquímicos que quieran adquirir o recordar conocimientos sobre la estructura, clasificación, mecanismos de acción y resistencia a los antibióticos.*

# Índice

Introducción	10
--------------	----

## PRIMERA PARTE

### Inhibidores de la síntesis de la pared celular: beta-lactámicos

#### Capítulo 1

Penicilinas	12
-------------	----

*Laura O. Vigliarolo*

#### Capítulo 2

Cefalosporinas	21
----------------	----

*Laura O. Vigliarolo*

#### Capítulo 3

Monobactames	28
--------------	----

*Laura O. Vigliarolo*

#### Capítulo 4

Carbapenemes	31
--------------	----

*Paola M. Di Pinto*

#### Capítulo 5

Inhibidores de las beta-lactamasas	39
------------------------------------	----

*Paola M. Di Pinto*

## SEGUNDA PARTE

### Otros inhibidores de la síntesis de la pared celular

#### Capítulo 6

Glucopéptidos	50
---------------	----

*Mariana C. Suárez*

## **Capítulo 7**

Fosfomicina \_\_\_\_\_ 55

*Horacio A. Lopardo*

## **TERCERA PARTE**

### **Antibióticos que alteran las membranas celulares**

## **Capítulo 8**

Polimixinas \_\_\_\_\_ 62

*José A. Viegas Caetano*

## **Capítulo 9**

Lipopéptidos \_\_\_\_\_ 70

*Mariana C. Suárez*

## **CUARTA PARTE**

### **Inhibidores de la biosíntesis de proteínas**

## **Capítulo 10**

Introducción \_\_\_\_\_ 75

*Horacio A. Lopardo*

## **Capítulo 11**

Tetraciclinas \_\_\_\_\_ 81

*Horacio A. Lopardo*

## **Capítulo 12**

Anfenicoles \_\_\_\_\_ 87

*Horacio A. Lopardo*

## **Capítulo 13**

Aminoglucósidos y aminociclitolos \_\_\_\_\_ 93

*Horacio A. Lopardo*

**Capítulo 14**

Oxazolidinonas \_\_\_\_\_ 105

*Horacio A. Lopardo***Capítulo 15**

Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas \_\_\_\_\_ 111

*Horacio A. Lopardo***Capítulo 16**

Ácido fusídico \_\_\_\_\_ 130

*Horacio A. Lopardo***Capítulo 17**

Mupirocina \_\_\_\_\_ 135

*Horacio A. Lopardo***QUINTA PARTE****Antibióticos que alteran la estructura o el metabolismo de los ácidos nucleicos****Capítulo 18**

Rifamicinas \_\_\_\_\_ 140

*Horacio A. Lopardo***Capítulo 19**

Quinolonas \_\_\_\_\_ 145

*José A. Viegas Caetano***Capítulo 20**

Nitroimidazoles \_\_\_\_\_ 154

*Horacio A. Lopardo***Capítulo 21**

Nitrofuranos \_\_\_\_\_ 158

*Horacio A. Lopardo*



## **SEXTA PARTE**

### **Inhibidores de la síntesis del folato**

#### **Capítulo 22**

Sulfamidas \_\_\_\_\_ 165

*Horacio A. Lopardo*

#### **Capítulo 23**

Trimetoprima y trimetoprima-sulfametoxazol \_\_\_\_\_ 170

*Horacio A. Lopardo*

## **SÉPTIMA PARTE**

### **Drogas antituberculosas**

#### **Capítulo 24**

Introducción \_\_\_\_\_ 179

*Horacio A. Lopardo*

#### **Capítulo 25**

Isoniacida \_\_\_\_\_ 180

*Horacio A. Lopardo*

#### **Capítulo 26**

Etambutol \_\_\_\_\_ 184

*Horacio A. Lopardo*

#### **Capítulo 27**

Pirazinamida \_\_\_\_\_ 187

*Horacio A. Lopardo*

**Los autores** \_\_\_\_\_ 189

# Introducción

El término “antimicrobiano” define a los productos capaces de inhibir (bacteriostáticos, fungistáticos, etc.) o matar (bactericidas, fungicidas, etc.) a cualquier tipo de microorganismo, lógicamente con espectros diferentes según la droga que se trate.

La palabra “antibiótico”, si bien sería un sinónimo de antimicrobiano, se reserva para designar a los antibacterianos, ya sea compuestos naturales, sintéticos o semisintéticos. Algunos autores hacen una distinción entre ellos y denominan “agentes quimioterápicos” a los sintéticos, pero nosotros preferimos utilizar ese término para designar a las drogas anticancerosas.

Los antibióticos se pueden administrar por vía oral, endovenosa, intramuscular, inhalatoria o tópica. En este último caso suelen confundirse con los antisépticos, aunque éstos solo se aplican sobre la superficie corporal, mientras que los antibióticos presentan alguna de las otras opciones. Es así que definimos a los antisépticos como los productos que solo se utilizan para matar o inhibir el crecimiento de bacterias u otros microorganismos presentes en las superficies corporales. Se utilizan para el lavado de manos, la desinfección prequirúrgica, etc.

Los desinfectantes, por su parte, por ser más tóxicos, se utilizan sobre superficies inanimadas. Sin embargo hay algunos productos que pueden emplearse tanto en superficies corporales como inanimadas.

El tratamiento de los antisépticos y desinfectantes escapa a los alcances de este libro. Para mayores detalles sobre este tema sugerimos consultar la revisión de McDonnell y Russell de 1999. Tampoco se incluirán en este texto los antifúngicos, antivirales ni antiparasitarios. Solo mencionaremos aquellos que a la vez tengan actividad antibacteriana.

Los antibióticos fueron agrupados según su mecanismo de acción, excepto las drogas exclusivamente antituberculosas que se agruparon en un capítulo aparte.

## Referencias

McDonnell, G. y Russell A.D. (1999) *Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance*. Clin Microbiol Rev 12:147-79.

## **PRIMERA PARTE**

---

### **Inhibidores de la síntesis de la pared celular: beta-lactámicos**

# CAPÍTULO 1

## Penicilinas

*Laura O. Vigliarolo*

### Resumen

Las penicilinas forman parte de la gran familia de antibióticos beta-lactámicos. Son un conjunto de productos naturales y semisintéticos, derivados del ácido 6-aminopenicilánico. Actúan inhibiendo la última fase de la síntesis de la pared celular. Su mecanismo de acción consiste en unirse a proteínas que actúan en la biosíntesis de la pared celular como las transpeptidasas y carboxipeptidasas (PBP, del inglés *penicillin-binding proteins*).

Dado que su unión a la transpeptidasa ocurre por su similitud espacial con su sustrato habitual, el dímero D-alanil-D-alanina, su actividad depende de la integridad del anillo beta-lactámico. Son agentes bactericidas, porque además se unen a inhibidores de las autolisinas. Tienen actividad frente a un gran número de microorganismos gram positivos, gram negativos, treponemas y anaerobios. Presentan buena distribución en el organismo humano y baja toxicidad.

Las bacterias resisten la acción de los beta-lactámicos en general a través de cuatro mecanismos que incluso pueden coexistir y potenciarse:

- 1. Acción de beta-lactamasas.** Son enzimas que hidrolizan el anillo beta-lactámico, cambian la configuración espacial de la molécula y por lo tanto, ya no son sustratos reconocibles por la transpeptidasa.

- 2. Eflujo activo (sólo en gram negativos).** Se trata de bombas de expulsión de los antibióticos como para que no puedan acceder a su sitio de acción.

- 3. Modificación del sitio de acción.** El sitio de acción de los beta-lactámicos son las PBP. Si éstas sufren modificaciones, pierden afinidad por estos antibióticos.

- 4. Disminución de la permeabilidad (sólo en gram negativos).** Los beta-lactámicos acceden al sitio de acción a través de proteínas de la membrana externa de la pared celular de los gram negativos llamadas porinas. Si disminuye su número o el diámetro de los canales que permiten el paso de moléculas hidrofílicas, se dificulta la llegada de los antibióticos a su sitio de acción.

Las penicilinas en general son antibióticos bien tolerados y casi no presentan toxicidad.

## Introducción

Las penicilinas forman parte de la gran familia de antibióticos beta-lactámicos, junto con las cefalosporinas, los monobactames y los carbapenemes, los que se tratarán en los capítulos próximos.

Las penicilinas son un conjunto de productos naturales y semisintéticos derivados del ácido 6-amino penicilánico (Fig. 1). La primera de ellas, la penicilina G es un compuesto natural descubierto por Alexander Fleming en 1928, a partir de una cepa de *Penicillium notatum* que inhibía *in vitro* el crecimiento de los estafilococos. La aparición de microorganismos productores de beta-lactamasas, sobre todo *Staphylococcus aureus*, estimuló la búsqueda de compuestos resistentes a la hidrólisis por esas enzimas y ayudó a encontrar fármacos más activos, incluso frente a especies de bacterias gram negativas. Así aparecieron numerosas penicilinas semisintéticas, incluyendo la meticilina, activa frente a *S. aureus* productor de beta-lactamasas, la ampicilina, activa frente a determinados bacilos gram negativos y la carbenicilina, activa principalmente frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Desde entonces, se han desarrollado numerosos antibióticos con diferentes propiedades farmacológicas y antimicrobianas.

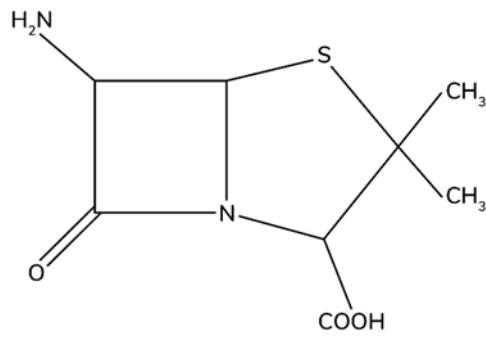
Las penicilinas son antibióticos bactericidas que interfieren en la última etapa de la síntesis de la pared celular, por unión a receptores enzimáticos situados en la cara externa de la membrana citoplasmática (PBP, del inglés *penicillin-binding proteins*). Dado que su unión a la transpeptidasa ocurre por su similitud espacial con su sustrato habitual, el dímero D-alanil-D-alanina, su actividad depende de la integridad del anillo beta-lactámico. Son agentes bactericidas, porque además se unen a inhibidores de las autolisinas. Por actuar inhibiendo la síntesis de la pared celular, lo que ocurre en la división bacteriana, es necesario que la bacteria se encuentre en fase de crecimiento para que el antibiótico sea efectivo.

Son activas contra un gran número de bacterias gram positivas y gram negativas. Presentan buena distribución y escasa toxicidad.

## Estructura y clasificación

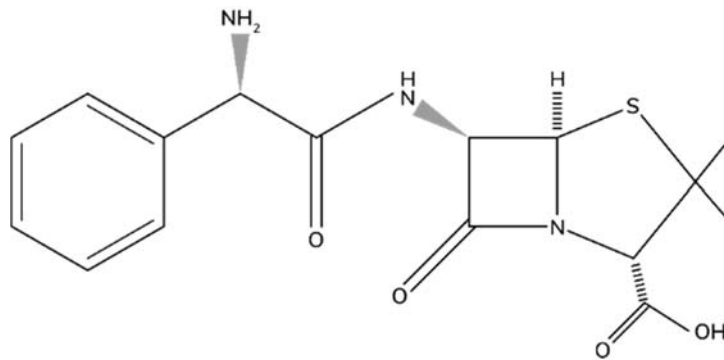
Todas las penicilinas tienen básicamente la estructura del ácido 6-amino penicilánico (Fig. 1) que tiene un anillo de tiazolina, con un grupo amino libre, unido a un anillo beta-lactámico. La cadena lateral determina el espectro bacteriano y las propiedades farmacológicas. Las sustituciones en el grupo amino dan lugar a aminopenicilinas, carboxipenicilinas, isoxazolilpenicilinas y acilureidopenicilinas (Fig. 2 , 3, 4 y 5 y Tabla 1).

**Figura 1. Ácido 6-amino penicilánico**



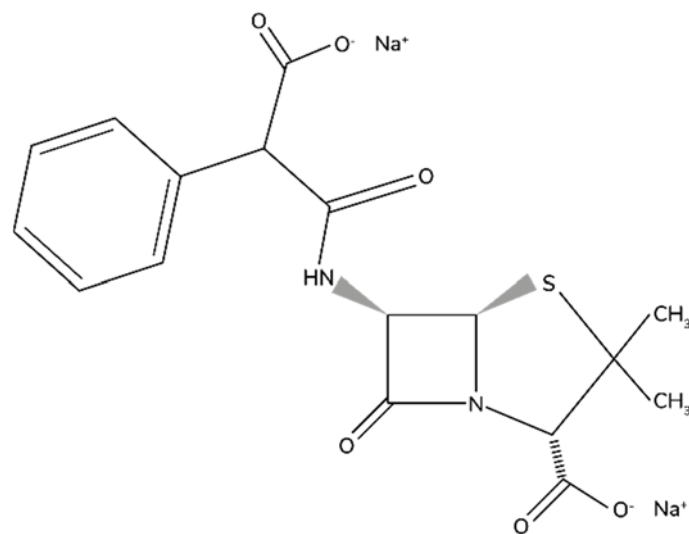
(Dibujo realizado por M.C. Viegas Caetano)

**Figura 2. Estructura química de la ampicilina**



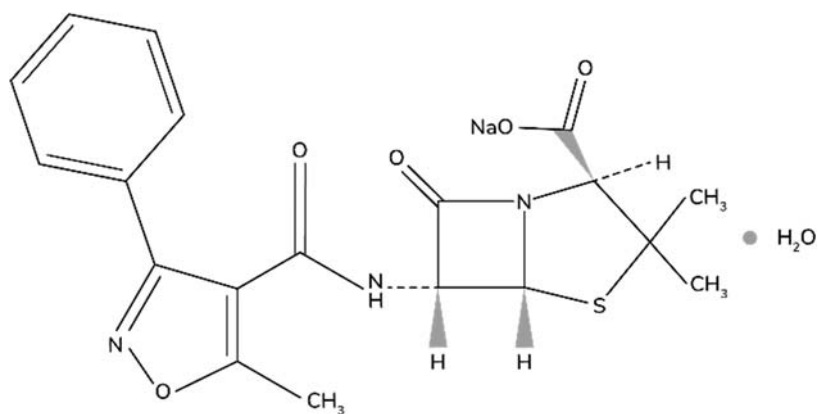
(Dibujo realizado por M.C. Viegas Caetano)

**Figura 3. Estructura química de la de la carbenicilina**



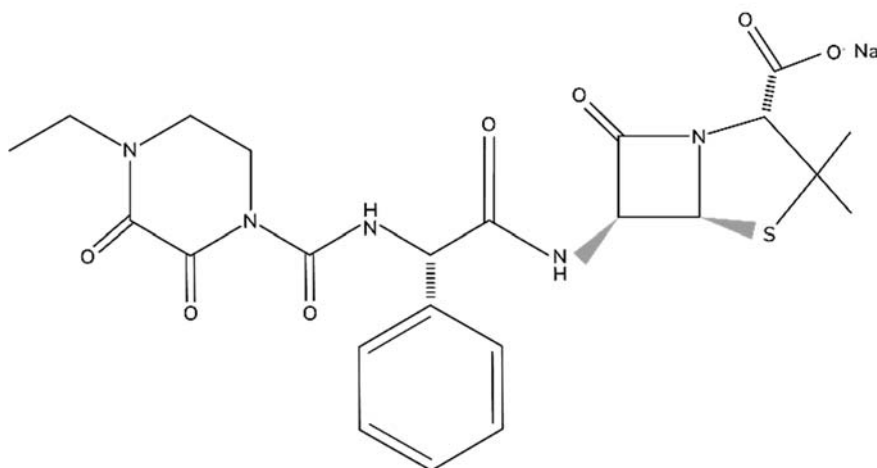
(Dibujo realizado por M.C. Viegas Caetano)

**Figura 4. Estructura química de la oxacilina**



(Dibujo realizado por M.C. Viegas Caetano)

**Figura 5. Estructura química de la piperacilina**



(Dibujo realizado por M.C. Viegas Caetano)

Las penicilinas pueden dividirse de modo práctico en cinco clases en función de su actividad antibacteriana: las penicilinas naturales, las resistentes a penicilinasas o isoxazolilpenicilinas, las aminopenicilinas, las carboxipenicilinas y las acilureidopenicilinas (Tabla 1). Las carboxipenicilinas y las ureidopenicilinas se denominan también penicilinas antipseudomonas.

Tabla 1. Clases de penicilinas

Clases	Antibióticos
Penicilinas naturales	<b>Penicilina G, penicilina V, bencilpenicilina<sup>a</sup></b>
Isoxazolilpenicilinas	Metecilina, nafcilina, oxacilina, dicloxacilina
Aminopenicilinas	<b>Ampicilina, amoxicilina</b>
Carboxipenicilinas	Carbencilina, ticarcilina
Acilureidopenicilinas	Azlocilina, mezlocilina, <b>piperacilina</b>

<sup>a</sup> En negrita se indican los antibióticos disponibles en la Argentina, ya sea solos o combinados con inhibidores de beta-lactamasas

## Espectro de actividad

Las penicilinas naturales son activas frente a *Streptococcus*, *Treponema pallidum*, *Staphylococcus aureus* y *Neisseria gonorrhoeae* no productores de penicilinasas, *Bacillus* y algunos anaerobios (*Clostridium*). No se utilizan frente a bacilos gram negativos, excepto *Pasteurella* spp.

Las penicilinas resistentes a penicilinasas (isoxazolilpenicilinas) son los antibióticos de elección solo para *S. aureus* y *Staphylococcus* spp. coagulasa negativos resistentes a la penicilina. También son activas frente a estreptococos, pero no frente a enterococos.

Las aminopenicilinas poseen el mismo espectro que las penicilinas naturales y también son activas frente a *Enterobacteriaceae* no productoras de  $\beta$ -lactamasas, *Haemophilus* y bacterias del grupo HACEK (ACEKS). Tienen actividad inhibitoria frente a los enterococos.

Las carboxipenicilinas y las acilureidopenicilinas son activas frente a los bacilos aerobios gram negativos resistentes a las aminopenicilinas, como *P. aeruginosa*.

## Mecanismo de acción

Las penicilinas actúan a través de dos mecanismos: la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana y la inducción de la autólisis bacteriana.

La pared celular está constituida por una glucoproteína llamada peptidoglicano, que es gruesa y compleja en las bacterias gram positivas mientras que en los gram negativos es fina y está rodeada de una membrana externa formada por lípidos y proteínas. La unidad básica del peptidoglicano, sintetizada en el citoplasma celular y en la superficie interna de la membrana citoplasmática, está formada por un disacárido de N-acetil-glucosamina y ácido N-acetil-murámico. Al residuo de ácido murámico se une un pentapéptido cuyos aminoácidos terminales son D-alanil-D-alanina (NacGlu-NacMur-5pep). Esta molécula es



transportada a la superficie externa de la membrana citoplasmática por un lípido conductor denominado fosfato de undecaprenilo. Un conjunto de transglucosilasas alargan las cadenas glucídicas y unen el residuo de NacMur del nuevo precursor al residuo de NacGlu del peptidoglicano ya formado. Finalmente, las cadenas polisacáridas se enlazan entre sí mediante una reacción de transpeptidación que crea un enlace peptídico entre el cuarto residuo de D-alanina de los pentapéptidos de una cadena y un grupo amino libre del tercer aminoácido de los pentapéptidos de otra. Los centros catalíticos de estas dos últimas actividades residen a menudo en lugares distintos de varias enzimas bifuncionales (con actividad transpeptidasa y transglucosidasa), que se encuentran ancladas en la superficie externa de la membrana citoplasmática. Estas enzimas, junto a algunas otras que posibilitan reacciones auxiliares de carboxipeptidación, se conocen como proteínas fijadoras de penicilina (PBP, siglas en inglés de *penicillin-binding proteins*). Este nombre se debe a la propiedad que tiene una serina situada en el centro catalítico de las transpeptidasas y de las carboxipeptidasas de formar un enlace covalente con el anillo beta-lactámico de las penicilinas. Esto sucede por la similitud estructural del anillo beta-lactámico con el extremo D-ala-D-ala carboxiterminal del pentapéptido. La consecuencia es la inhibición irreversible de la enzima y la interrupción de la síntesis de pared. La disrupción de la pared deja a la bacteria expuesta al medio y muere por los cambios de presión oncótica.

Las penicilinas también inactivan a los inhibidores de las autolisinas endógenas que, al activarse, destruyen el peptidoglicano. Algunas bacterias carecen de autolisinas, por lo que las penicilinas inhiben su crecimiento pero no las lisan (generalmente se las denomina “cepas tolerantes a las penicilinas”).

## Mecanismos de resistencia

Las bacterias pueden desarrollar resistencia a las penicilinas mediante cuatro diferentes mecanismos que pueden presentarse solos o combinados.

### Producción de beta-lactamasas

Representa el principal mecanismo de resistencia frente a las penicilinas, especialmente en gram negativos (aunque también pueden producirlas gram positivos y anaerobios). Las beta-lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo beta-lactámico y que, por tanto, inactivan el antibiótico antes de su unión con las PBP. Su producción puede estar codificada en el cromosoma o en plásmidos. En este caso pueden ser transferibles. Son inhibibles por inhibidores de beta-lactamasas, que se administran junto al antibiótico: los inhibidores de beta-lactamasas se unen en forma irreversible al centro activo de la beta-lactamasa formando un complejo acil-

enzima y actúan como inhibidores "suicidas", protegiendo al antibiótico. Son ejemplos: sulbactam, ácido clavulánico y tazobactam (ver Capítulo II.1.e)

### **Modificación del sitio blanco en las PBP**

Diferentes alteraciones en las PBP (mutaciones, hiperexpresión y modificación de la afinidad) pueden disminuir su afinidad por las penicilinas, lo que las hace menos activas. Éste es el mecanismo principal de resistencia a beta-lactámicos en los microorganismos gram positivos, como *Streptococcus pneumoniae*, estafilococos resistentes a meticilina y enterococos.

### **Disminución de la permeabilidad**

Este es un mecanismo exclusivo de las bacterias gram negativas. La membrana externa de las bacterias gram negativas es una barrera para el ingreso de los antibióticos. Las penicilinas son moléculas polares de pequeño tamaño que la atraviesan a través de canales proteicos llamados porinas. Las porinas restringen la entrada de moléculas a la célula en función de su tamaño, estructura y carga. La disminución del diámetro de los poros y/o la disminución del número de porinas pueden generar resistencia.

### **Bombas de eflujo**

Luego de su ingreso a través de la membrana externa de bacterias gram negativas, el antibiótico es expulsado por eflujo activo desde el espacio periplásmico al exterior de la célula.

### **Indicaciones clínicas**

Son drogas de elección frente a infecciones de piel y partes blandas, infecciones osteoarticulares, infecciones de las vías respiratorias, meningitis, bacteriemias, endocarditis, sífilis, infecciones urinarias y algunas infecciones por bacterias anaerobias como la gangrena gaseosa.

## Efectos adversos

Las penicilinas en general son antibióticos bien tolerados y casi no presentan toxicidad. Pueden generar gastritis si se administran por vía oral o trastornos digestivos (diarrea) y vaginales (candidiasis).

La penicilina es el beta-lactámico que con más frecuencia causa reacciones alergias, las que raramente pueden llevar al *shock* anafiláctico.

## Referencias

- Barza, M. y Weinstein, L. (1976) *Pharmacokinetics of the penicillins in man*. Clin Pharmacokinet 1:297-308.
- Bigby, M.; Jick, S.; Jick, H.; Arndt, K. (1986). *Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982*. JAMA;256:3358-63.
- Bonfiglio, G; Laksai, Y.; Franceschini, N.; Perilli, M.; Segatore, B.; Bianchi, C.; Stefani, S.; Amicosante, G. y Nicoletti, G. (1998) *In vitro activity of piperacillin/tazobactam against 615 Pseudomonas aeruginosa strains isolated in intensive care units*. Chemotherapy 44:305-12.
- Den Blaauwen, T.; Aarsman, M.E.; Vischer, N.O. y Nanninga, N. (2003) *Penicillin-binding protein PBP2 of Escherichia coli localizes preferentially in the lateral wall and at mid-cell in comparison with the old cell pole*. Mol Microbiol 47:539-47.
- Ghuysen, J.M. (1994) *Molecular structures of penicillin-binding proteins and  $\beta$ -lactamases*. Trends Microbiol 2: 372-80.
- Gin, A.; Dilay, L.; Karlowsky, J.A.; Walkty, A.; Rubinstein, E. y Zhanel, G.G. (2007) *Piperacillin-tazobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination*. Expert Rev Anti Infect Ther 5:365-83.
- Higgins, P.G.; Wisplinghoff, H.; Stefanik, D. y Seifert, H. (2004) *In vitro activities of the beta-lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with beta-lactams against epidemiologically characterized multidrug-resistant Acinetobacter baumannii strains*. Antimicrob Agents Chemother 48:1586-92.
- Hirakata, Y.; Ohmori, K.; Mikuriya, M.; Saika, T.; Matsuzaki, K.; Hasegawa, M.; Hatta, M.; Yamamoto, N.; Kunishima, H.; Yano, H.; Kitagawa, M.; Arai, K.; Kawakami, K.; Kobayashi, I.; Jones, R.N.; Kohno, S.; Yamaguchi, K. y Kaku, M. (2009) *Antimicrobial activities of piperacillin-tazobactam against Haemophilus influenzae isolates, including beta-lactamase-negative ampicillin-resistant and beta-lactamase-positive amoxicillin-clavulanate-resistant isolates, and mutations in their quinolone resistance-determining regions*. Antimicrob Agents Chemother. 53:4225-30.
- Kohanski, M.A.; Dwyer, D.J.; Hayete, B.; Lawrence, C.A. y Collins, J.J. (2007) *A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics*. Cell 130:797-810.

- Kuck, N.A; Jacobus, N.V.; Petersen, P.J.; Weiss, W.J. y Testa, R.T. (1989) *Comparative in vitro and in vivo activities of piperacillin combined with the beta-lactamase inhibitors tazobactam, clavulanic acid, and sulbactam*. Antimicrob Agents Chemother 33:1964-9.
- Nikaido, H. (1994) *Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux*. Science 264:382-8.
- Sauvage, E.; Kerff, F.; Terrak, M.; Ayala, J.A. y Charlier, P. (2008) *The penicillin-binding proteins: structure and role in peptidoglycan biosynthesis*. FEMS Microbiol Rev 32:234-58.
- Spratt, B.G. (1975) *Distinct penicillin binding proteins involved in the division, elongation, and shape of Escherichia coli K12*. Proc Natl Acad Sci U S A 72:2999-3003.
- Sutter, V.L.; Finegold, S.M. (1976) *Susceptibility of anaerobic bacteria to 23 antimicrobial agents*. Antimicrob Agents Chemother 10:736-52.
- Tomás, M.; Doumith, M.; Warner, M.; Turton, J.F.; Beceiro, A.; Bou, G.; Livermore, D.M. y Woodford, N. (2010) *Efflux pumps, OprD porin, AmpC beta-lactamase, and multiresistance in Pseudomonas aeruginosa isolates from cystic fibrosis patients*. Antimicrob Agents Chemother 54:2219-24.

# CAPÍTULO 2

## Cefalosporinas

*Laura O. Vigliarolo*

### Resumen

Las cefalosporinas son parte la amplia familia de antibióticos beta-lactámicos. En su mayoría, derivan del ácido 7-aminocefalosporánico o núcleo cefem. Son antibióticos bactericidas que interfieren en la última etapa de la síntesis de la pared celular, por unión a receptores enzimáticos situados en la cara externa de la membrana citoplasmática (PBP, del inglés *penicillin-binding proteins*). La clasificación más aceptada las divide en generaciones (desde la primera hasta la quinta) de acuerdo a su espectro de actividad antibacteriana. Tienen actividad frente a un gran número de microorganismos gram positivos y gram negativos. Las bacterias pueden resistir su acción por distintos mecanismos: (1) inactivación de las drogas por beta-lactamasas, (2) modificación del sitio de acción (PBP), (3) disminución de la permeabilidad de la membrana externa de la pared celular y (4) bombas de eflujo. Son activas contra un gran número de bacterias gram positivas y gram negativas. Están entre los antibióticos más prescritos, debido a su amplio espectro de actividad, facilidad de administración, buena distribución y baja toxicidad.

### Introducción

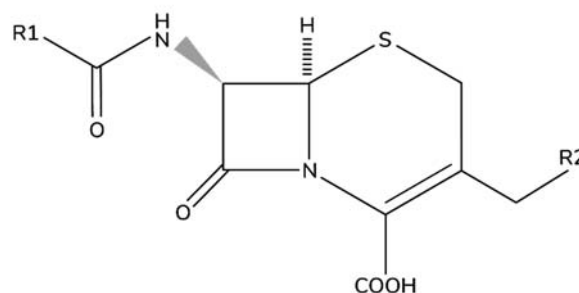
Las cefalosporinas componen la amplia familia de antibióticos beta-lactámicos, junto con las penicilinas, y los carbapenemes, los que se tratan en otros capítulos.

Fueron descubiertas en 1945, aunque recién dos décadas después, Giuseppe Brotzu aisló el moho que las produce: *Cephalosporium acremonium* (hoy *Acremonium chrysogenum*) y demostró la actividad antimicrobiana de los filtrados de cultivos frente a las bacterias gram positivas y gram negativas.

La primera cefalosporina introducida para uso clínico fue la cefalotina, en 1964. La producción de beta-lactamasas, especialmente entre los microorganismos gram negativos, llevó a la búsqueda de nuevas cefalosporinas más activas.

En su mayoría, derivan del ácido 7-aminocefalosporánico o núcleo cefem (Fig. 1). En la actualidad existen más de 20 cefalosporinas en uso.

El radical R1 define el espectro de actividad y el radical R2 las propiedades farmacocinéticas.

**Figura 1. Acido 7-aminocefalosporánico.**

(Dibujo realizado por M.C. Viegas Caetano)

Son antibióticos bactericidas que interfieren en la última etapa de la síntesis de la pared celular, por unión a receptores enzimáticos situados en la cara externa de la membrana citoplasmática (PBP, del inglés *penicillin-binding proteins*). Dado que su unión a la transpeptidasa ocurre por su similitud espacial con su sustrato habitual, el dímero D-alanil-D-alanina, la actividad depende de la integridad del anillo beta-lactámico. Son agentes bactericidas, porque además se unen a inhibidores de las autolisinas. Como los otros beta-lactámicos, por actuar inhibiendo la síntesis de la pared celular, lo que ocurre en la división bacteriana, es necesario que la bacteria se encuentre en fase de crecimiento logarítmico para que el antibiótico sea efectivo.

Son activas contra un gran número de bacterias gram positivas y gram negativas.

Están entre los antibióticos más prescritos, debido a su amplio espectro de actividad, facilidad de administración, buena distribución y baja toxicidad.

## Estructura y clasificación

Casi todas las cefalosporinas derivan del ácido 7-aminocefalosporánico, núcleo cefem, que incluye un anillo beta-lactámico fusionado con un anillo de dihidrotiazina de seis elementos que contiene azufre (Fig.1). Las modificaciones químicas de esta estructura básica, han dado lugar a las diferentes cefalosporinas empleadas en la actualidad. Las alteraciones en las distintas posiciones afectan el espectro antimicrobiano (R1), la estabilidad del compuesto frente a la destrucción enzimática por parte de las  $\beta$ -lactamasas o la afinidad del compuesto por el sitio blanco, así como la capacidad del compuesto para alcanzar determinados sitios del organismo humano o prolongar su vida media (R2).

La clasificación más aceptada divide a las cefalosporinas en generaciones, de acuerdo a su espectro de actividad antibacteriana (Tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación.**

<b>Clases</b>	<b>Antibióticos</b>
1ra Generación	Parenterales: <b>Cefazolina</b> , <b>Cefalotina</b> , Cefapirina, Cefradina. Orales: <b>Cefadroxilo</b> , <b>Cefalexina</b> , Cefradina
2da Generación	Parenterales: Cefamandol, Cefonicid, <b>Cefuroxima</b> Orales: <b>Cefaclor</b> , Cefprozilo, <b>Cefuroxima</b> , Loracarbef
Cefamicinas	Cefmetazol, Cefotetán, <b>Cefoxitina</b>
3ra Generación	Parenterales: Cefoperazona, <b>Cefotaxima</b> , <b>Ceftazidima</b> , Ceftizoxima, <b>Ceftriaxona</b> , Moxalactam, <b>Ceftolozano</b> Orales: Cefdinir, Cefditoreno, <b>Cefixima</b> , Cefpodoxima, Ceftibuteno.
4ta Generación	Parenterales: <b>Cefepima</b> , Cefpiroma
5ta Generación	Parenterales: <b>Ceftarolina</b> , <b>Ceftobiprol</b>

<sup>a</sup>En negrita se indican los antibióticos disponibles en la Argentina, ya sea solos o combinados con inhibidores de beta-lactamasas.

## Espectro de actividad

Las cefalosporinas de primera generación presentan actividad principalmente frente a bacterias gram positivas. Las de segunda generación tienen fuerte actividad sobre los bacilos gram negativos, pero mantienen grados variables de acción frente a los cocos gram positivos. Cefuroxima atraviesa la barrera hematoencefálica y es activa frente a *Haemophilus influenzae*. El grupo de las cefamicinas se incluye en la clasificación dentro de la segunda generación, pero estas cefalosporinas se caracterizan por su actividad adicional frente a las bacterias anaerobias gram negativas como, por ejemplo, *Bacteroides* spp. Las cefalosporinas de tercera generación tienen gran potencia frente a los bacilos gram negativos. Entre los compuestos del grupo de tercera generación, ceftazidima y ceftolozano presentan especial actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Las de cuarta generación tienen el mayor espectro de actividad. Cefepima es activa frente a la mayoría de los bacilos gram negativos, entre ellos *P. aeruginosa*, y mantiene su potencia frente a los cocos gram positivos. Las cefalosporinas de quinta generación son activas frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* y en menor medida sobre *Enterococcus faecalis*. En cuanto a los bacilos gram negativos, su actividad es comparable a la de las cefalosporinas de tercera generación. El ceftobiprol también presenta actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

Frente a la aparición de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) entre los bacilos gram negativos, se han utilizado algunas combinaciones de cefalosporinas con inhibidores de

beta-lactamasas para aumentar su actividad (ver capítulo II.1.e.). Ceftazidima y ceftarolina se combinan con avibactam, mientras que ceftolozano se combina con tazobactam.

## Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de las cefalosporinas es similar al de otros beta-lactámicos. El crecimiento bacteriano se ve inhibido por la interferencia con la síntesis de la pared celular y la inducción de la autólisis bacteriana.

La pared celular está constituida por una glucoproteína llamada peptidoglucano, que es gruesa y compleja en las bacterias gram positivas mientras que en los gram negativos es fina y está rodeada de una membrana externa formada por lípidos y proteínas. La unidad básica del peptidoglucano, sintetizada en el citoplasma celular y en la superficie interna de la membrana citoplasmática, está formada por un disacárido de N-acetil-glucosamina y ácido N-acetil-murámico. Al residuo de ácido murámico se une un pentapéptido cuyos aminoácidos terminales son D-alanil-D-alanina (NacGlu-NacMur-5pep). Esta molécula es transportada a la superficie externa de la membrana citoplasmática por un lípido conductor denominado fosfato de undecaprenilo. Un conjunto de transglucosilasas alargan las cadenas glucídicas y unen el residuo de NacMur del nuevo precursor al residuo de NacGlu del peptidoglucano ya formado. Finalmente, las cadenas polisacáridas se enlazan entre sí mediante una reacción de transpeptidación que crea un enlace peptídico entre el cuarto residuo de D-alanina de los pentapéptidos de una cadena y un grupo amino libre del tercer aminoácido de los pentapéptidos de otra. Los centros catalíticos de estas dos últimas actividades residen a menudo en lugares distintos de varias enzimas bifuncionales (con actividad transpeptidasa y transglucosilasa), que se encuentran ancladas en la superficie externa de la membrana citoplasmática. Estas enzimas, junto a algunas otras que posibilitan reacciones auxiliares de carboxipeptidación, se conocen como proteínas fijadoras de penicilina (PBP, siglas en inglés de *penicillin-binding proteins*). Este nombre se debe a la propiedad que tiene una serina situada en el centro catalítico de las transpeptidasas y las carboxipeptidasas de formar un enlace covalente con el anillo beta-lactámico, debido a la similitud estructural que éste presenta con el extremo D-ala-D-ala carboxiterminal del pentapéptido. La consecuencia es la inhibición irreversible de la enzima y la interrupción de la síntesis de la pared. La disrupción de la pared deja a la bacteria expuesta al medio y muere por los cambios de presión oncótica.

La ubicación de las PBP en el espacio extracelular es diferente en las bacterias gram positivas y gram negativas. El peptidoglucano de las bacterias gram positivas se encuentra en la superficie externa de la célula. Las bacterias gram negativas poseen membrana externa y una estructura compleja de lipopolisacáridos. Las cefalosporinas primero deben penetrar a través de esta membrana externa para alcanzar las PBP.

Las cefalosporinas se consideran antibióticos bactericidas pero poseen bajo o nulo efecto posantibiótico (persistencia en la inhibición del crecimiento bacteriano) frente a los bacilos gram



negativos. El principal factor que determina su actividad antibacteriana es el tiempo en el que su concentración supera la concentración inhibitoria mínima (CIM), por tratarse de un beta-lactámico que son antibióticos “tiempo-dependientes”.

## **Mecanismos de resistencia**

La resistencia a las cefalosporinas se produce por cuatro diferentes mecanismos, que pueden presentarse solos o combinados.

### **Producción de beta-lactamasas**

Es el principal mecanismo de resistencia frente a las cefalosporinas, especialmente en gram negativos y consiste en la inactivación del antibiótico por hidrólisis. Se han hallado distintos tipos y cantidad de estas enzimas hidrolíticas en todos los gram negativos. Se encuentran en el espacio periplásmico, entre la membrana externa de lipopolisacáridos y la membrana celular interna. Los antibióticos que consiguen penetrar la membrana externa pueden ser degradados antes de alcanzar las PBP. La actividad de las cefalosporinas frente a estos microorganismos depende de la velocidad de penetración a través de la membrana.

Existen más de 1.000 beta-lactamasas diferentes que pueden estar codificadas dentro o fuera del cromosoma y su aumento se debe en gran parte a mutaciones puntuales. Es frecuente además que su expresión esté desreprimida, lo que lleva a mayores niveles de resistencia.

Entre las beta-lactamasas más ampliamente distribuidas se encuentra la cefalosporinasa AmpC que es capaz de inactivar casi todas las cefalosporinas actuales, incluidas las cefamicinas. Las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), pueden inactivar muchas cefalosporinas de tercera y cuarta generación, pero las cefamicinas no son afectadas.

### **Disminución de la permeabilidad de la membrana**

Este es un mecanismo exclusivo de las bacterias gram negativas. La membrana externa de las bacterias gram negativas representa una barrera para el ingreso de los antibióticos. El ingreso de los mismos a través de la membrana externa ocurre a través de canales rellenos de agua compuestos por diferentes proteínas de membrana, las porinas. El movimiento a través de los canales de porinas depende del tamaño, de la forma, de la carga y de las propiedades hidrofílicas del compuesto. La disminución del diámetro de los poros y la ausencia o disminución del número de porinas puede generar resistencia.

## Bombas de eflujo

Luego de su ingreso a través de la membrana externa de bacterias gram negativas, el antibiótico es expulsado por eflujo activo desde el espacio periplásmico al exterior de la célula.

## Modificación de las PBP

Este mecanismo reduce la afinidad del sitio de acción por el antibiótico. Se lo ve frecuentemente como causa de la resistencia a las cefalosporinas en cocos gram positivos, *Haemophilus* y algunas especies de *Neisseria*.

## Indicaciones clínicas

Las cefalosporinas de primera generación son de utilidad en infecciones urinarias por microorganismos gram negativos en pacientes ambulatorios, especialmente mujeres embarazadas y niños, y en infecciones de piel y partes blandas causadas por estafilococos sensibles a meticilina.

Las cefalosporinas de segunda generación, como cefuroxima, presentan buena actividad frente a *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, por lo que son una opción en el tratamiento de infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad, de pacientes hospitalizados. Cefuroxima atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que se utilizó en meningitis antes de la aparición de las cefalosporinas de tercera generación.

Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación son eficaces frente a infecciones graves, como meningitis, bacteriemia e infecciones nosocomiales producidas por bacilos gram negativos sensibles. También se las utiliza en el tratamiento de las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, de las infecciones de prótesis articulares, de la neumonía, de las infecciones urinarias complicadas y de las infecciones intraabdominales.

## Efectos adversos

Los efectos adversos de las cefalosporinas son similares a los de las penicilinas. Pacientes alérgicos a las penicilinas pueden ser afectados por la administración de cefalosporinas, pero en menor medida. Entre los efectos colaterales más notables se hallan las erupciones cutáneas, urticaria y diarreas. Además, pueden ser nefrotóxicos a altas dosis.

## Referencias

- Bo, G. (2000) *Giuseppe Brotzu and the discovery of cephalosporins*. Clin Microbiol Infect 6: 6-9.
- Bush, K. (2013) *Proliferation and significance of clinically relevant  $\beta$ -lactamases*. Ann N Y Acad Sci 1277 1277: 84-90.
- Choi, S.H; Lee, J.E.; Park, S.J.; Choi, S.H.; Lee, S.O.; Jeong, J.Y.; Kim, M.N.; Woo, J.H. y Kim, Y.S. (2008) *Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by Enterobacteriaceae producing Amp C beta-lactamases*. Antimicrob Agents Chemother 52:995-1000.
- Craig, W.A. (1995) *Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins*. Diagn Microbiol Infect Dis 22: 89-96.
- Endimiani, A.; Perez, F. y Bonomo, R.A. (2008) *Cefepime: a reappraisal in an era of increasing antimicrobial resistance*. Expert Rev Anti Infect Ther 6:805-24.
- Ge, Y.; Biek, D.; Talbot, G.H. y Sahm, D.F. (2009) *In vitro profiling of ceftaroline against a collection of recent bacterial clinical isolates from across the United States*. Antimicrob Agents Chemother 52: 3398-407.
- Jacoby, G.A. (2009) *AmpC beta-lactamases*. Clin Microbiol Rev 22: 161-82.
- Livermore, D.M. (1987) *Mechanisms of resistance to cephalosporin antibiotics*. Drugs 34: 64-88.
- Murray, R.P.; Jones, R.N.; Allen, S.D.; Erwin, M.E.; Fuchs, P.C. y Gerlach, E.H. (1993) *Multilaboratory evaluation of the in vitro activity of 13  $\beta$ -lactam antibiotics against 1474 clinical isolates of aerobic and anaerobic bacteria*. Diagn Microbiol Infect Dis 16: 191-203.
- Pallett, A. y Hand, K. (2010) *Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant gram-negative bacteria*. J Antimicrob Chemother 65: 25-33.
- Sanders, C. C. (1993) *Cefepime*. Clin Infect Dis 17: 369-39.
- Sanders, W.E. y Sanders, C.C.(1988) *Inducible  $\beta$ -lactamases: clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins*. Rev Infect Dis 1988; 10: 830-8.

# CAPÍTULO 3

## Monobactames

*Laura O. Vigliarolo*

### Resumen

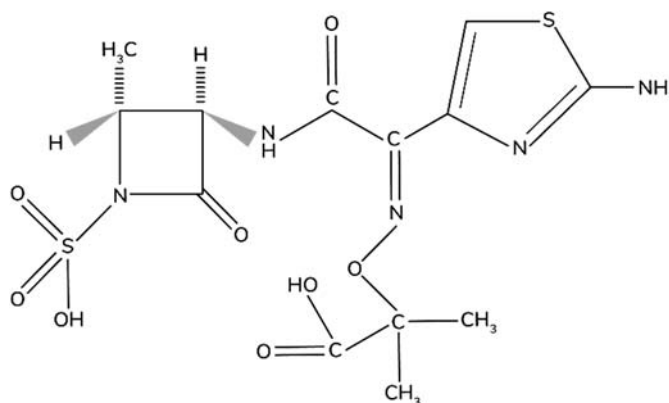
Los monobactames son beta-lactámicos monocíclicos. Aztreonam es el único antibiótico aprobado para uso humano. Se administra por vía intravenosa o intramuscular, se distribuye muy bien en tejidos y líquidos corporales y presenta baja toxicidad. Son inactivados por beta-lactamasas de tipo Amp-C, beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas de tipo KPC, pero no por las metalo-beta-lactamasas.

### Introducción

Los monobactames son beta-lactámicos monocíclicos ya que presentan el anillo beta-lactámico “desnudo”. Aztreonam es el único monobactam aprobado hasta hoy para uso humano. Este antibiótico se administra por vía intravenosa o intramuscular, se distribuye muy bien en tejidos y líquidos corporales y presenta baja toxicidad. Es activo solo frente a bacterias gram negativas.

### Estructura química

Aztreonam es un  $\beta$ -lactámico monocíclico sintético, cuya estructura central fue originalmente aislada de *Chromobacterium violaceum* (Fig.1).

**Figura 1. Estructura química del aztreonam**

(Dibujo realizado por M.C. Viegas Caetano)

## Espectro de actividad

Aztreonam muestra un gran espectro antimicrobiano frente a bacterias gram negativas. Sin embargo, es inactivo sobre microorganismos gram positivos o anaerobios.

## Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del aztreonam es similar al de los otros beta-lactámicos. Presenta gran afinidad por la PBP3 de bacterias gram negativas y provoca su filamentación, lisis y muerte. Atraviesa fácilmente la membrana externa de bacterias gram negativas y alcanza buenas concentraciones en el espacio periplásmico. Su actividad depende del tiempo en que la concentración se halla por encima de la CIM.

## Mecanismos de resistencia

El mecanismo de resistencia principal está mediado por  $\beta$ -lactamasas del tipo AmpC (cefalosporinas inducibles), cuando se producen en grandes cantidades, beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas del tipo KPC.

## Indicaciones clínicas y efectos adversos

Aztreonam presenta utilidad frente infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio inferior, de piel y partes blandas, osteoarticulares, intraabdominales, sep-

sis y bacteriemia. Suelen usarse combinadas con otros antibióticos, incluso con otros beta-lactámicos, en reemplazo de aminoglucósidos, por su menor toxicidad y por tener actividad exclusiva sobre microorganismos gram negativos.

Pueden observarse reacciones adversas en muy baja proporción, como flebitis, diarrea, náuseas, vómitos y exantema.

## Referencias

- Bristol-Myers Squibb. (2010) Product information. *Prescribing information for azactam (aztreonam for injection, USP)*. New York: Bristol-Myers Squibb, 2010.
- Parkins, M.D.; Pitout, J.D.; Church, D.L.; Conly, J.M. y Laupland, K.B. (2007) *Treatment of infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa in the Calgary Health Region*. Clin Microbiol Infect 13: 199-202.
- Swabb, E.A. (1985) *Clinical pharmacology of aztreonam in healthy recipients and patients: a review*. Rev Infect Dis 7(Suppl 4):S605-12.
- Sykes, R.B.; Wells, J.S.; Parker, W.L.; Koster, W.H. y Cimarusti C.M. (1986) *Aztreonam: discovery and development of the monobactams*. N J Med Spec No:8-15.

# CAPÍTULO 4

## Carbapenemes

*Paola M. Di Pinto*

### Resumen

Los carbapenemes son beta-lactámicos de amplio espectro que actúan, al igual que los otros miembros de este grupo, como inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana. Los principales miembros son el meropenem, el imipenem, el ertapenem y el doripenem. Tienen una estructura bicíclica formada por un anillo beta-lactámico y un anillo pirrolidínico insaturado. Las sustituciones en el carbono 2 son las que dan origen a las distintas drogas y determinan las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, su espectro de acción y su toxicidad.

Penetran bien en todos los tejidos e incluso alcanzan altas concentraciones a nivel de las válvulas cardíacas, pero sólo el meropenem tiene buena llegada a LCR. Todos se eliminan en su mayor proporción por vía urinaria. Su espectro de acción comprende enterobacterias (incluso sobre las multirresistentes), bacilos gram negativos no fermentadores (excepto los que tienen resistencia natural), cocos gram positivos catalasa positivos y negativos, anaerobios y bacilos gram positivos.

Se usan especialmente en el tratamiento empírico de infecciones nosocomiales o asociadas al cuidado de la salud.

Dentro de los efectos adversos reportados, los más comunes son los leves: náuseas, vómitos, *rash*, prurito, urticaria y exantema. Son más raros los efectos sobre el sistema nervioso central y las alteraciones hematológicas. El uso de imipenem se asoció a convulsiones. Los mecanismos de resistencia más frecuentes incluyen: en bacterias gram positivas, modificación de las PBP y en gram negativas, impermeabilidad de la membrana externa, eflujo, carbapenemasas y mecanismos combinados..

### Introducción

Los carbapenemes reciben su nombre debido a una modificación en la estructura química de un átomo de azufre en la posición 1 del anillo pirrolidínico por uno de carbono.

La tienamicina fue el primer carbapenem descrito hacia fines de los años 70, descubierto por Alberts-Schonberg y colaboradores a partir de *Streptomyces cattleya*. Esta primera molécula presentaba muy buenas propiedades antibacterianas pero una alta inestabilidad química, hecho

que motivó la generación de sustitutos más estables. Surgió así la N-formimidoil tienamicina o imipenem, primer carbapenem aprobado para ser usado en salud humana, que mantiene las propiedades bactericidas de la tienamicina, pero con mayor estabilidad en su estructura.

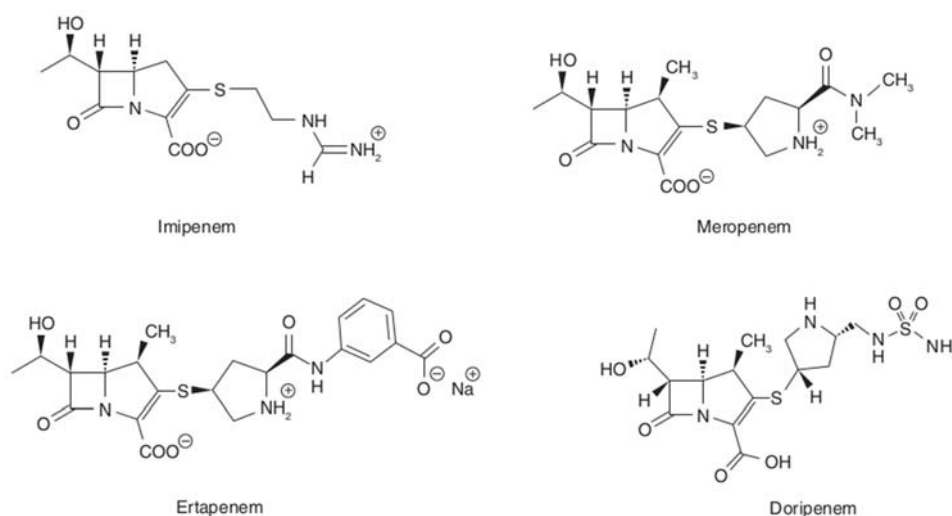
Posteriormente se aprobaron otros carbapenemes para uso en humanos, meropenem, ertapenem y doripenem, todos derivados del imipenem con modificaciones en los carbonos 1 y 2 del anillo pirrolidínico.

Existen en el mercado internacional otros carbapenemes, con algunas variantes que modifican su estabilidad, distribución en tejidos, espectro de acción o efectos adversos.

## Estructura química

Los carbapenemes tienen una estructura bicíclica formada por un anillo beta-lactámico y un anillo pirrolidínico insaturado (Fig. 1). Tienen un átomo de carbono en la posición 1 y un doble enlace entre los carbonos 2 y 3. En la posición 6 tienen un grupo hidroxietilo que protege al anillo beta-lactámico de la acción de algunas beta-lactamasas. En posición 3 se encuentra un radical carboxilo que participa en la activación del anillo beta-lactámico.

**Figura 1. Estructura química de los principales carbapenemes**



(Dibujos de la autora)

La sustitución del carbono 1 permite estabilidad frente a las hidropetidases renales, lo que les da ventaja a meropenem, ertapenem y doripenem respecto del imipenem, que tiene que ser administrado junto con la cilastatina. La cilastatina es un inhibidor competitivo, altamente específico, de la dipeptidasa renal (dihidropetidasa I). Bloquea la secreción tubular del imipenem por exclusión



competitiva del sitio de transporte y, en consecuencia, evita el metabolismo renal de este antibiótico, lo que da lugar a una mayor recuperación renal del mismo.

Las sustituciones en el carbono 2 son las que dan origen a las distintas drogas y determinan las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada tipo de carbapenem, su espectro de acción y su toxicidad.

## Farmacocinética

Los carbapenemes deben ser administrados por vía parenteral. Imipenem y ertapenem pueden administrarse por vía intramuscular o endovenosa, mientras que meropenem y doripenem sólo pueden ser administrados de la segunda forma.

Meropenem, imipenem y doripenem tienen baja tasa de unión a proteínas plasmáticas. El primero tiene un porcentaje de unión del 2%, mientras que el segundo se une en un 20% y el tercero, en un 9%. Ertapenem, en cambio, tiene una tasa de unión que supera el 90%.

En general, todos los carbapenemes tienen buena distribución corporal y llegan a la mayoría de los fluidos y tejidos del organismo. Alcanzan buena concentración en líquido pleural, peritoneal y sinovial; alcanzan todos los tejidos blandos, piel y hueso; penetran bien en el tracto urinario, tracto respiratorio inferior y en la zona abdominal. Tanto meropenem como imipenem actúan bien en infecciones de válvulas cardíacas.

Meropenem es el que mejor penetra en el LCR, mientras que imipenem y ertapenem no están recomendados para el tratamiento de meningitis por alcanzar bajas concentraciones. Todos se eliminan por hemodiálisis. Tienen baja distribución en vías biliares y heces.

Los niveles plasmáticos máximos alcanzados, la dosis máxima administrable, la vía de excreción principal y la vida media de los carbapenemes se detalla en la tabla 1.

Como se ve en dicha tabla, el mayor porcentaje de excreción de todos los carbapenemes se efectúa por vía urinaria, por lo tanto es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

**Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de los carbapenemes**

<b>Antibiótico</b>	<b>Concentración plasmática máxima</b>	<b>Vía de excreción</b>	<b>Vida media</b>
Imipenem	70 mg/l	80% urinaria	1h
Meropenem	60 mg/l	75% urinaria	1,2 h
Ertapenem	160 mg/l	80% urinaria	4h
Doripenem	23 mg/l	70% urinaria	1h

## Espectro de actividad

En el caso de los bacilos gram negativos, los carbapenemes presentan mayor afinidad por las PBP que los otros  $\beta$ -lactámicos, lo que se traduce en un efecto bactericida mayor y más rápido. Entre los carbapenemes, meropenem presenta más actividad que imipenem.

Estos antibióticos se muestran activos frente a todas las enterobacterias, incluso frente a las productoras de  $\beta$ -lactamasas BLEA (de espectro ampliado), BLEE (de espectro extendido) y AmpC (cefalosporinasa cromosómica) desreprimida.

El ertapenem no es activo frente a ninguno de los bacilos gram negativos no fermentadores (BNNF), mientras que el espectro de acción de los otros carbapenemes es variado. Ningún carbapenem puede usarse frente a BNNF naturalmente productores de metalo-betalactamasas (MBL), como *Stenotrophomonas maltophilia*.

Frente a *Aeromonas* spp., la actividad de los distintos carbapenemes es variable.

Son eficaces contra *Haemophilus influenzae*, tanto para las cepas que producen  $\beta$ -lactamasas como para las cepas resistentes a ampicilina por otro mecanismo. Son también activos contra *Neisseria* spp. y *Moraxella* spp.

Para las bacterias gram positivas la afinidad por las PBP es variable, en la mayoría de los casos imipenem es más activo que meropenem. Frente a estafilococos meticilino sensibles los más eficaces son imipenem y doripenem, pero ninguno debe utilizarse contra cepas resistentes a meticilina. Actúan muy bien frente a todos los estreptococos, incluso sobre *Streptococcus pneumoniae* y estreptococos del grupo viridans resistentes a penicilina. En el caso de enterococos, son activos contra la mayoría de las cepas de *Enterococcus faecalis*, sin embargo casi la totalidad de las cepas de *Enterococcus faecium* y de *Enterococcus raffinosus* son resistentes.

Todos son activos frente a bacterias anaerobias y frente a bacilos gram positivos, aunque presentan entre ellos ligeras variaciones en su potencial de acción.

No son efectivos *in vivo* frente a *Legionella pneumophila* ni frente a *Brucella* spp., a pesar de mostrar sensibilidad *in vitro*, probablemente por su localización intracelular facultativa.

## Mecanismo de acción

Al igual que los otros  $\beta$ -lactámicos, los carbapenemes actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular mediante la unión a residuos de serina de las PBP, generando un efecto bactericida sobre los microorganismos. Aunque existen variaciones según el tipo de carbapenem, se unen principalmente a las PBP 1a, 1b, 2 y 4 y en menor medida a PBP3, que es sitio de acción principal de las aminopenicilinas y las cefalosporinas. Esta baja afinidad por PBP3 se considera responsable de la formación de formas esféricas sin producción de filamentos elongados en la lisis bacteriana. La afinidad de los carbapenemes por múltiples PBP de diversas bacterias contribuye a su amplio espectro de actividad.

## Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia a los carbapenemes incluyen: PBP modificadas,  $\beta$ -lactamasas especializadas, asociación de impermeabilidad con beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), asociación de impermeabilidad con AmpC (cefalosporinas cromosómicas), disminución de la permeabilidad de membrana y presencia de bombas de eflujo.

El mecanismo más frecuente en bacterias gram positivas es la modificación de las PBP, ya explicado previamente, que afecta a todos los  $\beta$ -lactámicos excepto a las cefalosporinas de quinta generación.

En enterobacterias, los mecanismos más frecuentes son la presencia de carbapenemasas y la presencia de BLEE o AmpC más impermeabilidad de la membrana externa debido a una pérdida o menor expresión de porinas.

En *Pseudomonas aeruginosa*, los mecanismos de resistencia incluyen eflujo, impermeabilidad o, menos frecuentemente, carbapenemasas. Además hay que considerar en este caso la simultaneidad de mecanismos.

En *Acinetobacter baumannii* la principal causa son las carbapenemasas de tipo OXA, aunque en estos últimos años han crecido los aislamientos de *Acinetobacter* con resistencia debida a otras carbapenemasas (KPC, MBL y principalmente NDM).

## Carbapenemasas

Se conocen tres tipos de carbapenemasas denominadas A, B y D. Las carbapenemasas de **clase A** son serin-beta-lactamasas. Ejemplos de este tipo son las enzimas KPC, GES, SME, IMI y NMC. Las últimas tres son cromosómicas, mientras que las primeras dos se encuentran en plásmidos, lo que las vuelve altamente diseminables. Estas enzimas son inhibidas en grados variables por ácido clavulánico, avibactam y ácido fenilborónico. Las de **clase B** son metalo-beta-lactamasas, enzimas que en su sitio activo presentan uno o dos átomos de zinc. Entre las más difundidas se encuentran las enzimas VIM, IMP, SPM y NDM. La última, Nueva Delhi metalo-beta-lactamasa, es muy importante debido a su rápida diseminación alrededor de todo el mundo. Estas enzimas se inhiben por agentes quelantes de metales divalentes como el EDTA y el ácido dipicolínico y no por ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam, o avibactam. Las de clase D son, al igual que las de clase A, serin-beta-lactamasas. Se denominan enzimas tipo OXA. Existen muchos tipos de OXA, entre ella OXA-23, OXA-245, OXA-48, OXA-58, OXA-72, OXA-143 y la OXA-163. Las dos más importantes, por ser las más diseminadas, son la OXA-48 y la OXA-163, esta última ampliamente distribuida en nuestro medio. Estas enzimas pueden ser plasmídicas o cromosómicas.

## Tratamiento

Las dosis recomendadas para cada carbapenem se observan en la tabla 2.

Como todos los  $\beta$ -lactámicos, el éxito terapéutico depende del porcentaje de tiempo entre dosis en el cual la concentración del antibiótico sea mayor que la CIM para el microorganismo infectante ( $t > CIM$ ). En el caso de los carbapenemes, que tienen elevado poder bactericida, gran efecto posantibiótico y alta afinidad por las PBP, se busca que el parámetro  $t > CIM$  sea de 30-40%. La estrategia para asegurar la eficacia terapéutica busca maximizar el tiempo durante el cual el antibiótico tiene concentraciones mayores que la CIM. Para ello se deben utilizar dosis máximas, disminuir el tiempo entre dosis y prolongar el tiempo de perfusión.

**Tabla 2. Dosis recomendadas para los carbapenemes según el grupo etario**

Antibiótico	Adultos	Niños
Imipenem	500 mg – 1 g / 6-8 h	15-25 mg/kg / 6 h
Meropenem	500 mg – 2 g / 8 h	10-40 mg/kg / 8 h
Ertapenem	1 g / 24 h	15 mg/kg /12 h
Doripenem	500 mg – 1 g / 8 h	No aprobado

## Indicaciones clínicas

Los carbapenemes, en especial el meropenem, son las drogas de elección para el tratamiento empírico de infecciones intrahospitalarias en las unidades de cuidados críticos, debido a su gran espectro de acción y capacidad bactericida.

Se ha comprobado la efectividad de los carbapenemes en todo tipo de infecciones, incluyendo bacteriemias, infecciones graves de piel y tejidos blandos, infecciones osteoarticulares, infecciones intraabdominales intrahospitalarias, infecciones urinarias complicadas, infecciones ginecológicas y neumonías nosocomiales.

Son los antimicrobianos de elección para infecciones por microorganismos productores de BLEE y AmpC desreprimida, dado que son resistentes a la hidrólisis de estas enzimas.

Meropenem, por ser el que mejor atraviesa la barrera hematoencefálica, se utiliza en meningitis producida por enterobacterias y *P. aeruginosa*, y para *S. pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporinas.

Imipenem no está recomendado en el uso de infecciones del sistema nervioso central debido a su asociación con convulsiones. Por este motivo, tampoco se recomienda su uso en niños recién nacidos pretérmino.

Doripenem está aprobado como tratamiento para infecciones intraabdominales complicadas, infecciones del tracto urinario, urosepsis y neumonías nosocomiales. No debe ser utilizado por vía inhalatoria. No está aprobado aún su uso en niños.

## Efectos adversos

Dentro de los efectos adversos reportados, los carbapenemes actúan sobre el aparato digestivo (náuseas, vómitos), sobre la piel (*rash*, prurito, urticaria, exantema, necrosis epidérmica tóxica), en el SNC (actividad mioclónica, cefalea, confusión, convulsiones) y hematológicas (leucopenia, eosinofilia, trombocitosis).

Se observó aumento de las enzimas hepáticas, aumento de fosfatasa alcalina e ictericia colestásica.

El uso de imipenem se asoció a convulsiones cuando el tratamiento incluyó dosis altas, insuficiencia renal, afecciones del sistema nervioso central o administración conjunta con algunas drogas. Además, puede producir disminución de la función renal.

En pacientes tratados con ertapenem y raramente en los tratados con imipenem se observaron efectos psiquiátricos (confusión, alucinaciones, delirio).

Doripenem produce neumonitis al ser utilizado por vía inhalatoria.

Para su uso durante el embarazo, doripenem, ertapenem y meropenem están clasificados como categoría B<sup>1</sup> (no hay riesgos descritos para el feto humano), mientras que el imipenem se ubica en la clase C<sup>2</sup> (no puede descartarse riesgo fetal). Para este último no está recomendado su uso, salvo que no exista otra alternativa clínica.

Todos los carbapenemes se excretan a través de la leche materna, por lo tanto, se desaconseja su administración durante el período de lactancia.

## Referencias

- Cercenado, E. (2015) *Detección de enterobacterias productoras de carbapenemasas en la rutina del laboratorio*. Rev Esp Quimioter 28 (Suppl. 1): 8-11.
- Codjoe, F. y Donkor, E. (2017) *Carbapenem resistance: a review*. Med Sci (Basel). 2017 Dec 21;6(1). pii: E1. doi: 10.3390/medsci6010001.
- De la Lastra, V.; Ulloa, T.; Pinto, M.; Vidal, M. y Silva, F. (2010) Serinocarbapenemasas de clase A en enterobacterias. Rev Hosp Clín Univ Chile 21: 232 – 7.

<sup>1</sup> **Categoría B:** Los estudios en animales no demostraron efectos teratogénicos pero al no haber estudios controlados en humanos no puede descartarse la posibilidad de daño con su uso. Debería administrarse a mujeres embarazadas solamente si fuera claramente necesario.

<sup>2</sup> **Categoría C:** estudios en animales (utilizando dosis superiores a las utilizadas en humanos) han registrado efectos embriotóxicos o teratogénos en alguna o varias especies. No hay estudios clínicos específicos en humanos. Su beneficio terapéutico puede ser eventualmente superior a su eventual riesgo teratogénico, y puede estar justificado su uso en mujeres embarazadas bajo control médico.

- Doi, Y. y Chambers, H.F. (2016) *Otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editores). Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8ª ed. Elsevier, Barcelona, España, Capítulo 22, p. 316-20.
- Fresnadillo Martínez, M.; García García, M.; García Sánchez, E. y García Sánchez, J.(2010) *Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 28(Supl 2):53-64.
- Giner Almaraz, S.; Canós Cabedo, M. y Ferrer Gómez, C. (1995) *Meropenem: un nuevo carbapenem en el arsenal terapéutico*. *Farm Hosp* 19: 109-13.
- Morales, R.(2003) *Ertapenem: Una nueva clase de carbapenem*. *Rev Chil Infect* 20: 270—6.
- Núñez Betancourt, A.; Morales Rodríguez, C.; Rivera Martínez, M. y González González, A. (2006) *Nuevos betalactámicos*. *MEDICRIT* 3:132-5.
- Orecchini, L.; López, T. y Littvik, A. (2010) *Resistencia a carbapenemes en Pseudomonas aeruginosa en un período de 10 años en el Hospital Rawson*. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba* 67:135-40.
- Rivero Arias, E.; Herrera Torres, M.; Larrondo Muguercia, H.; Lozano Valdés, D. y León Pérez, D. (1998) *Carbapenémicos y monobactámicos*. *Acta Médica* 8:66-70.
- Sandoval Paredes, J. y Sandoval Paz, C. (2018) *Uso de fármacos durante el embarazo*. *Horiz Med* 18: 71-9.
- Santella, G.; Pollini, S.; Docquier, J.; Almuzara, M.; Gutkind, G.; Rossolini, G. y Radice, M. (2011) *Resistencia a carbapenemes en aislamientos de Pseudomonas aeruginosa: un ejemplo de interacción entre distintos mecanismos*. *Rev Panam Salud Pública* 30:545-8.
- Vallano, A. y Arnau, J. (2009) *Antimicrobianos y embarazo*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 27:536—42.

# CAPÍTULO 5

## Inhibidores de beta-lactamasas

*Paola M. Di Pinto*

### Resumen

Las beta-lactamasas, enzimas secretadas por los microorganismos que hidrolizan el anillo  $\beta$ -lactámico, pueden ser inhibidas por diversas sustancias como el EDTA u otras o por moléculas que presentan estructura química similar a la de los antibióticos que son sustratos de estas enzimas. Estas últimas son conocidas como inhibidores suicidas, dado que en su mecanismo de acción se unen irreversiblemente a las enzimas y se destruyen con ellas. Los inhibidores de beta-lactamasas (IBL) se administran asociados a un beta-lactámico al que protegen de la acción de las  $\beta$ -lactamasas. Los IBL utilizados en la clínica, ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam y avibactam (no beta-lactámico) se combinan con distintos antibióticos como amoxicilina, ampicilina, piperacilina, ceftolozano o ceftacidima. Los IBL no tienen buena absorción oral, salvo algunas combinaciones de ácido clavulánico y sulbactam. Llegan a la mayoría de los tejidos y se eliminan casi completamente por riñón, excepto el ácido clavulánico. Ninguno tiene buena penetración a través de la barrera hematoencefálica sana, por lo tanto no concentran bien en el líquido cefalorraquídeo. Todos son seguros en el embarazo y lactancia. Los efectos adversos incluyen síntomas gastrointestinales y reacciones de hipersensibilidad.

En general, las combinaciones con IBL son activas contra estafilococos, estreptococos, cocos gram negativos, enterobacterias *Haemophilus*, anaerobios y *Enterococcus faecalis*. El sulbactam tiene actividad intrínseca contra *Acinetobacter baumannii*. Las combinaciones con tazobactam y avibactam pueden utilizarse contra *Pseudomonas aeruginosa*.

### Introducción

Desde la aparición de la penicilina, el uso creciente de agentes antimicrobianos fue acompañado del aumento de resistencia a los mismos a través de diversos mecanismos. Esta resistencia motivó la búsqueda de nuevos antibióticos y de sustancias que permitieran evadir la respuesta de las bacterias a dichos agentes o potenciar el efecto de los mismos. Dentro de las distintas estrategias para evitar la resistencia por producción de beta-lactamasas, podemos

nombrar el desarrollo de nuevos antibióticos resistentes a la hidrólisis de las beta-lactamasas, el uso de terapias combinadas y el desarrollo de inhibidores de beta-lactamasas (IBL).

Las beta-lactamasas, enzimas secretadas por los microorganismos que hidrolizan el anillo  $\beta$ -lactámico, pueden ser inhibidas por diversas sustancias como el EDTA o la cloxacilina, sin embargo cuando se las quiso emplear en la clínica, resultaron tóxicas o inefectivas, por inhibir en forma reversible a las enzimas o por no llegar simultáneamente con el antibiótico al sitio de acción. Los IBL que se utilizan hoy en la clínica acompañando a algunos antibióticos son moléculas que presentan una estructura química similar a la de los antibióticos beta-lactámicos, que son los sustratos de estas enzimas.

Los IBL, entonces, son sustancias que se administran asociadas a un beta-lactámico e inhiben la acción de las beta-lactamasas, que son enzimas secretadas por los microorganismos que hidrolizan el anillo beta-lactámico.

Los IBL aparecieron en la década de 1970. El primero descubierto fue el ácido clavulánico (CLA), aislado del *Streptomyces clavuligerus*. A este hallazgo, le siguió el desarrollo del sulbactam (SUL) y del tazobactam (TAZ), dos sulfonas del ácido penicilánico, desarrolladas en 1978 y 1980, respectivamente y, por último, avibactam (AVI).

Las combinaciones utilizadas en la clínica son amoxicilina con CLA, ampicilina con SUL y piperacilina con TAZ. En esta última década se aprobaron dos nuevas combinaciones: TAZ con ceftolozano y AVI con ceftacidima.

Todos estos inhibidores, a excepción de AVI, tienen en su estructura un anillo bicíclico beta-lactámico y son conocidos como inhibidores suicidas, dado que en su mecanismo de acción se unen irreversiblemente a las enzimas y se destruyen con ellas.

## Beta-lactamasas

Existen distintos mecanismos que utilizan las bacterias para evadir el efecto de los antimicrobianos. Estos mecanismos involucran la disminución de la permeabilidad de membrana, el aumento en la expulsión del antibiótico a través de bombas de eflujo, la modificación del sitio blanco de acción y la modificación o destrucción del antibiótico por acción de distintas enzimas. Dentro de este último mecanismo encontramos a las beta-lactamasas, enzimas que hidrolizan a los beta-lactámicos.

La primera descripción que se hizo de las beta-lactamasas se publicó en el año 1940, en paralelo al comienzo del uso de la penicilina en ensayos clínicos. A lo largo de los años, a medida que se avanzó en el desarrollo de nuevos beta-lactámicos, surgieron nuevas beta-lactamasas y diversas mutaciones en los genes bacterianos que producen mayor expresión de las enzimas existentes.

Las beta-lactamasas tienen la capacidad de hidrolizar el anillo beta-lactámico de los antibióticos, mediante la desestabilización y posterior destrucción de la estructura química. Luego de



actuar con una molécula de antibiótico, se desprende del mismo y se regenera, para poder interactuar con una nueva molécula.

Los genes que codifican estas enzimas pueden encontrarse como parte constitutiva del genoma de algunas especies bacterianas o encontrarse en el ADN plasmídico y transferirse entre distintas especies.

Además, encontramos diferencias en el espectro de acción de estas enzimas, según se trate de bacterias gram negativas o gram positivas. En el primer caso, residen en el espacio periplásmico, mientras que en el segundo son secretadas fuera de la célula.

Existen más de 2.800 enzimas descritas. Si bien pueden clasificarse de distintas formas, las dos clasificaciones más frecuentemente utilizadas se basan en la homología de la secuencia de aminoácidos y en sus características funcionales (espectro de hidrólisis, propiedades de inhibición, etc.)

La primera forma de clasificación, desarrollada por Ambler en 1980, agrupa las enzimas según la secuencia de aminoácidos, formando cuatro grupos. Las clases A, C y D tienen residuos de serina en el sitio activo, capaces de hidrolizar el anillo  $\beta$ -lactámico mediante la formación de una unión covalente (una acilación) entre la enzima y el antibiótico. Las enzimas de clase B necesitan como cofactor un metal divalente (zinc).

La otra clasificación fue realizada por Bush en 1989 y actualizada por Bush y Jacoby en 2010. Estos autores realizaron la clasificación basándose en el espectro de hidrólisis y las características de inhibición y las acomodaron en cuatro grupos.

Algunas de las enzimas más conocidas, el sustrato sobre el que actúan, la inhibición por los inhibidores suicidas y su agrupación se describen en la tabla 1.

## Estructura química de los inhibidores de beta-lactamasas

Los IBL, excepto AVI, son derivados del anillo penicilánico. A diferencia de otros  $\beta$ -lactámicos, tienen un grupo saliente en posición C1 del anillo de 5 miembros. En el CLA, ese grupo está ocupado por una unión de tipo éter que sustituye al azufre de las penicilinas, mientras que en SUL y TAZ encontramos un grupo sulfona. El TAZ, además, posee un grupo triazólico en C2, que aumenta el espectro de acción del inhibidor en relación a sus pares. Esta modificación del anillo para incluir un buen grupo saliente permite su apertura para poder interactuar con las  $\beta$ -lactamasas. La estructura química de los distintos IBL se observa en la figura 1.

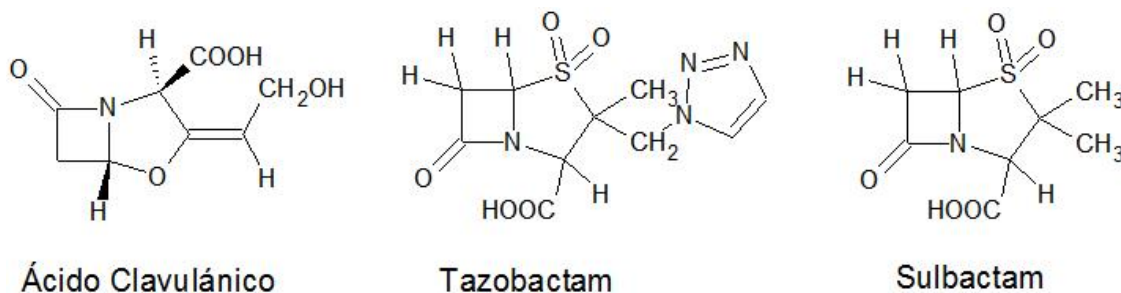
AVI es un inhibidor no  $\beta$ -lactámico, miembro de la clase de los azabicicloalcanos (Fig. 2).

**Tabla 1. Principales beta-lactamasas según las clasificaciones de Ambler y Bush-Jacoby**

Ambler	Bush-Jacoby	Sustrato	Inhibición por CLA/TZB	Enzimas
C	1	Cefalosporinas	No	AmpC, FOX-1
A	2b	Penicilinas y cefalosporinas de 1 <sup>a</sup> y 2 <sup>a</sup> generación	Sí	TEM-1, TEM-2, SHV-1
A	2be	Cefalosporinas de espectro extendido y monobactames	Sí	SHV-2, CTX-M, PER-1, VEB-1
D	2df	Carbapenemes	Variable	OXA-48, OXA-163
A	2f	Carbapenemes	Variable	KPC, IMI-1, SME-1
B	3 <sup>a</sup>	Carbapenemes	No	IMP-1, VIM-1, NDM

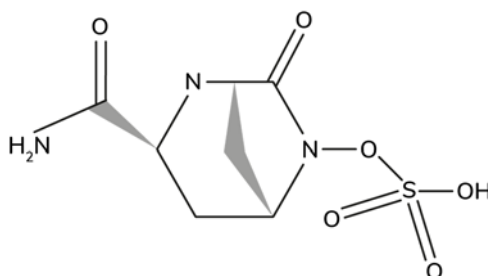
CLA: ácido clavulánico, TAZ: tazobactam

**Figura 1. Estructura química del ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam**



(Dibujos realizados por la autora)

**Figura 2. Estructura química de avibactam**



(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

## Mecanismo de acción

La reacción en la que actúan los IBL es una reacción de tipo enzimática que involucra una inhibición competitiva por analogía de sustrato y una inhibición no competitiva, para formar un complejo inactivo enzima-inhibidor. Los distintos pasos de la reacción incluyen:

- Formación de un complejo no covalente enzima-inhibidor (inhibición competitiva).
- Ataque nucleofílico por un residuo de serina de la enzima, con la formación un intermedio acil-enzima.

La estabilidad de los intermediarios acil-enzima está basada en las propiedades de las enzimas y los inhibidores. En función de cuán estable es este intermediario, la reacción puede proceder hacia dos caminos:

- 1) Desacilación: la acil-enzima sufre descarboxilación e hidrólisis de enlaces éster, regenerando la beta-lactamasa activa.
- 2) Formación de un complejo irreversible: se produce así la inactivación de la enzima (inhibición no competitiva). Este paso vuelve irreversible el proceso de acilación.

La eficacia de acción de los IBL depende de cuál de las dos vías ocurre en mayor proporción.

## Acción de los inhibidores sobre las distintas beta-lactamasas

La efectividad de la inhibición depende también de la llegada del inhibidor al sitio en el que debe actuar, de la cantidad de enzima producida (que debe ser menor que la que puede bloquear el inhibidor) y a la estabilidad de los beta-lactámicos frente a la enzima.

En general, estos inhibidores tienen un buen efecto contra las beta-lactamasas de clase A (2b y 2be), pero los de mayor actividad son TAZ y CLA, y el SUL queda en último lugar. Ninguno es efectivo contra las enzimas de clase 2f, excepto AVI.

Ningún inhibidor puede actuar sobre enzimas de clase B.

La actividad sobre las enzimas de clase C es muy variable, los inhibidores sulfonados tienen mayor actividad que el CLA, aunque frente a las enzimas clase C de *Pseudomonas aeruginosa*, TAZ es el que tiene mayor efecto antagonista. Este efecto es más importante al estudiar el accionar de la combinación ceftolozano/tazobactam. Ninguno es buen inhibidor de las enzimas de clase 1 producidas por *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Providencia spp.*, *Serratia marcescens* y *Morganella morganii*.

Los inhibidores no actúan eficientemente contra las enzimas de clase D, y su actividad varía según cada tipo de enzima.

## Espectro de actividad

El espectro de actividad varía no sólo entre los distintos inhibidores, sino que incluso se debe analizar por separado cada combinación de beta-lactámico/inhibidor de beta-lactamasas (BL/IBL).

Las especies bacterianas que son sensibles a la acción del CLA combinado con amoxiciclina (AMC) son *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia*, *Bacteroides* spp. y otros anaerobios. Tiene pobre actividad contra enterobacterias, pero puede utilizarse frente a las beta-lactamasas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Proteus vulgaris*. CLA tiene buena actividad contra las  $\beta$ -lactamasas de *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus influenzae*. No tiene actividad sobre *P. aeruginosa* y es muy poco activo sobre *Enterococcus*, salvo sobre *Enterococcus faecalis*. AMC no tiene acción sobre bacterias productoras de cefalosporinas del tipo AmpC.

SUL se usa en combinación con aminopenicilinas y algunas cefalosporinas. En nuestro país se utilizan combinaciones con ampicilina y amoxicilina. Estas combinaciones, al igual que AMC, no tienen actividad contra enterobacterias productoras de AmpC ni contra *P. aeruginosa*. Tienen buena actividad contra *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp. *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Staphylococcus* spp. sensibles a meticilina, *Streptococcus* spp. y *E. faecalis*. Son muy activas contra *Bacteroides* spp. y otros anaerobios, *N. gonorrhoeae* y el SUL tiene actividad *per se* frente a *Acinetobacter* spp.

TAZ se ha utilizado históricamente en combinación con piperacilina. Esta combinación, en comparación con las anteriores, es la que tiene mayor actividad contra las beta-lactamasas de las bacterias gram negativas, principalmente de la familia *Enterobacteriaceae*. También puede utilizarse contra *P. aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *H. influenzae*, *Bacteroides* spp., *E. faecalis* y anaerobios. Pero no es activa contra *Acinetobacter baumannii*.

En los últimos años surgió una nueva combinación que utiliza ceftolozano junto a TAZ (C/T) y sirve como droga antipseudomonadal. No es útil contra las enterobacterias que presentan enzimas AmpC inducibles. Tiene un moderado efecto sobre anaerobios y *Streptococcus* spp., pero es escasa la actividad sobre *Staphylococcus* spp.

La combinación ceftacídima-avibactam (CAZ/AVI) conserva el espectro original de la ceftacídima, pero tiene buena actividad frente a *Streptococcus* spp. y *Haemophilus influenzae*. Su actividad sobre *Staphylococcus* spp. y bacilos gram negativos aerobios no fermentadores diferentes de *Pseudomonas* es limitada y no actúa frente a *Enterococcus* ni sobre la mayoría de los anaerobios estrictos. En suma, su aplicación está destinada al tratamiento de infecciones producidas por bacterias aerobias gram negativas resistentes a ceftazidima debido a la producción de alguna de las serin-beta-lactamasas que son inactivadas por AVI.

## Farmacocinética

Las características farmacocinéticas de los IBL clásicos se describen en la tabla 2.

**Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de los inhibidores de beta-lactamasas**

Parámetro	CLA	SUL	TAZ
Absorción oral	Buena, 75%	Regular	Mala
Volumen de distribución (L)	17	24	19
Pico sérico (µg/ml)	4	1,4	27
Eliminación renal (%)	40	75	60
Unión a proteínas (%)	22	30	23
Vida media (horas)	1,2	1	0,8

CLA: ácido clavulánico, SUL: sulbactam, TAZ: tazobactam

CLA es el que tiene mejor absorción oral. TAZ debe ser administrado por vía parenteral. El volumen de distribución de todos es similar. Se distribuyen bien en líquido peritoneal, líquidos tisulares, esputo, oído medio, mucosa intestinal, tejido cardíaco, tejido pulmonar, próstata, vesícula y bilis, donde alcanzan una concentración del 53-100% de la concentración plasmática.

Todos tienen bajo porcentaje de unión a proteínas plasmáticas. Todos se eliminan por riñón, salvo CLA que es metabolizado y menos del 50 % se elimina por esta vía.

Ninguno tiene buena penetración a través de la barrera hematoencefálica, por lo tanto no concentran bien en líquido cefalorraquídeo.

## Efectos adversos

Los efectos adversos de las combinaciones BL/IBL son similares a los efectos de los demás beta-lactámicos. Dentro de los más frecuentes encontramos los efectos sobre el aparato digestivo (diarrea, náuseas y vómitos, flatulencia, distensión abdominal, gastritis, estomatitis), que se asocian con elevación de las enzimas hepáticas.

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad, desde leves (urticaria, prurito, piel seca y eritema) hasta realmente graves como el *shock* anafiláctico. A veces se observa una disminución de las células hematopoyéticas cuya causa también está asociada a este tipo de reacciones.

La vía de administración parenteral se asoció a dolor en el sitio de aplicación con inflamación, flebitis y tromboflebitis.

Otros efectos adversos incluyen disminución de la concentración plasmática de albúmina, aumento de urea y creatinina, disuria y hematuria.

La combinación AMC no debe administrarse en enfermos con leucemia linfocítica, mononucleosis infecciosa o infecciones por citomegalovirus. Está aceptado su uso durante el embarazo (categoría B) y lactancia.

## Presentación farmacológica y dosis recomendadas

- AMC tiene presentación oral y endovenosa. La proporción BL/IBL es de 4/1 para la forma oral, y de 5/1 o 10/1 para las presentaciones endovenosas. La dosis recomendada es 875 mg cada 8 horas.
- AMS tiene presentación intravenosa e intramuscular en relación 2/1, y presentación oral 1/1 y se comercializa como polvo deshidratado. Una vez reconstituido, dura sólo 8 horas a temperatura ambiente y 72 horas en refrigeración. Las dosis son de 1,5 a 3 g cada 6 horas.
- PTZ sólo tiene presentación intravenosa en relación 8/1. La dosis recomendada es de 24/8 g por día. Una vez reconstituida, la suspensión tiene una estabilidad de hasta 24 horas a temperatura ambiente o hasta 7 días en refrigeración. La dosis recomendada es de 3,375 g cada 6 horas.
- Cefotolozano/tazobactam (C/T): se presenta en relación 2/1 para ser aplicado de manera intravenosa en dosis de 1,5 g cada 8 h, con infusiones de 1 hora.

**Tabla 3. Presentación farmacológica y dosificación**

Inhibidor	Presentación	Relación BL/IBL	Dosis
AMC	Oral	4/1	875 mg / 12h
	Endovenosa	5/1-10/1	
AMS	Oral	1/1	1,5 a 3 g / 6 h
	Endovenosa	2/1	
	Intramuscular	2/1	
PTZ	Endovenosa	8/1	3,375 g / 6 h
C/T	Endovenosa	2/1	1,5 g / 8 h

BL/IBL: beta-lactámico/inhibidor de beta-lactamasas, AMC: amoxicilina-ácido clavulánico, AMS: ampicilina-sulbactam, PTZ: piperacilina-tazobactam, C/T cefotolozano-tazobactam

## Aplicaciones clínicas

AMC y AMS están indicados en:

- Infecciones de vías respiratorias altas y bajas: otitis medias agudas y crónicas, sinusitis, faringoamigdalitis, absceso periamigdalino, adenoiditis, laringitis aguda, bronquitis crónica, traqueobronquitis, neumonía de la comunidad en pacientes sin comorbilidades y neumonías aspirativas.
- Infecciones bucofaríngeas: abscesos odontogénicos
- Infecciones urinarias.
- Infecciones de piel y partes blandas, especialmente de origen mixto: pie diabético, úlceras, heridas por mordeduras e infecciones anoperineales.
- Infecciones abdominales de origen entérico.
- Infecciones ginecológicas y obstétricas.

Además, AMS está recomendado en infecciones óseas y articulares, y como profilaxis previa a cirugía.

En cuanto al uso en el tratamiento empírico de meningitis, el aumento en la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* por modificación de PBP vuelve inefectivas a todas las combinaciones de BL/IBL, con lo cual su elección como primera línea está desaconsejada.

PTZ tiene las mismas indicaciones que los anteriores, pero dado su mayor efecto sobre algunas enterobacterias y sobre *P. aeruginosa*, está especialmente indicado para todas las infecciones que sean de origen intrahospitalario. También puede utilizarse en infecciones complicadas del tracto urinario, septicemias y en infecciones en pacientes neutropénicos.

C/T está aprobado para su uso en infecciones complicadas del tracto urinario y para infecciones abdominales, en combinación con metronidazol. Se aconseja su uso frente a infecciones en las que se sospecha que *P. aeruginosa* puede ser el agente causal.

## Referencias

- Drawz, S.M. y Bonomo, R.A. (2010) *Three decades of  $\beta$ -lactamase inhibitors*. Clin Microbiol Rev 23: 160–201.
- Finlay, J.; Miller, L. y Poupard, J.A. (2003) *A review of the antimicrobial activity of clavulanate*. J Antimicrob Chemother 52: 18–23.
- Hart, S.M. y Bailey, E.M. (1996) *A practical look at the clinical usefulness of the beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations*. Ann Pharmacother 30:1130-40.
- Liscio, J.L.; Mahoney, M.V. y Hirsch, E.B. (2015) *Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections*. Int J Antimicrob Agents 46:266-71.

- Olivera, A. y Castillo, F.J. (2017) *Espectro y actividad in vitro de ceftazidima/avibactam*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 35(Supl 2):11-4.
- Ryan, L.C. y Manjunath, P.P. (2019) *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-lactamase inhibitors*. *Pharmacotherapy* 39:182-95.
- Shlaes, D.M. (2013) *New  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations in clinical development*. *Ann NY Acad Sci* 1277: 105–14.
- Tehrani, K. y Martin, N. (2018)  *$\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations: an update*. *Med Chem Commun* 9: 1439-56.
- Toussaint, K.A; Gallagher, J.C. (2015)  *$\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations: from then to now*. *Ann Pharmacother* 49:86-98.
- Williams, J.D. (1999)  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Int J Antimicrob Agents* 12 (Suppl. 1) S3–S7.



## **SEGUNDA PARTE**

---

### **Otros inhibidores de la síntesis de la pared celular**

# CAPÍTULO 6

## Glucopéptidos

*Mariana C. Suárez*

### Resumen

Los glucopéptidos, vancomicina y teicoplanina, actúan sobre la síntesis de la pared celular de las bacterias en un paso previo al que actúan los beta-lactámicos, impidiendo la elongación del peptidoglicano.

Son activas frente a bacterias gram positivas, incluyendo frecuentemente a cepas multirresistentes. Tienen actividad bactericida ante *Staphylococcus* spp. pero solo son bacteriostáticos frente a *Enterococcus* spp.

La resistencia a los glucopéptidos está dada por cambios en la terminación D-ala-D-ala (enterococos), o por engrosamientos en la pared, impidiendo la acción de estos antibióticos (estafilococos).

Tienen una mala absorción por vía oral, por lo que la administración es por vía parenteral. Solo teicoplanina puede administrarse en forma intramuscular.

Presentan algunos efectos adversos importantes como oto y nefrotoxicidad asociados a concentraciones elevadas en suero.

### Introducción

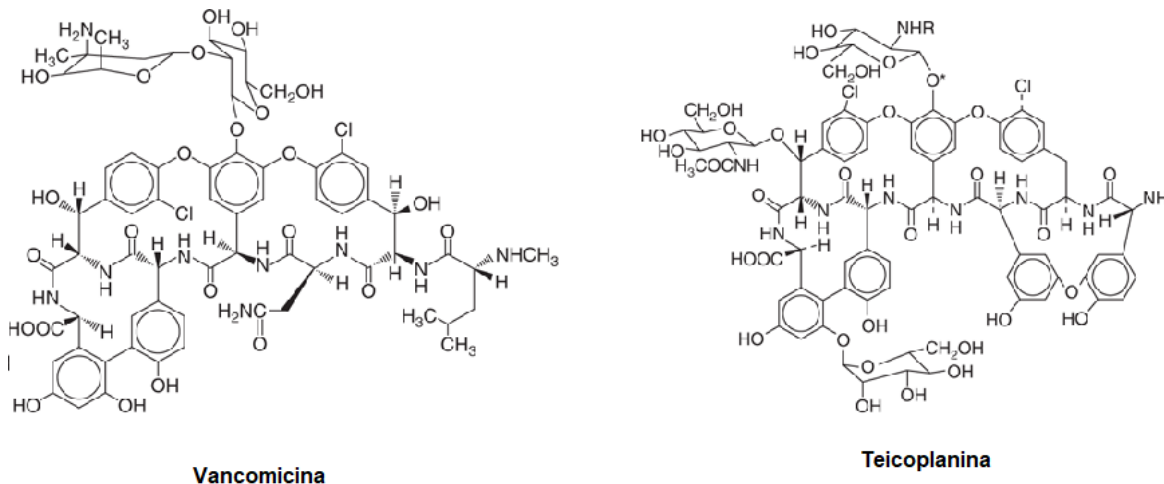
Los glucopéptidos son moléculas de alto peso molecular. La vancomicina y la teicoplanina se encuentran disponibles para su utilización en clínica humana. La vancomicina fue obtenida en 1956 a partir del *Amycolatopsis orientalis* (anteriormente conocido como *Streptomyces orientalis*) y fue aprobada en 1958 para ser usada frente a *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina. La teicoplanina es un producto de la fermentación de *Actinoplanes teichomiceticus*. Ambos antibióticos actúan sobre la síntesis de la pared bacteriana uniéndose a las terminaciones D-alanil-D-alanina de los precursores del peptidoglucano inhibiendo su elongación. Al ser moléculas de alto peso molecular no pueden atravesar la pared de las bacterias gram negativas, por lo que estos antibióticos son activos principalmente frente a bacterias gram positivas.

Presentan algunos efectos adversos importantes como ototoxicidad y nefrotoxicidad asociados a concentraciones elevadas en suero.

## Estructura química

Los glucopéptidos son moléculas hidrófilas de alto peso molecular cuya estructura central es la de un heptapéptido. La diferencia entre vancomicina y teicoplanina se encuentra en los sustituyentes de los residuos aromáticos (Fig. 1).

**Figura 1. Estructura química de la vancomicina y la teicoplanina**



(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

## Propiedades farmacológicas

Tienen una mala absorción por vía oral, por lo que la administración es por vía parenteral. Solo teicoplanina puede administrarse en forma intramuscular. Su eliminación es renal y, en consecuencia, sus concentraciones séricas deben monitorearse sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. Alcanzan concentraciones terapéuticas en distintos órganos y en líquido ascítico, pericárdico y sinovial. La penetración ósea es solo del 15-20%. Cuando se aplica por vía parenteral la eliminación fecal es escasa, por lo que en casos de diarrea por *Clostridium difficile* se administra por vía oral. La llegada a líquido cefalorraquídeo es mala, por lo que en casos de meningitis, pueden administrarse por vía intratecal.

## Espectro de actividad

Los glucopéptidos tienen actividad ante gram positivos, tanto cocos como bacilos, incluyendo algunos anaerobios. Vancomicina y teicoplanina tienen una actividad similar frente *Staphylococcus aureus* incluyendo cepas resistentes a meticilina. Teicoplanina es más activa ante estreptococos, pero muestra menor actividad frente a algunos estafilococos coagulasa negati-

vos como *Staphylococcus haemolyticus*. Son activos frente a otros gram positivos como *Bacillus* spp., *Listeria monocytogenes*, bacterias corineformes, algunos *Actinomyces* y otros anaerobios como *Clostridium* spp. (incluido *C. difficile*) y *Peptostreptococcus*, pero no presentan actividad frente a gram negativos, muchos lactobacilos, *Erysipelothrix*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Weisella*, *Rickettsia*, *Chlamydia* y *Mycobacterium* spp.

## Mecanismo de acción

Los glucopéptidos actúan uniéndose a la terminación D-alanil-D-alanina en el extremo carboxiterminal de los péptidos precursores de la pared bacteriana. De esta forma interfieren con la transpeptidación e impiden la formación del entrecruzamiento necesario para la elongación del peptidoglucano. Aumentan la permeabilidad de la membrana y disminuyen la síntesis de ARN.

## Mecanismos de resistencia

La resistencia a los glucopéptidos está dada por cambios en la terminación D-ala-D-ala (enterococos), o por engrosamientos en la pared, impidiendo la acción de los antibióticos (estafilococos).

En enterococos se describieron distintos fenotipos de resistencia dados por mutaciones en los genes que codifican la terminación D-ala-D-ala, que provocan el cambio por D-ala-D-ser o por D-ala-D-lac y de esta forma dejan de ser blancos de los glucopéptidos. Los distintos fenotipos de resistencia pueden clasificarse en intrínsecos o adquiridos y son:

**Van A:** (D-Ala-D-Lac). Confiere elevada resistencia a vancomicina y teicoplanina. Es inducible y puede ser transferible mediante plásmidos o transposones.

**Van B:** (D-Ala-D-Lac). Moderada resistencia a vancomicina y sensibilidad a teicoplanina. Es inducible, cromosómica y puede transmitirse por conjugación.

**Van C:** (D-Ala-D-Ser). Resistencia de bajo nivel a vancomicina, sensibilidad a teicoplanina. Cromosómica constitutiva no transmisible. Natural en *Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus casseliflavus/flavescens*.

**Van D:** (D-Ala-D-Lac). Resistencia moderada a vancomicina, sensibilidad a teicoplanina. Inducible y constitutiva. No transferible.

**Van E:** (D-Ala-D-Ser). Resistencia moderada a vancomicina, sensibilidad a teicoplanina.

**Van G** (D-Ala-D-Ser). Resistencia a vancomicina, sensibilidad a teicoplanina.

En *S. aureus* y otros estafilococos la resistencia a vancomicina puede darse en forma heterogénea o intermedia. Estas cepas se denominan hetero-VISA o VISA respectivamente. Posteriormente se observó también una disminución en la sensibilidad a teicoplanina por lo que se denominaron GISA (*glycopeptide intermediate S. aureus*). Esto surge de mutaciones secuen-

ciales que llevan a un engrosamiento de la pared. Existen factores predisponentes para el desarrollo de estas cepas como insuficiencia renal crónica, tratamientos previos con vancomicina en meses anteriores, infecciones de alto inóculo. Se diferencian entre sí por los valores de CIM. Existen unas pocas cepas de *S. aureus* con resistencia a altos niveles de vancomicina (VRSA) por transferencia de genes *vanA* a partir de enterococos resistentes (Tabla 1).

## Indicaciones clínicas

El uso de glucopéptidos está indicado para infecciones graves por microorganismos gram positivos resistentes a beta-lactámicos, en pacientes alérgicos a los mismos, como profilaxis para endocarditis en estos pacientes o como alternativa para diarrea por *Clostridium difficile* e infecciones graves de piel y tejidos blandos.

**Tabla 1. Características de las distintas formas de resistencia a vancomicina en *Staphylococcus aureus***

CIM de vancomicina	Denominación	Fenotipo
≤ 1 µg/ml	VSSA	sensible
1,5-2 µg/ml	h-VISA	heterorresistente
4-8 µg/ml	VISA	intermedio
≥ 16 µg/ml	VRSA	resistente

## Efectos adversos y contraindicaciones

La vancomicina tiene distintos efectos adversos, relacionados con la infusión intravenosa “síndrome del hombre rojo” (prurito y eritema principalmente en cuello y parte superior del tronco) y flebitis; reacciones alérgicas (*rash*, fiebre, dermatitis exfoliativa); reacciones hematológicas que revierten al retirar el antibiótico (neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia). También produce nefrotoxicidad (generalmente en tratamientos prolongados) y ototoxicidad (*tinnitus*). La teicoplanina presenta efectos adversos con menor frecuencia.

## Referencias

- Calvo, J. y Martínez-Martínez, L. (2009) *Mecanismos de acción de los antimicrobianos*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 27:44–52.
- Carcelero, E. y Soy, D. (2012) *Dosificación de antibióticos en el tratamiento de las infecciones por SARM en pacientes con insuficiencia renal aguda sometidos a técnicas continuas de depuración extrarrenal*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 30:249–56.
- Errecalde, L.; Ceriana, P.; Gagetti, P.; Erbín, M.; Duarte, A.; Rolón, M.J.; Cuatz, D.; Corso, A. y Kaufman, S. (2013) *Primer aislamiento en Argentina de Staphylococcus aureus resistente a la metilina adquirido en la comunidad con sensibilidad intermedia a la vancomicina y no sensibilidad a la daptomicina*. *Rev Argent Microbiol* 45:99-103.
- Pigrau, C. (2003) *Oxazolidinonas y glucopéptidos*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 21:157-65.

# CAPÍTULO 7

## Fosfomicina

*Horacio A. Lopardo*

### Resumen

La fosfomicina es un antibiótico bactericida de bajo peso molecular actualmente producido por síntesis química. Es hidrosoluble, muy estable y se administra por vía parenteral (sal disódica) o por vía oral (sal cálcica o fosfomicina trometamol). Penetra a la bacteria por medio de dos sistemas de permeasas (D-glucosa-6-fosfato y L- $\alpha$ -glicerofosfato) y en el interior de la bacteria inhibe la síntesis de la pared celular por acción sobre la enzima UDP-N-acetilglucosamina-3-O-enolpiruviltransferasa. Actúa sobre diversas bacterias gram positivas y gram negativas, atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza concentraciones elevadas en suero y en orina por lo que se ha utilizado en infecciones urinarias, bacteriemia, meningitis, etc., en especial, últimamente, en casos producidos por bacterias multirresistentes.

Los efectos adversos registrados han sido de carácter leve y muy escasos.

### Introducción

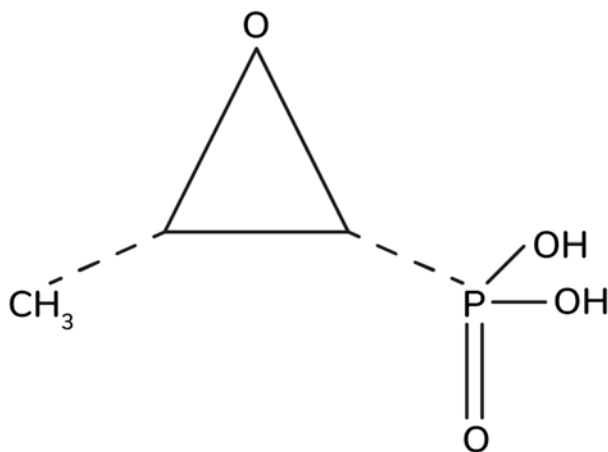
La fosfomicina es un antibiótico bactericida natural, de bajo peso molecular (138,1), obtenido en 1969 a partir de *Streptomyces fradie*, una bacteria proveniente de muestras de tierra de Alicante, España. Es el ácido (-) cis-1,2-epoxipropilfosfónico, actualmente producido por síntesis química. Es hidrosoluble, muy estable y se administra por vía parenteral (sal disódica) o por vía oral (sal cálcica o fosfomicina trometamol).

### Estructura química

La fosfomicina, como se mencionó, es el ácido (-) cis-1,2-epoxipropilfosfónico (Fig. 1) que puede administrarse como sal disódica  $C_3H_5Na_2O_4P$  por vía intravenosa o intramuscular (menos usada por el dolor que produce en el sitio). También puede administrarse por

vía oral como sal cálcica (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>CaO<sub>4</sub>P) o combinada con tris-hidroximetil-aminometano (trometamina o trometamol)

**Figura 1. Estructura química de la fosfomicina**



(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

## Farmacocinética

**Tabla 1. Propiedades farmacológicas de la fosfomicina**

<b>Posología y administración</b>			
Dosis habitual	Ca = 0,5-1g Tm = 3 g	1-2g	0,5-1g
Frecuencia	Ca = 6-8h Tm = 24h	8h	6-8h
Vía de administración	Vía oral	IM	IV
<b>Perfil farmacocinético</b>			
C <sub>max</sub> (µg/ml)	10-30	17-45	28-46 N: 55-120
T <sub>max</sub>	2h	1h	30 min
Vida media de eliminación	4h		1,5-2h

T<sub>max</sub>: Tiempo en que se alcanza la C<sub>max</sub>; C<sub>max</sub>: Concentración plasmática máxima; Ca: fosfomicina cálcica; Tm: fosfomicina trometamol; IM: intramuscular; IV: endovenosa; N: niños



La fosfomicina atraviesa la barrera hematoencefálica aún sin las meninges inflamadas o en etapas de curación del episodio de meningitis. También atraviesa la placenta y llega al humor acuoso en concentraciones útiles para inhibir a la mayoría de los patógenos de endoftalmitis. Alcanza concentraciones importantes en el líquido intersticial (hasta 60 µg/ml), en válvulas cardíacas (hasta 70 µg/ml), en secreciones respiratorias (1/4 – 1/2 de las concentraciones plasmáticas), hueso (más de 100 µg/ml) y penetra activamente en el interior de los polimorfonucleares. Tiene buena penetración en el riñón, pared vesical, próstata y vesículas seminales.

Presenta incompatibilidad química con numerosos antibióticos por lo que en caso de uso combinado se debe administrar en forma independiente.

## Mecanismo de acción

La fosfomicina penetra en el interior de la célula bacteriana por medio de dos sistemas de permeasas: (1) sistema de transporte del D-glucosa-6-fosfato, inducible y (2) sistema del L-α-glicerofosfato. Una vez dentro de la bacteria compete con el sustrato de la UDP-N-acetilglucosamina-3-O-enolpiruviltransferasa (MurA), enzima que cataliza la primera etapa de la biosíntesis del heteropolímero del peptidoglucano, previa a la incorporación del fosfoenolpiruvato a la uridin-N-acetilglucosamina para originar el ácido UDP-N-acetilmurámico.

Actúa sobre bacterias en fase de crecimiento y su acción es eminentemente bactericida. Suele presentar efecto sinérgico si se la administra junto con beta-lactámicos, teicoplanina, daptomicina y quinolonas. Solo se detectó antagonismo con rifampicina.

Las pruebas de sensibilidad in vitro se deben realizar en presencia de 25 µg/ml de glucosa-6-fosfato para estimular su incorporación a la bacteria.

## Mecanismos de resistencia

Los microorganismos son capaces de resistir la acción de la fosfomicina a través de tres mecanismos principales: alteración del sistema de transporte, alteración del sitio de acción y ruptura enzimática del anillo.

### Alteración del sistema de transporte

Las poblaciones bacterianas, por lo general, presentan mutantes resistentes a fosfomicina en proporción de 1:10<sup>6</sup> a 1/10<sup>9</sup> a través de un mecanismo cromosómico que afecta el transpor-

te de la droga. Éste consiste en una mutación genética en determinantes que codifican uno o ambos sistemas de transporte (L- $\alpha$ -glicerofosfato o glucosa-6-fosfato).

## Modificación enzimática del antibiótico

Este mecanismo puede ser de naturaleza cromosómica o plasmídica. El mecanismo en sí está dado principalmente por la presencia de la enzima cromosómica fosfomicina-glutación-S-transferasa que cataliza la formación de enlaces covalentes entre el residuo SH del glutatión y el C-1 de la fosfomicina. También puede darse por la presencia de genes que codifican otras tres enzimas y están localizados en plásmidos. Los compuestos formados pueden ser: glutatión-fosfomicina (gen *fosA*), L-cisteína-fosfomicina (gen *fosB*), ATP-fosfomicina (gen *fosC*) y agua-fosfomicina (gen *fosX*).

## Ruptura enzimática del anillo

La inactivación de la fosfomicina se puede dar por la apertura del enlace entre el carbono y el fósforo del anillo por una enzima (C-P-liasa) que puede encontrarse en algunas cepas de *Pseudomonas*.

La fosfomicina no presenta resistencia cruzada con ningún antibiótico. Su resistencia implica un costo biológico de adaptación (*cost fitness*) por lo que se mantiene en niveles bajos en *E. coli* (aproximadamente 3%) y *P. aeruginosa* (aproximadamente 10%), incluso en países donde su uso no es despreciable.

## Espectro de actividad

Su espectro de actividad es amplio ya que actúa sobre diversas bacterias gram positivas y negativas (Tabla 2).

Tabla 2. Espectro de actividad de la fosfomicina

Bacterias muy sensibles (CIM $\leq$ 16 $\mu$ g/ml)*	Bacterias moderadamente sensibles (CIM = 16-64 $\mu$ g/ml)*	Bacterias resistentes (CIM > 64 $\mu$ g/ml)*
<i>Staphylococcus aureus</i>	Otros estafilococos coagulasa negativos	<i>Staphylococcus saprophy-</i> <i>ticus</i>
<i>Staphylococcus epidermi-</i> <i>dis</i>	<i>Listeria</i> y <i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Corynebacterium striatum</i>
EBH grupos A,C,G,F	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Micobacterias y <i>Nocardia</i>
<i>Neumococo</i> y EGV	<i>N. meningitidis</i>	<i>Bordetella</i>
<i>Enterococos</i>	<i>Bartonella</i>	<i>Legionella</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Otras no fermentadoras
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Vibrio</i>	<i>Capnocytophaga</i> spp.
Enterobacterias (1)	Enterobacterias (2)	<i>Coxiella</i> y <i>Rickettsia</i>
<i>Campylobacter</i>	<i>T. pallidum</i>	<i>Chlamydia</i>
<i>Aeromonas</i>	<i>Leptospira</i>	<i>Mycoplasma</i>
Anaerobios (3)	Anaerobios (4)	<i>Bacteroides</i>

EBH: estreptococos beta-hemolíticos; EGV: estreptococos del grupo viridans; Enterobacterias (1): *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*; Enterobacterias (2): *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Morganella morganii*; Anaerobios (3): *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Veillonella*; Anaerobios (4): *Clostridium perfringens*, *Prevotella*

\* Los puntos de corte de CIM para pruebas in vitro son  $\leq$ 64  $\mu$ g/ml = S, 128  $\mu$ g/ml = I,  $\geq$ 256 = R

## Indicaciones clínicas

Las formulaciones orales, especialmente la fosfomicina trometamol, se utilizan en el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas en niños y adultos e incluso en el control de la bacteriuria en el embarazo. Las formulaciones que se aplican por vía intramuscular o endovenosa se utilizan para las infecciones urinarias complicadas.

También las formulaciones orales pueden utilizarse para el tratamiento de gastroenteritis por *E. coli* enteropatógena, *Campylobacter*, *Shigella* y *Salmonella*.

Se puede utilizar para el tratamiento de infecciones respiratorias por neumococo, enterobacterias o *P. aeruginosa*, otitis crónicas, meningitis, pioventriculitis, infecciones intraabdominales y ginecoobstétricas.

Su uso combinado con otras drogas se emplea para el tratamiento de infecciones graves por microorganismos multirresistentes.

## Efectos adversos y contraindicaciones

Los efectos secundarios son mínimos: náuseas, vómitos, dispepsia y heces blandas, en un 2% de los casos. También pueden producirse erupciones cutáneas, eosinofilia y elevación asintomática de transaminasas hepáticas en un 0,2 – 0,3% de los casos. Por su contenido en sodio, en altas dosis puede producir alteraciones electrolíticas y por su forma de administración, flebitis (endovenosa) o dolor en el sitio (intramuscular).

## Referencias

- Falagas, M.E.; Giannopoulou, K.P.; Kokolakis, G.N. y Rafailidis, P.I. (2008) *Fosfomicin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections*. Clin Infect Dis 46:1069-77.
- Garau, J. (2008) *Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomicin, nitrofurantoin and tigecycline*. Clin Microbiol Infect 14 Suppl 1:198-202.
- Gobernado, M. (2003) *Fosfomicina*. Rev Esp Quimioter 16:15-40.
- Michalopoulos, A.S.; Livaditis, I.G. y Gougoutas, V. (2011) *The revival of fosfomicin*. Int J Infect Dis 15:e732-9.
- Raz, R. (2012) *Fosfomicin: an old--new antibiotic*. Clin Microbiol Infect 18:4-7.

## TERCERA PARTE

---

### Antibióticos que alteran las membranas celulares

# CAPÍTULO 8

## Polimixinas

*José A. Viegas Caetano*

### Resumen

Las polimixinas son detergentes polipeptídicos catiónicos con pesos moleculares mayores o iguales a 1.000 daltons. Son activas frente a una gran cantidad de bacilos aerobios gram negativos, con las excepciones de algunos no fermentadores y, dentro de las enterobacterias, de los géneros *Serratia* y los miembros de la familia *Proteaceae*, que son resistentes naturales. Son inactivas frente a microorganismos gram positivos, cocos gram negativos y la mayoría de los anaerobios. Las utilizadas en clínica son: polimixina B y E. La polimixina B está disponible en un preparado parenteral que se puede administrar por vía intramuscular e intravenosa y también se puede emplear para uso tópico. La colistina (polimixina E) ha estado disponible como sulfato de colistina para uso tópico y oral, y como formulaciones de colistimetato para uso intravenoso. El colistimetato también se ha utilizado para tratamientos inhalados y el colistimetato y la polimixina B se han administrado por vía intratecal o intraventricular.

En la década de 1980 las polimixinas cayeron en desuso debido a su nefrotoxicidad, y posteriormente se reservaron sobre todo para uso tópico y oral. La aparición de bacterias gram negativas multirresistentes y la falta de nuevos antibióticos para combatirlas, han llevado a la reactivación de las polimixinas en la práctica clínica. La reintroducción de polimixinas durante los últimos años está relacionada principalmente con el uso de la colistina.

Su acción antibacteriana ocurre por la penetración de estas moléculas en las membranas celulares externas de las bacterias y su interacción electrostática con los fosfolípidos de las mismas, a las que rompen con rapidez mediante el desplazamiento competitivo de los cationes divalentes.

La resistencia de las bacterias gram negativas suele estar relacionada con modificaciones del lipopolisacárido. Otro mecanismo de resistencia (MCR-1), plasmídico y de gran significación clínica, consiste en la unión de una etanolamina a un grupo fosfato de los lípidos A, lo que hace que la membrana sea más electropositiva y repela a las polimixinas cargadas positivamente.

## Introducción

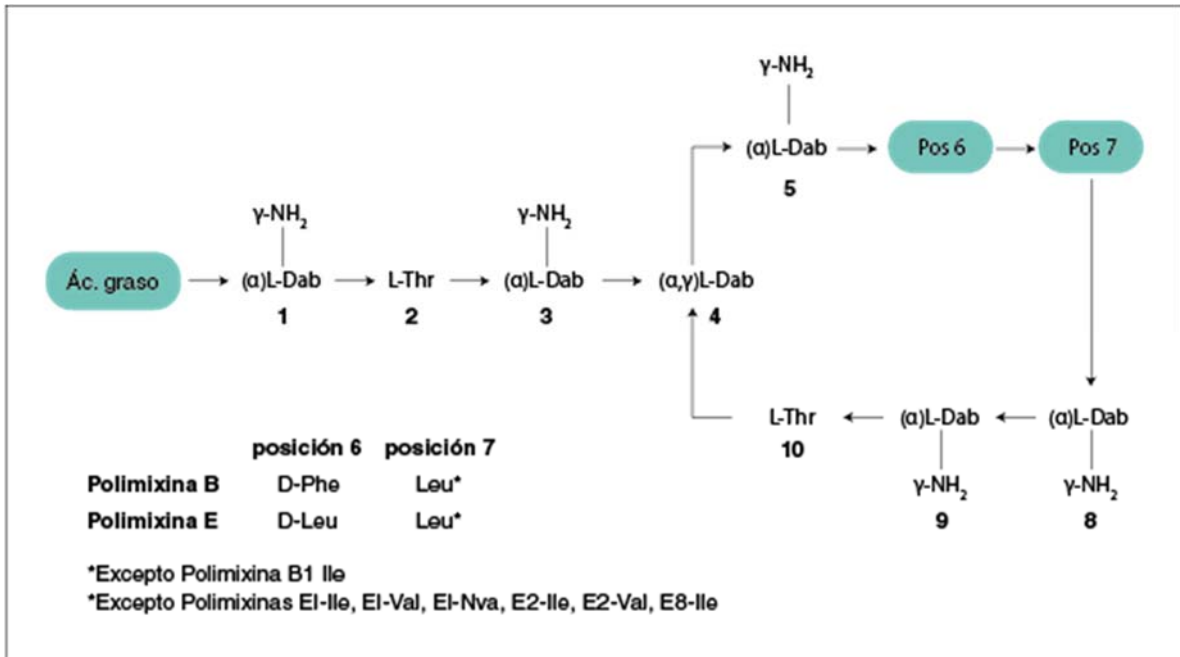
Las polimixinas fueron descubiertas en 1947. Integran un grupo de antibióticos polipeptídicos que consiste en cinco compuestos químicamente diferentes (polimixinas A-E). De ellos solo polimixina B y polimixina E (colistina) se han utilizado en la práctica clínica. Las polimixinas han sido usadas ampliamente en todo el mundo en soluciones óticas y oftálmicas tópicas por décadas. La polimixina B deriva de productos de las cepas de *Bacillus polymyxa* y la colistina (polimixina E) de productos de *Bacillus colistinus*. Se usaron por vía parenteral desde 1962, hasta que fueron paulatinamente reemplazadas por los aminoglucósidos hacia mediados y finales de la década de 1960.

En la década de 1980 las polimixinas cayeron finalmente en desuso debido a su nefrotoxicidad y se reservaron sobre todo para uso tópico y oral. Sin embargo, la creciente aparición de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemes (ERC) y otros bacilos gram negativos resistentes a todos los demás agentes antimicrobianos ha llevado a la necesidad creciente de una polimixina inyectable. Las dos polimixinas parenterales que se han utilizado son la polimixina B y la polimixina E (colistina, formulada como colistimetato sódico). No hay estudios comparativos directos sólidos en los que se haya evaluado la eficacia y la toxicidad del colistimetato y la polimixina B. La única comparación directa fue una pequeña revisión retrospectiva en la que se vieron tasas similares de eficacia y toxicidad. Lamentablemente, este análisis está limitado por el pequeño número de pacientes tratados, la posología subóptima, la exposición concomitante a otros antimicrobianos y una definición cuestionable de toxicidad. Recientemente se han descrito en la bibliografía muchas más series de pacientes tratados con colistimetato que de pacientes tratados con polimixina B.

## Estructura química y clasificación

Las polimixinas son detergentes polipeptídicos catiónicos con pesos moleculares mayores o iguales a 1.000 daltons. La colistina consiste en un decapeptido cíclico vinculado a una cadena de ácido graso a través de un enlace  $\alpha$ -amida. La formulación sulfometilada de la colistina, el colistimetato sódico, es una prodroga inactiva que se hidroliza *in vivo* para poder ser activada como antibiótico. La polimixina B está disponible en un preparado parenteral que se puede administrar por vía intramuscular e intravenosa y también está disponible para uso tópico.

**Figura 1. Estructura básica de las polimixinas**



L: levógiro; D: dextrógiro; Dab: ácido diaminobutírico; Thr: treonina; Phe: fenilalanina; Leu: leucina; Ile: isoleucina; Val: valina; Nva: norvalina. (Esquema realizado por M. C. Viegas Caetano)

En la figura 1 se aprecia el *loop* cíclico de 7 aminoácidos (posición 4-10) unidos a través de una cadena de 3 aminoácidos (posición 1-3) a un ácido graso. Además, los diferentes residuos en posición 6 y 7 determinan las distintas polimixinas. Por último, el ácido graso determina el subtipo.

La colistina ha estado disponible como sulfato de colistina para uso tópico y oral y como formulaciones de colistimetato para uso intramuscular e intravenoso. El colistimetato también se ha utilizado para tratamientos inhalados y el colistimetato y la polimixina B se han administrado por vía intratecal o intraventricular.

## Farmacocinética

Ninguna de las polimixinas se absorbe cuando se administra de forma oral y su uso oral se reserva para la descontaminación intestinal selectiva.

Datos recientes muestran que sólo un 20% de la suma de colistimetato y colistina en el suero corresponde a colistina activa. Cuando se comparan las dosis de colistimetato recomendadas por diferentes fabricantes es importante saber que 1 millón de UI (MUI) = 80 mg de colistimetato. En pacientes graves, después de la administración de 3 MUI (90 mg) de colistimetato intravenoso, las concentraciones séricas de colistina alcanzan un pico de 0,6 µg/ml aproximadamente 7 horas después con la dosis inicial y 2,3 µg/ml cuando se alcanza el estado de equilibrio después de cuatro vidas medias. La vida media sérica de la porción activa colistina es de



9-14 horas. Debido al dolor intenso que produce, este antibiótico no se debe utilizar por vía intramuscular. La ficha técnica actual de la polimixina B no tiene recomendaciones específicas para el ajuste de la dosis y simplemente se afirma que la dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia renal.

Estos dos antibióticos están disponibles en la Argentina, mientras que en otros países habitualmente sólo se dispone de uno de los productos; el sulfato de colistina sólo está disponible por vía tópica. En Europa, el colistimetato y la polimixina B se dosifican en unidades internacionales (UI) con la justificación de que los diversos preparados tienen diferentes pesos y esto puede producir confusión.

## Espectro de actividad

Las polimixinas son activas frente a una gran cantidad de bacilos aerobios gram negativos, con la notable excepción de la familia *Proteaeae*, la mayoría de los cuales son muy resistentes. También tienen una escasa actividad frente a otras enterobacterias como *Serratia* y *Edwardsiella* y algunos bacilos gram negativos no fermentadores como *Burkholderia* y *Moraxella*. Son inactivas frente a *Vibrio*, *Aeromonas* y *Brucella*. Los microorganismos gram positivos, los cocos gram negativos y la mayoría de los anaerobios son resistentes. La actividad antibacteriana de las polimixinas disminuye en presencia de cationes divalentes, como calcio y magnesio. Las polimixinas han mantenido su actividad frente a muchos bacilos gram negativos multirresistentes, como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, y *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemes con concentraciones inhibitorias mínimas para el 90% de los aislados (CIM90)  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ . Sin embargo, es habitual la heterorresistencia en cepas de estos microorganismos sensibles a polimixina (poblaciones con distintos valores de CIM dentro de la misma cepa). Existe una resistencia cruzada completa entre las diferentes polimixinas.

No hay uniformidad entre los valores de corte de sensibilidad del *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) y los del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). El CLSI propone un valor de corte de sensibilidad para colistina y polimixina B  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$  para *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, pero no define un valor de corte para las *Enterobacteriaceae*. Esto contrasta con lo señalado por el EUCAST, que no tiene valores de corte formales para la polimixina B, aunque para la colistina señala que *P. aeruginosa* es sensible con una CIM  $\leq 4 \mu\text{g/ml}$  y *A. baumannii* y las *Enterobacteriaceae* son sensibles a concentraciones  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ .

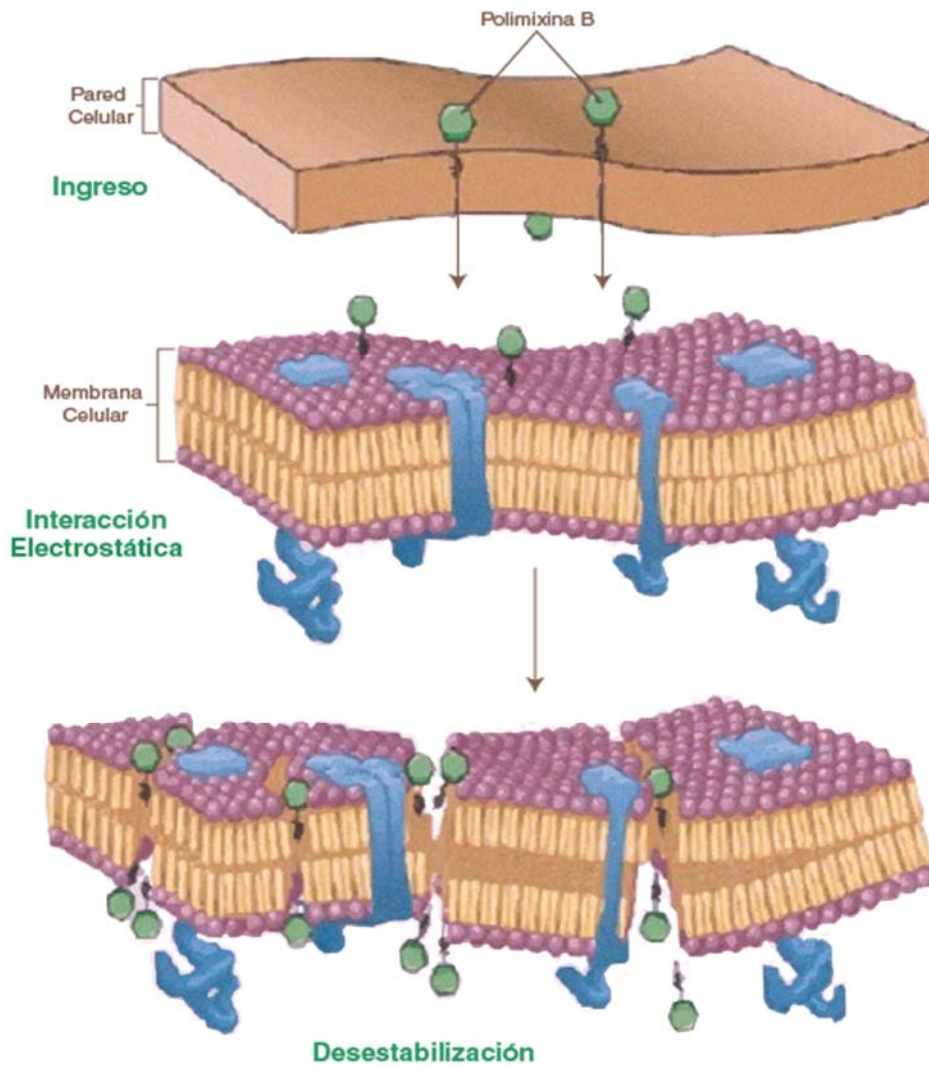
## Mecanismo de acción

Las polimixinas son agentes surfactantes anfipáticos que contienen grupos tanto lipofílicos como lipofóbicos. El blanco de la actividad antimicrobiana es la membrana celular bacteriana.

Penetran en las membranas celulares externas de las bacterias e interactúan electrostáticamente con los fosfolípidos de las membranas, a las que rompen con rapidez mediante desplazamiento competitivo de cationes divalentes.

La asociación inicial con la membrana se produce a través de interacciones electrostáticas entre el polipéptido catiónico (polimixina) y el lipopolisacárido aniónico (LPS) en la membrana externa de la bacterias gram negativas, que conducen a la alteración de la membrana celular. La polimixina desplaza el magnesio ( $Mg^{++}$ ) y el calcio ( $Ca^{++}$ ), que normalmente estabilizan las moléculas de LPS, lo que lleva a una perturbación local de la membrana externa. El resultado de este proceso causa un aumento en la permeabilidad de la envoltura bacteriana, la fuga de contenido celular y, posteriormente, la muerte de la bacteria. También se unen a la porción del lípido A de la endotoxina de la pared celular o del LPS y se vio, en estudios con animales, que bloquean la mayor parte de los efectos biológicos de la endotoxina.

**Figura 2. Mecanismo de acción de las polimixinas**



(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

## Mecanismos de resistencia

La resistencia de las bacterias gram negativas suele estar relacionada con modificaciones del LPS, como la adición de etanolamina o aminoarabinosa, lo cual reduce la carga total del LPS y en la práctica inhiben la interacción inicial entre los péptidos de carga positiva de la polimixina y el LPS, de carga negativa. Además, se ha descrito la pérdida completa del LPS en *A. baumannii* como mecanismo de resistencia.

A finales de 2015, se informó el primer ejemplo de resistencia transferible a polimixinas (MCR-1) de patógenos gram negativos. Este mecanismo de resistencia por MCR-1 consiste en la unión de una etanolamina a un grupo fosfato de los lípidos A, lo que hace que la membrana sea más electropositiva y repela a las polimixinas cargadas positivamente. Las polimixinas con frecuencia se usan como antibióticos de última línea para tratar bacterias multirresistentes. Por ello la adquisición de MCR-1 es clínicamente significativa e incluso podría conducir a la generación de cepas panresistentes.

## Indicaciones clínicas

El colistimetato se ha administrado por vía intratecal e intraventricular. La *Infectious Diseases Society of America* recomienda una dosis de 10 mg/día por vía intraventricular para el tratamiento de la meningitis por bacilos gram negativos. El sulfato de colistina por vía oral se ha utilizado para descontaminación intestinal. La formulación oral no se encuentra disponible en EE.UU. En la Argentina se encuentran formulaciones para uso veterinario.

La administración inhalatoria de colistimetato sódico en aerosol se ha utilizado con resultados diferentes para el tratamiento de la colonización o infección del sistema bronquial en pacientes con fibrosis quística, sobre todo por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, a menudo junto con tratamiento sistémico.

El colistimetato se ha usado por vía parenteral para tratar infecciones sistémicas causadas por bacilos gram negativos multirresistentes, a menudo en la neumonía asociada a ventilador. En general, las tasas de respuesta al tratamiento han sido similares con colistimetato y con piperacilina, imipenem y ciprofloxacina para cuadros de neumonía por *P. aeruginosa*. Sin embargo, hay datos que indican que las dos polimixinas ofrecen peores resultados que otros antimicrobianos. Es probable que el uso de estrategias posológicas subóptimas haya contribuido al bajo rendimiento de las polimixinas en algunos de estos estudios. Se han publicado casos de sobreinfección por cepas resistentes a colistina de *Serratia marcescens* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

Para el tratamiento de la meningitis por bacilos gram negativos, la polimixina B se administra por vía intratecal en dosis de 5-10 mg/día durante los primeros 3 días de medicación y, a continuación, en días alternos. La polimixina B oral también se ha empleado en la descontaminación selectiva del tracto digestivo.

Debido a las elevadas tasas de toxicidad, a que todavía no se ha definido la estrategia posológica óptima y a que los valores de corte de sensibilidad actuales son cuestionables, la administración parenteral de polimixina B y colistimetato debería reservarse para los casos en los que no se disponga de otros antibióticos menos tóxicos o potencialmente más eficaces.

La colistina y el colistimetato se eliminan con eficiencia mediante hemodiálisis, por lo que las dosis se deben administrar después de la diálisis.

Se ha sugerido, principalmente en las infecciones graves, cuando sea posible, que se debe añadir a la polimixina otro antibiótico, preferentemente uno que presente sinergia *in vitro* con las polimixinas.

## Efectos adversos y contraindicaciones

La hipersensibilidad es poco frecuente. Se ha producido nefrotoxicidad relacionada con la dosis, que suele ser reversible tras interrumpir el tratamiento, aunque no siempre. También ha aparecido neurotoxicidad reversible asociada a la dosis, que se manifiesta por bloqueo neuromuscular, que puede provocar debilidad muscular e incluso apnea. Es más probable la aparición del bloqueo muscular en casos de sobredosis y en pacientes con insuficiencia renal o en aquellos que están recibiendo fármacos curariformes. Sin embargo, en los últimos 20 años o más, sólo se ha descrito un caso de bloqueo neuromuscular en la bibliografía médica. En los casos de parálisis respiratoria se hace necesaria la respiración asistida hasta que desaparezcan los efectos de la polimixina. El calcio intravenoso puede ayudar a corregir la apnea. Los aminoglucósidos pueden potenciar los efectos neurotóxicos.

La polimixina B es muy dolorosa cuando se administra por vía intramuscular, por lo que se debe evitar esta vía.

Es frecuente que aparezcan parestesias alrededor de los labios, la lengua y las extremidades, neuropatía periférica y otros efectos secundarios neurotóxicos. La administración intratecal e intraventricular suelen tolerarse bien.

En pediatría, su uso parece ser seguro: un estudio prospectivo, descriptivo para evaluar la eficacia y seguridad del uso de la colistina en pacientes menores de 18 años internados en una unidad de quemados, mostró que ningún paciente presentó alteraciones de la función renal o alteraciones neurológicas que obligaran a la suspensión de la droga.

## Referencias

Daly, S.M.; Sturge, C.R.; Felder-Scott, C.F.; Geller, B.L. y Greenberg, D.E. (2017) MCR-1 inhibition with peptide-conjugated phosphorodiamidate morpholino oligomers restores sensitivity to polymyxin in *Escherichia coli*. *mBio* 8:e01315-17.

- Falagas, M.E. y Kasiakou, S.K. (2005) Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*40:1333-41.
- Heavner, M.S.; Claeys, K.C.; Masich, A.M. y Gonzales, J.P. (2018) Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of antibiotics of last resort in treating gram-negative infections in adult critically ill patients. *Curr Infect Dis Rep* 18;20:10.
- Kaye, K.S.; Pogue, J.M. y Kaye, D. (2016) Polimixinas (polimixina B y colistina) En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editores) Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 8ª ed. Elsevier, España, Capítulo 31, p.429-33.
- Rosanova, M.T.; Epelbaum, C.; Mudryk, G.; Noman, A.; Murruni, A.; Alvarez, V.; Pinheiro, J.L.; Hernández, C.; Berberian, G. y Sberna, N. (2008) Colistín en el tratamiento de infecciones en una unidad de pacientes pediátricos quemados en Argentina. *Med Infant* 15: 13-5.

# CAPÍTULO 9

## Lipopéptidos

*Mariana C. Suárez*

### Resumen

En este capítulo nos referiremos exclusivamente a la daptomicina. La daptomicina es un lipopéptido cíclico activo frente a la mayoría de los microorganismos gram positivos, incluso enterococos resistentes a vancomicina y *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina.

Forma un complejo catiónico que se inserta en la membrana plasmática, lo cual despolariza el potencial de membrana y provoca la muerte celular. Puede usarse en infecciones de piel y partes blandas complicadas y en bacteriemias con o sin endocarditis.

El principal efecto adverso es la toxicidad muscular reversible.

### Introducción

La daptomicina es un lipopéptido macrocíclico que se obtuvo a partir de la bacteria *Streptomyces roseosporus*. Actúa como molécula anfipática y se inserta dentro de la membrana citoplasmática de las bacterias gram positivas. Este proceso, dependiente de calcio, cambia el potencial de membrana y detiene la síntesis de proteínas y de ácidos nucleicos.

La daptomicina tiene amplia actividad bactericida frente a gram positivos, incluso enterococos resistentes a vancomicina y *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina.

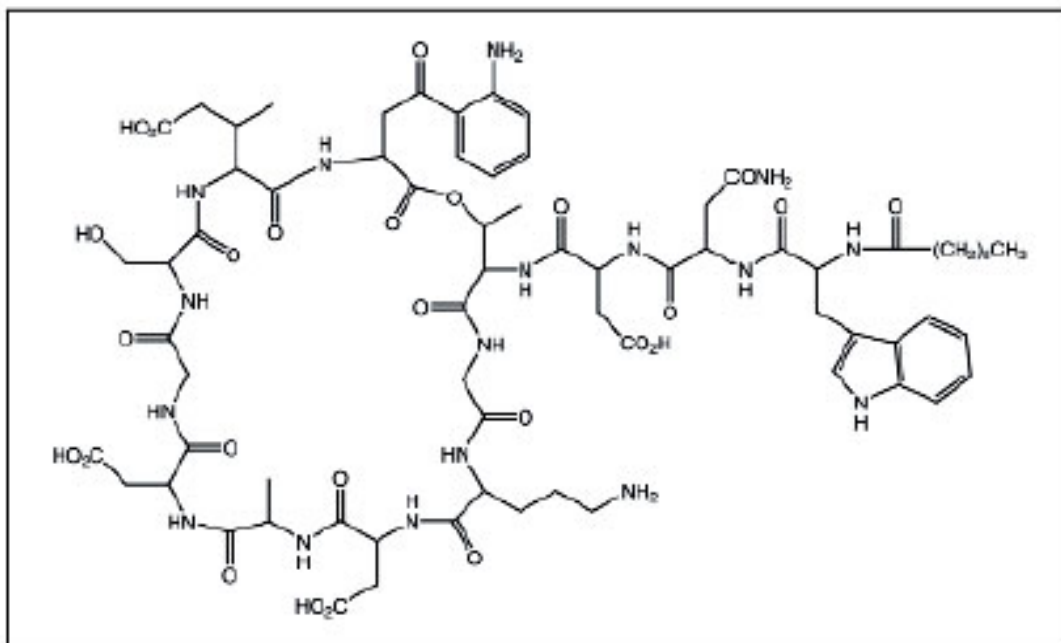
Se distribuye muy bien en tejidos muy vascularizados y tiene poca capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica debido a su alto peso molecular. La excreción de la daptomicina se realiza principalmente por vía renal.

### Estructura química

La daptomicina se comporta como una molécula anfipática, con un centro hidrofílico y un extremo hidrofóbico.

Es una molécula cíclica de 13 aminoácidos, diez de ellos forman parte de la estructura cíclica y tres componen una cadena lateral que presenta un residuo N-decanoilo (ácido graso) que está ligado al grupo amino del último aminoácido de la cadena lateral (triptófano). Este punto es determinante para explicar su actividad antibacteriana (Fig. 1).

**Figura 1. Estructura química de la daptomicina**



(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

## Farmacocinética

El volumen de distribución de la daptomicina es bajo. Esto hace que se concentre mayormente en plasma y en tejido intersticial y llegue fácilmente a tejidos muy vascularizados.

Por su alto peso molecular no atraviesa fácilmente las barreras eritrocitarias ni la hematoencefálica. Daptomicina presenta elevada unión a proteínas, la que es reversible y se excreta mayormente por vía renal.

Se administra por vía intravenosa una vez al día.

## Espectro de actividad

La actividad antimicrobiana de la daptomicina es muy similar a la de los glucopéptidos.

La daptomicina tiene actividad frente a bacterias gram positivas como enterococos, incluso sobre los resistentes a vancomicina, y como *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos, incluso los resistentes a meticilina. Mantiene su actividad frente a la mayoría de los

microorganismos que presenten sensibilidad disminuida a los glucopéptidos, aunque en algunos aislados de *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina (VISA) se han observado valores elevados de concentraciones inhibitorias mínimas (CIM). Presenta actividad frente a distintos géneros de estreptococos como *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos del grupo viridans y beta-hemolíticos (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus dysgalactiae*). También es activa sobre otros patógenos gram positivos menos frecuentes como *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium* spp., *Abiotrophia*, *Granulicatella* y *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

## Mecanismo de acción

La daptomicina forma un complejo catiónico con iones calcio que se insertan en la membrana celular, provoca una despolarización del potencial de membrana con salida de iones de potasio que lleva a la detención de los procesos de síntesis de proteínas y ácidos nucleicos y finaliza en la autólisis bacteriana.

## Mecanismos de resistencia

La resistencia a daptomicina en *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecium* se debe a un aumento en la carga neta positiva de la membrana celular que repele al complejo daptomicina-Ca<sup>++</sup>. En cambio en *Enterococcus faecalis* el mecanismo descrito está asociado a la redistribución de fosfolípidos aniónicos (cardiolipinas) que determina que el complejo daptomicina-Ca<sup>++</sup> se desvíe del *septum* que es su primer sitio de acción.

## Indicaciones clínicas

La daptomicina está indicada para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas, complicadas o no, en dosis de 4 mg/kg/día.

Para infecciones graves como bacteriemias, endocarditis y osteomielitis se recomiendan dosis mayores.

Interacciona con el surfactante pulmonar y así pierde su actividad para el tratamiento de infecciones respiratorias bajas.

Por su alto peso molecular no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que no se recomienda su uso en casos de infecciones del sistema nervioso central.

Cuando se utiliza como opción a fallas de tratamientos con vancomicina se recomiendan dosis altas (10 mg/kg/día) y se administra combinada con otros antibióticos (gentamicina o



rifampicina). En estos casos debe evaluarse su sensibilidad por determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM).

## Efectos adversos y contraindicaciones

Los efectos adversos son escasos y en general de naturaleza gastrointestinal como diarrea, náuseas y vómitos. El de mayor importancia se da sobre los músculos esqueléticos, con un aumento en los valores de la creatinquinasa, dolor y debilidad muscular. Estos síntomas desaparecen al interrumpir la administración de daptomicina.

Otros efectos adversos menos frecuentes son parestesias, neuropatías periféricas y neumonía eosinófila.

## Referencias

- Araos, R.; García, P.; Chanqueo, L. y Labarca, J. (2012) *Daptomycin: pharmacological characteristics and its role in the treatment of gram positive infections*. Rev Chil Infect 29: 127-31.
- Hernández Martí, V.; Romá Sánchez, E.; Salavert Lletí, M.; Bosó Ribelles, V. y Poveda Andrés, J.L. (2007) *Daptomicina: revitalizando un antiguo fármaco ante la necesidad de nuevos agentes activos frente a bacterias gram positivas multirresistentes*. Rev Esp Quimioterap 20: 261-76.
- Murray, B.E.; Arias, C. y Nannini, E.C. (2016) *Glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), estreptograminas (quinupristina-dalfopristina), lipopéptidos (daptomicina) y lipoglucopeptidos (telavancina)*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editores). Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8ª ed. Elsevier, Barcelona, España, Capítulo 30, p. 404-28.
- Pigrau, C.; Almirante, B. (2009) *Oxazolidinonas, glucopéptidos, glicopéptidos cíclicos*. Enferm Infecc Microbiol Clin 27:236–46.

## CUARTA PARTE

---

### Inhibidores de la biosíntesis de proteínas

# CAPÍTULO 10

## Introducción

*Horacio A. Lopardo*

### Síntesis de proteínas

Sabemos que el ribosoma es uno de los principales blancos de acción de los antibióticos, por ser el sitio donde se producen las proteínas por el proceso de traducción. Está compuesto de 3 subunidades de ARN ribosomal (ARNr): 16S, 23S y 5S, además de 54 proteínas ribosomales. El ARNr es el sitio funcional dominante.

La traducción se divide en 4 pasos principales: iniciación, elongación, terminación y reciclado. La **iniciación** consiste en la formación de un ribosoma 70S a partir de subunidades 30S y 50S y en el posicionamiento preciso del codón de iniciación del ARN mensajero (ARNm) junto con el ARN de transferencia (ARNt) iniciador (formilmetionil ARNt) en el sitio P del ribosoma. La eficiencia y fidelidad de este proceso son controladas por 3 factores de iniciación IF1, IF2 e IF3. La fase de **elongación** se compone de 4 etapas principales: (1) Un ARNt aminoacilado se ubica en el sitio A del ribosoma gracias al factor de elongación Tu (EF-Tu). (2) Durante el proceso de decodificación, el ribosoma monitorea la interacción entre los pares de bases del ARNm y del anticodón del ARNt, para asegurar que solo se acomoden los ARNt que tengan el aminoácido correcto. (3) La formación del enlace peptídico ocurre entre los aminoácidos unidos a los ARNt (aa-ARNt) en los sitios A y P. De este modo resulta la transferencia de un aminoácido (o una cadena polipeptídica) del sitio A al P. (4) Para acomodar el próximo aa-ARNt, los ARNt se mueven del sitio A al P y del P al E, en un proceso conocido como translocación, que es facilitado por el factor EF-G. A medida que la cadena polipeptídica se alarga, pasa a través de un túnel de salida en la subunidad 50S, antes de entrar al citoplasma, donde ocurre el enrollamiento final de la proteína. El ciclo de elongación continúa hasta que se encuentra con un codón de **terminación** que es reconocido por los llamados factores de liberación RF1 y RF2. Estos factores hidrolizan el enlace peptidil-ARNt y liberan de este modo la cadena polipeptídica del ribosoma. El complejo resultante después de la terminación es desagregado y de esta manera se permite que los componentes puedan ser **reciclados** para cumplir un próximo proceso de iniciación de la traducción.

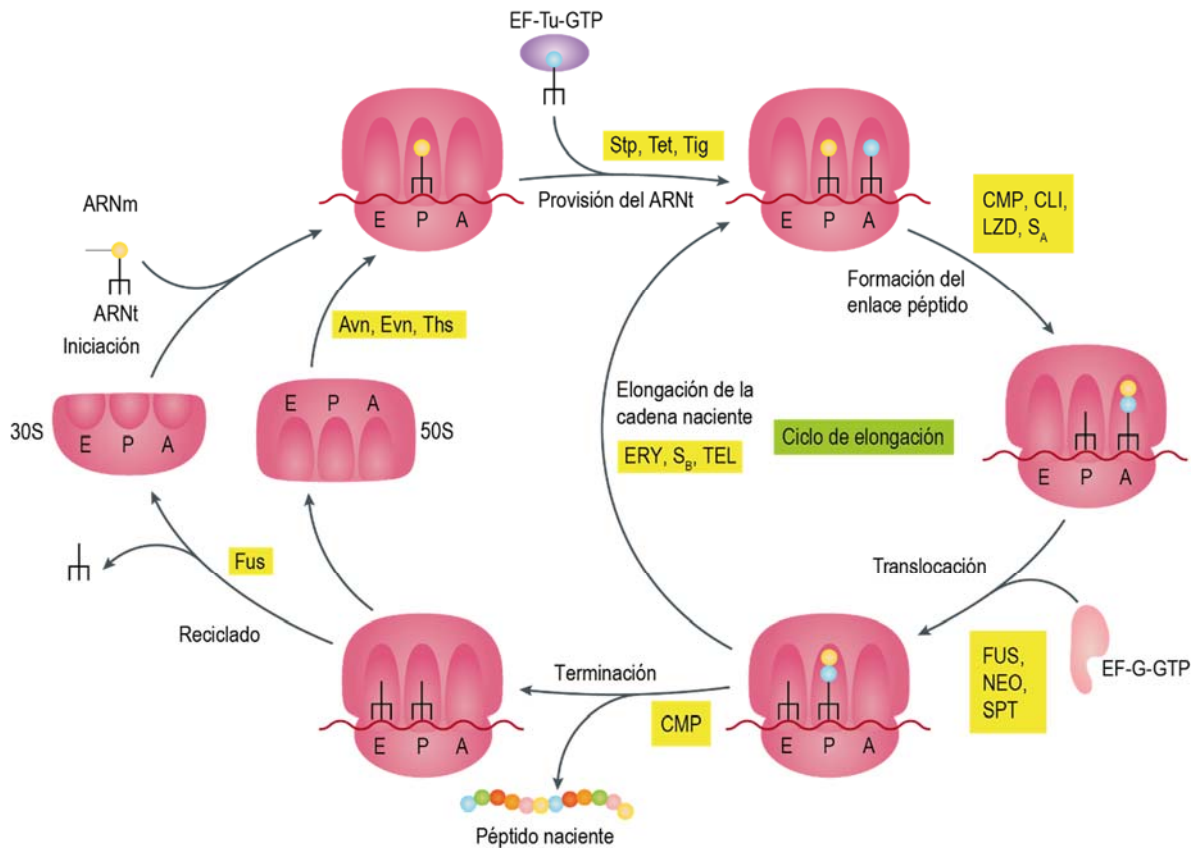
## Inhibición de la síntesis de proteínas

Son varios los antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas. La mayoría de los empleados en la clínica actúan en el ciclo de elongación: aminoglucósidos, cloranfenicol, ácido fusídico, mupirocina, macrólidos, lincosamidas, tetraciclinas, estreptograminas y oxazolidinonas. Hay otros que actúan en la fase de iniciación, pero no tienen aplicación clínica debido a problemas de especificidad, toxicidad o solubilidad. Varios antibióticos inhiben la terminación y las fases de reciclado de la traducción, pero esos compuestos tienen comúnmente un efecto más pronunciado durante la elongación. Sin embargo, el ácido fusídico inhibe el reciclado a concentraciones mucho menores que las necesarias para inhibir la elongación (Fig. 1).

La mayoría de los antibióticos inhibe la elongación por interferencia con la provisión del ARNt al sitio A (tetraciclinas y estreptomina) o la translocación subsiguiente del complejo ARNm-ARNt a través del ribosoma (neomicina, y espectinomicina). En la subunidad 50S la mayoría de los sitios de unión de los antibióticos se agrupa cerca del centro de la peptidil transferasa (PTC) donde ocurre la formación del péptido. Estos antibióticos actúan inhibiendo la formación de la unión peptídica perturbando o impidiendo el correcto posicionamiento de los ARNt aminoacilados en el PTC.

Los sitios de unión de algunos antibióticos se superponen con el sitio A del ARNt (cloranfenicol, lincosamidas, oxazolidinonas) o con los sitios A y P [estreptograminas A ( $S_A$ )]. El sitio de unión de los macrólidos y las estreptograminas B ( $S_B$ ) son adyacentes al PTC, dentro del túnel de salida del ribosoma. La mayor parte de los macrólidos y las  $S_B$  no inhiben la formación del enlace peptídico sino que impiden la elongación de la mayoría de las cadenas nacientes. Esto conduce a la expulsión del peptidil-ARNt y, en consecuencia, al aborto de la traducción.

**Figura 1. Sitios de acción de los antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas**



La iniciación de la síntesis de proteínas comprende la formación de una unidad 70S con el ARN-t iniciador y el codón inicial del ARN-m posicionado en el sitio P. Este proceso es inhibido por drogas no utilizadas en la práctica clínica (Avn: avilamicina, Evn: evernamicina, Ths: tioestreptón). El ciclo de elongación comprende la provisión del ARN-t aminoacilado (aa-ARN-t) al sitio A del ribosoma por el factor de elongación (EF-Tu) que es inhibido por estreptomicina (Stp), tetraciclina (Tet) y tigeiclina (Tig). La formación de la unión peptídica entre los ARN-t de los sitios A y P es inhibida por el cloranfenicol (CMP), la clindamicina (CLI), el linezolid (LZD) y las: estreptograminas A (S<sub>A</sub>). La translocación del ARN-t es catalizada por el EF-G e inhibida por aminoglucósidos como la neomicina (NEO), la espectinomina (Spt) y el ácido fusídico (FUS). La elongación de la cadena naciente es inhibida por macrólidos como la eritromicina (ERY), estreptograminas B (S<sub>B</sub>) y cetólidos como la telitromicina (TEL). Las fases finales de terminación y reciclado consisten en liberar a la cadena polipeptídica, a disociar la subunidad 70S y a reciclar los componentes para una nueva ronda de iniciación. La terminación es interrumpida por inhibidores de la peptidil transferasa (no empleados en clínica humana) y el reciclado, por FUS.

(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano según un esquema de Wilson, 2014).

Las tetraciclinas se unen primariamente a un punto que se superpone con la posición del anticodón del ARNt en el sitio A. De esta manera interfiere con la llegada del aa-ARNt a dicho sitio. La resistencia generada por su uso, en parte fue solucionada por las tetraciclinas de segunda y tercera generación (p. ej. doxiciclina y tigeiclina, respectivamente).

**Tabla 1. Mecanismos de acción y resistencia de los antibióticos de importancia clínica que se unen al ribosoma**

Antibióticos	Blanco molecular	Mecanismo de acción	Mecanismo de resistencia
Cloranfenicol	50S	PTC	MD, E, AS, MS
Lincosamidas	50S	PTC	MD, E, AS, MS
Streptograminas	50S	PTC	E, AS, MS
Tetraciclinas y gliciliclinas	30S	Provisión del ARNt	MD, E, PF, MS
Macrólidos y cetólidos	50S	Elongación de la cadena naciente	MD, E, AS, MS
Oxazolidinonas	50S	PTC	E, AS, MS
Aminoglucósidos y aminociclitoles	30S	Translocación	MD, E, AS, MS
Ácido fusídico	EF-G	Elongación, reciclado	E, PF, MS

PTC: centro de la peptidiltransferasa, MD: modificación de la droga, E: eflujo/permeabilidad, PF: protección asistida por factores, AS: alteración del sitio de acción por modificación, MS: mutación del sitio de acción

## Mecanismos de resistencia

### Impermeabilidad

Los gram negativos tienen resistencia natural a los macrólidos por impermeabilidad de su membrana externa. También éstos y los gram positivos pueden tener bombas de eflujo que expulsan antibióticos del interior de la bacteria. Hay 5 familias de bombas de eflujo: la superfamilia de facilitadores principales (MFS), la pequeña familia de resistencia a múltiples drogas (SMR), la familia de resistencia, nodulación y división celular (RND), la familia de *cassettes* que unen ATP (ABC) y la familia MATE.

En gram negativos los antibióticos hidrofílicos penetran a través de porinas, como TolC. Esta porina es capaz de reclutar las bombas de eflujo localizadas en la membrana interna. Por ejemplo, la proteína adaptadora de la porina AcrA recluta la bomba de eflujo AcrB y la proteína adaptadora MacA hace lo propio con la bomba MacB. El complejo AcrAB-TolC tiene un perfil amplio de sustratos (cloranfenicol, ácido fusídico y tetraciclinas) mientras que el complejo MacAB-TolC expulsa macrólidos de manera específica.

## Mutación del sitio de acción

Las mutaciones en el ARNr influyen directa o indirectamente en la conformación del sitio de unión del antibiótico y pueden conducir a resistencias de alto nivel. Hay bacterias que tienen múltiples copias de los operones ARNr (p.ej. *E. coli* tiene 7). Esto implica que se van a requerir varias mutaciones para generar resistencias de alto nivel. Por otra parte, mutaciones en proteínas ribosomales también pueden generar resistencias. Éstas no interactúan directamente con los antibióticos por lo que se supone que la resistencia podría ocurrir por inducción de cambios conformacionales en el ARNr. Mutaciones de las proteínas L3 y L4 sumadas a una mutación en el ARNr confieren resistencia a linezolid en *Staphylococcus aureus*. El costo de adaptación (*fitness cost*) de la mutación en el ARNr puede aliviarse por alteraciones de las proteínas L3 y L16.

## Modificación por metilación del ARNr

Hay dos metiltransferasas (KgmA y KamA) que metilan dos sitios del ribosoma 16S y determinan la resistencia a aminoglucósidos.

El gen *cfm* codifica una metiltransferasa Cfr que, por acción sobre el PTC en la subunidad 23S, confiere a la bacteria resistencia a cloranfenicol, pleuromutilinas (antibióticos utilizados en veterinaria), estreptograminas A, linezolid y algunos macrólidos con un bajo costo de adaptación. Sin embargo, las metiltransferasas Erm que confieren resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B, y que dimetilan el ARNr 23S dentro del túnel de salida, le producen a la bacteria un alto costo de adaptación.

## Protección ribosomal

Dos ejemplos de este mecanismo de protección del sitio de acción asistido por factores son el de la resistencia a las tetraciclinas por las proteínas TetM y TetO y el del ácido fusídico por las proteínas FusB y FusC. *tet(M)* y *tet(O)* son genes parálogos del que codifica el factor EF-G y por ello, las proteínas resultantes TetM y TetO se unen a los ribosomas y son capaces de eliminar a las tetraciclinas de su sitio de acción por efecto estérico. FusB y Fus C, por su parte, promueven la disociación de la unión EF-G – ácido fusídico en el ribosoma, lo que posibilita la finalización de la traducción y el reciclado posterior.

## **Modificación o degradación de los antibióticos**

Las bacterias sintetizan varias enzimas modificadoras de antibióticos: las fosforilasas, que actúan sobre el cloranfenicol, los aminoglucósidos y los macrólidos, las acetilasas, que modifican el cloranfenicol, los aminoglucósidos y las estreptograminas A, las adenilasas, que modifican aminoglucósidos y lincosamidas, las glucosilasas que actúan sobre los macrólidos y las hidroxilasas que modifican a las tetraciclinas y a la tigeciclina.

Estas modificaciones impiden la unión de los antibióticos a su sitio de acción.

Además, hay enzimas capaces de degradar a las drogas, como EreA y EreB que destruyen a los macrólidos en enterobacterias.

## **Referencias**

Wilson, D.N. (2014) Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nat Rev* 12:35-48.



# CAPÍTULO 11

## Tetraciclinas

*Horacio A. Lopardo*

### Resumen

Las tetraciclinas constituyen una familia de productos naturales y semisintéticos como la clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina y tigeciclina (glicilciclina). Actúan inhibiendo la síntesis de las proteínas a nivel de la traducción. Son agentes básicamente bacteriostáticos, con actividad frente a una gran variedad de microorganismos gram positivos, gram negativos, bacterias atípicas, treponemas, micobacterias y protozoos. Su utilidad clínica, a excepción de tigeciclina, actualmente se ve limitada por el desarrollo de resistencia, especialmente en gérmenes comunes. La resistencia ocurre por protección ribosomal o por mecanismos de eflujo activo. Son drogas de elección en clamidiosis (psitacosis, uretritis no gonocócica), rickettsiosis, brucelosis, neumonías atípicas, borreliosis y cólera. Son antibióticos alternativos en casos de sífilis, paludismo y leptospirosis. No están indicadas en niños menores de 8 años, ni durante el embarazo o la lactancia.

### Introducción

Las tetraciclinas constituyen una familia de productos naturales y semisintéticos derivados de diferentes especies de *Streptomyces*. Entre los naturales podemos mencionar a la clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina y entre los semisintéticos a la doxiciclina, minociclina y, como integrante del subgrupo de las glicilciclinas, a la tigeciclina. Actúan inhibiendo la síntesis de las proteínas mediante la unión a la subunidad ribosomal 30S de las bacterias. Son agentes básicamente bacteriostáticos, con actividad frente a una gran variedad de microorganismos. El espectro antimicrobiano relativamente limitado por aumento de la resistencia adquirida de las tetraciclinas clásicas, la imposibilidad de utilizarse en niños menores de 8 años, durante el embarazo o la lactancia y la aparición de nuevos componentes más eficaces en otras familias de antibióticos, han ocasionado que el uso de tetraciclinas en humanos, con algunas excepciones, haya disminuido. Se han desarrollado, sin embargo, nuevas tetraciclinas semisintéticas (glicilci-

clinas) como la tigeciclina, actualmente aprobada para su uso en infecciones por bacterias multirresistentes.

## Estructura química y clasificación

### Tetraciclinas de primera generación

La constituyen los agentes más antiguos (tetraciclina, oxitetraciclina y clortetraciclina). Son los menos lipofílicos y los de peor absorción en el estómago e intestino. Todos ellos pueden administrarse por vía oral. La tetraciclina y la oxitetraciclina también pueden administrarse por vía intravenosa.

### Tetraciclinas de segunda generación

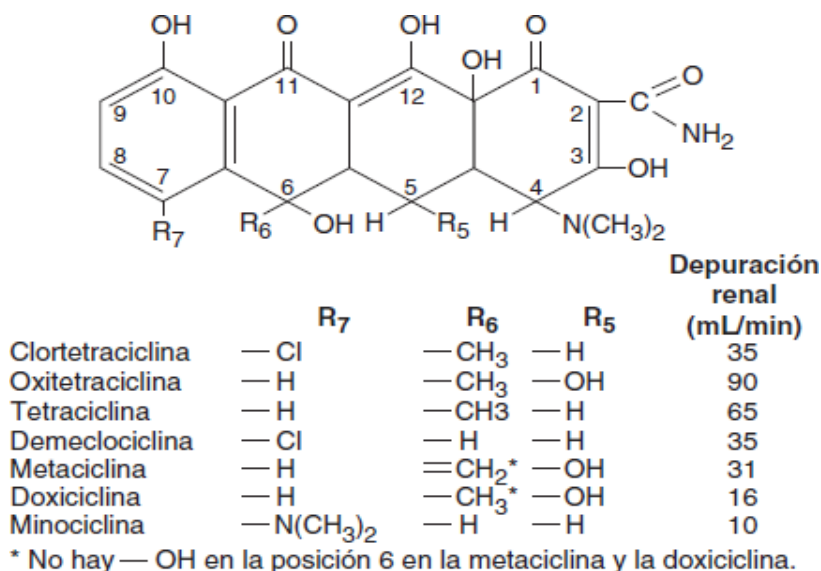
Presentan una mejor absorción y son más lipofílicos: doxiciclina y minociclina. Se pueden administrar tanto por vía oral como por vía intravenosa, aunque la vía oral es la más frecuentemente utilizada.

### Tetraciclinas de tercera generación (glicilciclinas y nuevos derivados)

Son análogos semisintéticos obtenidos tras modificar la posición 9 del anillo tetracíclico. Este cambio le permite superar los dos tipos principales de resistencia: las bombas de eflujo y la protección ribosomal.

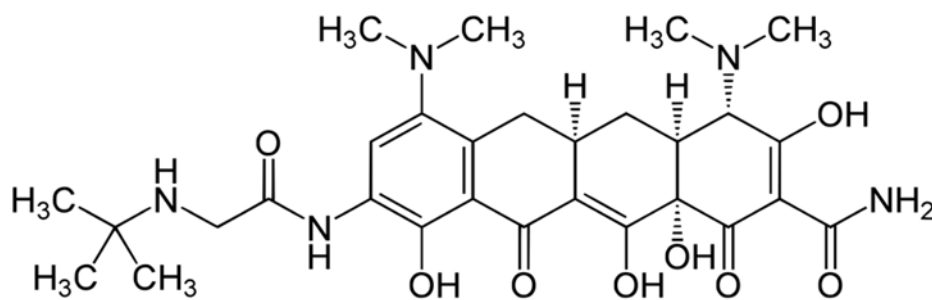
Las tetraciclinas poseen un núcleo de estructura tetracíclica lineal compuesta de anillos fusionados (Fig. 1). La tigeciclina es el 9-tert-butil-glicilamido derivado de la minociclina (Fig. 2).

**Figura 1. Estructura química de las tetraciclinas**



(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

Figura 2. Estructura química de la tigeclina



(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

## Farmacocinética

Las tetraciclinas forman complejos quelantes con cationes divalentes, como calcio, magnesio o hierro, lo que los hace insolubles en agua y dificultan su absorción en el tubo digestivo. Las concentraciones máximas séricas dependen de la dosis administrada.

La unión a proteínas séricas es elevada, sobre todo en el caso de doxiciclina (82-93%) y minociclina (70-80%).

Difunden en todos los tejidos y líquidos por su gran liposolubilidad, en particular las de acción prolongada. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) las tetraciclinas alcanzan niveles del 10–26%, según la dosis, respecto de los niveles séricos. En el esputo, las concentraciones oscilan entre el 8 y el 20% y son suficientes para inhibir neumococos y *Haemophilus influenzae* sensibles. En la próstata, los niveles de minociclina y doxiciclina suelen ser superiores al 60% de niveles séricos. Las concentraciones en el hígado, riñón y aparato digestivo son elevadas. Se acumulan en los huesos y los dientes, pasan la barrera fetoplacentaria y se excretan, habitualmente en concentraciones elevadas, en la leche materna. Todos los compuestos, excepto la

tetraciclina, que presenta un metabolismo hepático, se eliminan sin metabolizar a través de las vías biliar y renal. La eliminación por orina varía según el compuesto, y es muy escasa para minociclina (6%) y clortetraciclina (18%), moderadamente baja para doxiciclina (42%) y aceptable para tetraciclina (60%), por lo que, con la posible excepción de las dos primeras, se alcanzan concentraciones terapéuticas en la orina para el tratamiento de infecciones urinarias. El resto del antibiótico se elimina en las heces.

La tigeciclina solo puede administrarse por vía intravenosa. Tiene una buena penetración en los tejidos, por lo que alcanza altas concentraciones en algunos órganos como pulmón y vesícula biliar, y moderadas en hueso y líquido sinovial. La concentración sérica es baja (1,5 µg/ml después de una administración de 100 mg de la droga). No es apta para el tratamiento de infecciones urinarias por las bajas concentraciones alcanzadas.

## Espectro de actividad

La utilización frecuente de las tetraciclinas en el tratamiento de infecciones humanas y animales y, especialmente su uso como promotores de crecimiento en el ganado, ha disminuido sensiblemente su actividad original. Las tetraciclinas de primera y segunda generación son activas frente a bacterias gram positivas y negativas en porcentajes variables. En *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae* y *Staphylococcus aureus* la resistencia es baja mientras que es elevada en *Streptococcus agalactiae* y *Enterococcus* spp. La resistencia en *Streptococcus pneumoniae* es moderada. Son activas frente a bacilos gram negativos pero su acción se ve limitada por la adquisición de mecanismos de resistencia (resistencia adquirida). Tienen actividad también frente a bacilos gram positivos aerobios y anaerobios (*Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Clostridium* spp.) y cocos gram negativos (*Neisseria gonorrhoeae*). Su principal ventaja en la actualidad consiste en que presentan muy buena actividad frente a bacterias atípicas: *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Rickettsia* spp. y *Coxiella burnetii*. Los treponemas, algunas micobacterias y algunos protozoos (*Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica* y *Balantidium coli*) son sensibles a estas drogas. La tigeciclina amplía su actividad hacia los estafilococos, enterococos, bacilos gram positivos y bacterias anaerobias. Presenta buena actividad frente a bacilos gram negativos, incluso frente a los multirresistentes, sola o en combinación con otros antibióticos. Son excepciones *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., *Providencia* spp. y *Morganella morganii*.

## Mecanismo de acción

Las tetraciclinas penetran al interior de la bacteria a través de las porinas de la membrana externa de la pared, por difusión pasiva. Llegan al citoplasma, sin embargo, por medio de un sistema de transporte activo.

Las tetraciclinas actúan inhibiendo la biosíntesis de proteínas a nivel de la traducción (elongación). Se unen a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, e impiden la unión del aminoacil-tARN a dicha subunidad y así interrumpen la incorporación de aminoácidos al péptido nascente. La fijación de las tetraciclinas a la subunidad ribosomal es reversible, hecho que podría explicar su actividad bacteriostática.

## Mecanismos de resistencia

La resistencia se produce principalmente impidiendo la unión del antibiótico al sitio de acción (protección ribosomal) o por expulsión por medio de bombas de eflujo. Los genes se encuentran habitualmente en elementos móviles (plásmidos o transposones) que facilitan su diseminación. Se han descrito también enzimas inactivantes de tetraciclinas cuyo rol en la resistencia a estas drogas es incierto. La resistencia a tetraciclinas solo afecta muy levemente la actividad de tigeciclina.

## Indicaciones clínicas

Son drogas de elección en clamidiosis (psitacosis, uretritis no gonocócica), rickettsiosis, brucelosis, neumonías atípicas, borreliosis y cólera. Son antibióticos alternativos en casos de sífilis, paludismo y leptospirosis. La tigeciclina se utiliza en el tratamiento de infecciones intraabdominales graves (peritonitis), neumonía adquirida de la comunidad e infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, especialmente en las producidas por microorganismos multirresistentes.

## Efectos adversos y contraindicaciones

Las tetraciclinas son generalmente bien toleradas y, especialmente, las de segunda generación tienen relativamente pocos efectos secundarios. La minociclina se ha asociado con toxicidad del sistema nervioso central, especialmente en mujeres (ataxia, vértigo, etc.). También pueden producir náuseas, vómitos y diarrea. Todas las tetraciclinas pueden producir fotosensibilidad, por lo que debe recomendarse evitar la exposición solar.

La tigeciclina puede producir básicamente los mismos efectos digestivos que las tetraciclinas (náuseas 26%, vómitos 18%) y éstos son dependientes de la dosis. Un dato importante es que la mortalidad asociada a su uso fue mayor que la registrada con otros antibióticos comparadores. Por ello se sugiere reservar su uso para situaciones en que los tratamientos alternativos no fueran adecuados

No está indicada la administración de tetraciclinas en niños menores de 8 años debido a que se depositan en huesos y dientes y producen decoloración y otras alteraciones dentales o hipoplasia y deformidades óseas.

Su uso está contraindicado en el embarazo. Clortetraciclina y doxiciclina fueron clasificadas en la categoría D para el embarazo<sup>3</sup> y deberían evitarse dado que se evidenció efecto teratogénico en humanos. La tetraciclina atraviesa la placenta y si se utiliza más allá del segundo trimestre se une al calcio y provoca decoloración de dientes y huesos. Tampoco deben administrarse en el período de lactancia porque alcanzan niveles significativos en la leche materna.

## Referencias

- Bookstaver, P.B.; Bland, C.M.; Griffin, B.; Stover, K.R.; Eiland, L.S. y McLaughlin, M. (2015) *A Review of antibiotic use in pregnancy*. *Pharmacotherapy* 35:1052-62.
- De Rosa, F.G.; Corcione, S.; Di Perri, G. y Scaglione, F. (2015) *Re-defining tigecycline therapy*. *New Microbiol* 38:121-36.
- Martín-Aragón, S. (2011) *Antibióticos de última generación*. Revisión. *Offarm* 30:58-63.
- Moffa, M. y Brook, I. (2016) *Tetraciclinas, gliciliclinas y cloranfenicol*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editores) *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 8ª ed. Elsevier, Barcelona, España, Capítulo 26, p. 346-62.
- Roberts, M.C. (2005) *Update on acquired tetracycline resistance genes*. *FEMS Microbiol Lett* 245:195-203.
- Speer, B.S.; Shoemaker, N.B. y Salyers, A.A. (1992) *Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfer, and clinical significance*. *Clin Microbiol Rev* 5:387-99.
- Vicente, D. y Perez-Trallero, E. (2010) *Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 28:122-30.

---

<sup>3</sup> Categoría D: Hay evidencia de riesgo para el feto. En ciertos casos el beneficio de su uso puede ser superior a su eventual riesgo teratogénico. En ese caso se debe emplear bajo un estricto control médico.

# CAPÍTULO 12

## Anfenicoles

*Horacio A. Lopardo*

### Resumen

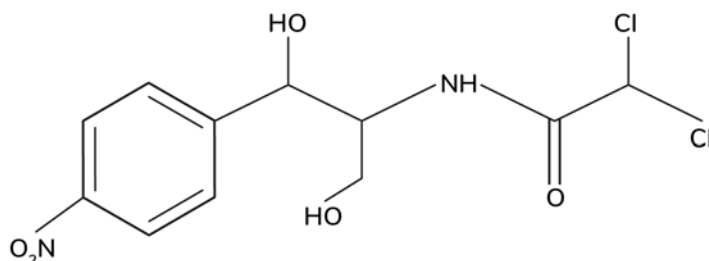
Este grupo de antibióticos tiene como principal exponente al cloranfenicol para el tratamiento de infecciones humanas. Éste es un producto natural que actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas a nivel de la traducción. Es un agente básicamente bacteriostático, con actividad frente a una gran variedad de microorganismos gram positivos y gram negativos aerobios y anaerobios, bacterias atípicas y espiroquetas. Su principal mecanismo de resistencia es por inactivación de la droga por acetilación. No es útil para el tratamiento de infecciones urinarias. Atraviesa muy bien la barrera hematoencefálica. Se ha limitado su uso debido a su principal efecto tóxico potencial: puede generar aplasia medular grave independientemente de la dosis en individuos susceptibles.

### Introducción

El cloranfenicol, originalmente denominado cloromicetina, fue obtenido en 1947 a partir de *Streptomyces venezuelae*. Es un antibiótico natural, de amplio espectro, aunque actualmente y desde 1950 es obtenido por síntesis química. Es un agente básicamente bacteriostático, con actividad frente a una gran variedad de microorganismos gram positivos y gram negativos aerobios y anaerobios, bacterias atípicas y espiroquetas. Se ha limitado su uso debido a su principal efecto tóxico potencial: puede generar aplasia medular grave independientemente de la dosis en individuos susceptibles.

### Estructura química

El cloranfenicol se caracteriza por presentar un grupo p-nitrofenilo en C-1 y un sustituyente N-dicloroacetilo en C-2 unidos a una cadena de tres átomos de carbono (1,3-propanodiol) (Fig. 1).

**Figura 1. Estructura química del cloranfenicol**

(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

## Farmacocinética

El cloranfenicol se distribuye ampliamente en la mayoría de tejidos y fluidos corporales, con mayores concentraciones en el hígado y los riñones. Alrededor del 60% se une a proteínas plasmáticas.

La vida media plasmática del cloranfenicol es de 1,5 a 4,1 horas en adultos con las funciones renal y hepática normales. Los pacientes con disfunción hepática o renal tienen un aumento en los niveles plasmáticos.

El cloranfenicol se absorbe completamente desde el tubo digestivo. Una única dosis oral de 1 g produce concentraciones pico en plasma de aproximadamente 11 mg/ml dentro de 1-3 horas. La administración repetida eleva las concentraciones máximas (Tabla 1).

**Tabla 1. Propiedades farmacológicas del cloranfenicol**

<b>Posología y administración</b>	
Dosis habitual	50 mg/kg/día
Frecuencia	4 veces al día
Vía de administración	Intravenosa/oral Uso tópico
<b>Perfil farmacocinético</b>	
Biodisponibilidad	Succinato i.v.: 70%
Concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ )	11 $\mu$ g/ml vía oral
Concentración plasmática mínima	4 $\mu$ g/ml
Tiempo en que se alcanza la $C_{max}$	1-3 h vía oral
Vida media de eliminación	1,5 – 4,1 h



Se administra por vía oral en forma de prodrugs, ésteres del cloranfenicol que son hidrolizados en el duodeno, mediante lipasas pancreáticas y así pasan a su forma activa. Las concentraciones séricas varían después de la administración del palmitato de cloranfenicol, porque las tasas de hidrólisis en el tracto gastrointestinal pueden variar. Del mismo modo, la velocidad de hidrólisis de la forma de succinato es la responsable de la variación en las concentraciones observadas después de la administración endovenosa. La biodisponibilidad del succinato de cloranfenicol intravenoso también está relacionada con el aclaramiento renal. En el hígado se conjuga, se vuelve inactivo y pierde toxicidad. Se elimina principalmente por la orina, pero sólo el 10% está en forma activa. Debido a la inmadurez hepática de los recién nacidos su depuración resulta insuficiente, por lo que debe evitarse su uso en este tipo de pacientes. El cloranfenicol es inactivado por la glucuronil-transferasa hepática. Entre el 5-15% se excreta sin cambios en la orina por filtración glomerular en pacientes, y el resto se excreta por la secreción tubular, principalmente en forma de metabolitos inactivos. Cuando se administra por vía intravenosa, se excreta inalterada una mayor proporción del antibiótico (30%), si bien se observa una variación considerable en los niños. Después de la administración oral, pequeñas cantidades se excretan sin cambios en la bilis y en las heces.

Es muy liposoluble lo que hace que difunda rápida y eficientemente hacia todos los tejidos y fluidos corporales. Atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica por lo que se alcanzan niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (45 - 99 % de las concentraciones encontradas en la sangre). El bajo peso molecular del cloranfenicol y su relativamente baja unión a proteínas le permiten alcanzar niveles terapéuticos en el LCR, especialmente en pacientes con meninges inflamadas

## Espectro de actividad

El espectro de actividad del cloranfenicol es muy amplio. Incluye tanto gram positivos como gram negativos, aerobios y anaerobios, espiroquetas, clamidias, micoplasmas y rickettsias. No tiene actividad frente a micobacterias ni protozoos (Tabla 2).

*Pseudomonas aeruginosa* es naturalmente resistente al cloranfenicol por un mecanismo de eflujo activo. La resistencia de *Acinetobacter* también tiene que ver con las bombas de expulsión, mientras que la de *Burkholderia cepacia* se debe a mecanismos de impermeabilidad.

**Tabla 2. Microorganismos habitualmente sensibles al cloranfenicol en pruebas *in vitro***

Tipo de bacterias	Géneros y especies sensibles al cloranfenicol
Bacilos gram negativos anaerobios	<i>Bacteroides</i> spp., <i>Prevotella melaninogenica</i>
Bacilos gram positivos anaerobios	<i>Clostridium</i> spp., <i>Eubacterium lentum</i> .
Cocos gram positivos anaerobios	<i>Propionibacterium acnes</i>
Cocos gram positivos anaerobios	<i>Peptococcus</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Cocos gram negativos anaerobios	<i>Veillonella</i> spp.
Enterobacterias	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Salmonella enterica</i> , incluyendo <i>Salmonella</i> Typhi, <i>Shigella</i> spp., <i>Yersinia pestis</i>
Bacilos gram negativos no fermentadores	<i>Burkholderia</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Otros bacilos gram negativos aerobios o anaerobios facultativos	<i>Bordetella pertussis</i> , <i>Brucella</i> spp. <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Vibrio cholerae</i>
Cocos gram positivos aerobios o anaerobios facultativos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i>
Cocos gram negativos aerobios o anaerobios facultativos	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria</i> spp.
Bacterias atípicas	<i>Chlamydia</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Rickettsia</i> spp.

## Mecanismo de acción

El cloranfenicol inhibe la síntesis de proteínas a nivel de la traducción, en la etapa conocida como elongación. Se une a la proteína L16 localizada en la subunidad 50S del ribosoma en forma reversible. Esta proteína es la que media la fijación del ARNt a la peptidiltransferasa. El cloranfenicol, por lo tanto, evita la formación de los enlaces peptídicos. Su acción es reversible

y por lo tanto su actividad es bacteriostática. No obstante, en ciertas dosis, frente a microorganismos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Neisseria meningitidis*, puede comportarse como bactericida.

Los ribosomas de las células eucariotas no constituyen un blanco para el cloranfenicol. Sin embargo, su interacción con los ribosomas mitocondriales, similares a los bacterianos, podría explicar su efecto indeseable de supresión de la función de la médula ósea por alterar la función mitocondrial de las células madre.

## Mecanismos de resistencia

Las bacterias han podido generar varios mecanismos destinados a impedir la acción del cloranfenicol. El más frecuentemente observado es la inactivación enzimática de la droga a través de diferentes tipos de cloranfenicol acetiltransferasas. También se ha comprobado la resistencia por sistemas de eflujo activo, inactivación por fosfotransferasas, mutaciones en el sitio de acción y por reducción de la permeabilidad en gram negativos.

La mayoría de los determinantes genéticos de resistencia a cloranfenicol están localizados en elementos móviles, que frecuentemente llevan también asociados otros genes de virulencia o resistencia.

En tratamientos combinados por su efecto bacteriostático es antagonista de antibióticos que actúan sobre bacterias en crecimiento: beta-lactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos.

## Indicaciones clínicas

El palmitato y el succinato de cloranfenicol son ésteres que liberan a la droga activa in vivo cuando son hidrolizados por esterasas. El succinato, por su solubilidad en agua, se utiliza para ser aplicado por vía parenteral.

Se ha utilizado en forma tópica para el tratamiento de infecciones oculares.

Los efectos adversos observados a mediados de la década de los '60 (ver más adelante) han limitado su uso a indicaciones muy puntuales: tratamiento de meningitis primaria en pacientes alérgicos a los beta-lactámicos y fiebre tifoidea, entre las más destacables. El cloranfenicol puede atravesar membranas biológicas y esta propiedad le confiere no solamente capacidad de actuar en forma intracelular sino también la de llegar al LCR atravesando la barrera hematoencefálica.

No es útil para el tratamiento de infecciones urinarias porque principalmente se elimina en forma de glucuronato que es inactivo. Sólo entre un 5% y un 15% de la droga activa es eliminada por orina, menos del 3% por bilis y menos del 1% por las heces.

Su uso en veterinaria se limitó al tratamiento de infecciones en mascotas o animales no comestibles, porque cantidades mínimas ingeridas por el hombre podrían eventualmente provocarle efectos sumamente graves.

## Efectos adversos y contraindicaciones

El efecto más importante es la anemia aplásica irreversible e independiente de la dosis. Esta ocurre en una frecuencia de 1:10.000 a 1:600.000 personas, con variabilidad según distintos grupos étnicos. También se ha registrado la supresión reversible de la médula ósea dependiente de la dosis o “síndrome del niño gris” en lactantes y neonatos. Se ha propuesto que esta supresión medular reversible se debe a la inhibición de la síntesis de proteínas mitocondriales, ya que las mitocondrias de los mamíferos contienen ribosomas 70S como el de las bacterias.

Otros efectos pueden ser el *rash* cutáneo y la reacción anafiláctica en pacientes alérgicos a la droga. En el embarazo su uso está restringido y se lo clasifica en la categoría C<sup>4</sup>.

## Referencias

- Calvo, J. y Martínez-Martínez, L. (2009) *Mecanismos de acción de los antimicrobianos*. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2009; 27: 44-52.
- Moffa, M. y Brook, I. (2016) *Tetraciclinas, glicilciclinas y cloranfenicol*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editores) *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 8<sup>a</sup> ed. Elsevier, España, Capítulo 26, p.346-62.
- Schwarz, S.; Kehrenberg, C.; Doublet, B. y Cloeckaert, A. (2004) *Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol*. *FEMS Microbiol Rev* 28:519-42.
- Vallado, A. y Arnau, J.P. (2009) *Antimicrobianos y embarazo*. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 27:536-42.

---

<sup>4</sup> **Categoría C:** estudios en animales (utilizando dosis superiores a las utilizadas en humanos), han registrado efectos embriotóxicos o teratógenos en alguna o varias especies. No hay estudios clínicos específicos en humanos. Su beneficio terapéutico puede ser eventualmente superior a su eventual riesgo teratógeno y puede estar justificado su uso en mujeres embarazadas bajo control médico.

# CAPÍTULO 13

## Aminoglucósidos y aminociclitolos

*Horacio A. Lopardo*

### Resumen

Los aminoglucósidos tienen un anillo de seis elementos con radicales del grupo amino (aminociclitol) unido a dos o más glúcidos con o sin grupo amino. Son activos sobre varios microorganismos gram positivos y negativos, particularmente sobre las enterobacterias. Sus limitaciones principales son su potencial oto y nefrotoxicidad, su ineffectividad frente a bacterias anaerobias, su baja concentración en líquido cefalorraquídeo y su pobre penetración intracelular. Suelen administrarse en combinación con beta-lactámicos. Los más utilizados son gentamicina y ampicacina. Como droga antituberculosa de segunda línea se emplea la estreptomycin. Los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas mediante la unión al sitio A en el ARN ribosomal 16S del ribosoma 30S. La resistencia a aminoglucósidos se debe a la combinación de tres mecanismos: 1) reducción de la acumulación intracelular de aminoglucósidos por alteraciones en la membrana bacteriana, que reducen la captación y/o los sistemas de expulsión activos; 2) menor unión de los aminoglucósidos por mutación o metilación del sitio de unión al ARN ribosómico (ARNr) de 16S, y 3) inactivación enzimática de los aminoglucósidos por N-acetilación, O-nucleotidación u O-fosforilación.

### Introducción

La estreptomycin fue el primer antibiótico de la familia de los aminoglucósidos. Fue obtenido a partir de muestras de suelo de *Streptomyces griseus*. La neomicina, la kanamicina y la gentamicina son productos de fermentación con dos o tres componentes químicos. La ampicacina, netilmicina, dibekacina e isepamicina son derivados semisintéticos del producto natural (Tabla 1). Todos los aminoglucósidos comparten propiedades físicas, químicas y farmacológicas parecidas. Actualmente es rara su utilización como droga única y su fortaleza reside en la capacidad de generar efecto sinérgico cuando se administran junto a otros antibióticos, especialmente beta-lactámicos y glucopeptidos.

Sus limitaciones principales son su potencial oto y nefrotoxicidad, su ineffectividad frente a bacterias anaerobias, su baja concentración en líquido cefalorraquídeo (LCR) y su pobre penetración intracelular.

## Estructura química y clasificación

En la tabla 1 puede verse un listado de aminoglucósidos, algunos de los cuales quedaron en desuso especialmente por el desarrollo de mecanismos de resistencia por parte de bacterias de importancia clínica.

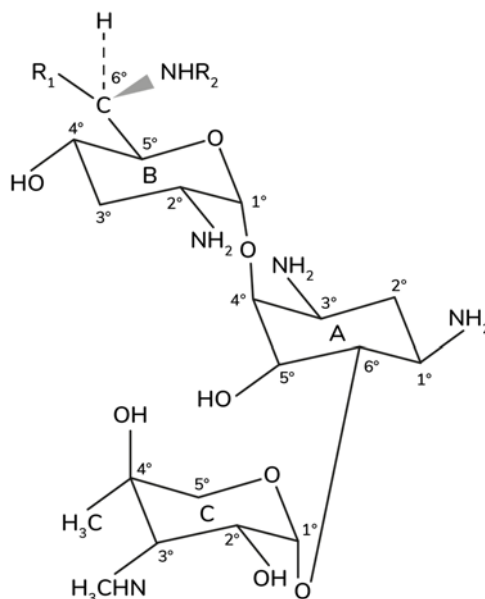
Todos los aminoglucósidos tienen un anillo esencial de seis elementos con radicales del grupo amino, de ahí la denominación de aminociclitolos. La palabra aminoglucósido deriva de la presencia de enlaces glucosídicos entre el aminociclitol y dos o más glúcidos con o sin grupo amino. La espectinomicina se diferencia en que tiene un anillo aminociclitol, pero no tiene glúcidos aminados ni enlaces glucosídicos. El aminociclitol central de la estreptomina es la estreptidina, mientras que para todos los demás aminoglucósidos es la 2-desoxiestreptamina.

Los aminoglucósidos se clasifican en subclases según las características del aminociclitol: (1) distinto de desoxiestreptamina (p. ej., estreptomina, que tiene un anillo estreptidina); (2) un anillo desoxiestreptamina monosustituido (p. ej., apramicina); (3) un anillo desoxiestreptamina 4,5-disustituido (p. ej. neomicina); (4) un anillo desoxiestreptamina 4,6-disustituido (p.ej. gentamicina, ampicacina, tobramicina).

El anillo aminociclitol se numera en sentido contrario a las agujas del reloj a diferencia de las moléculas ligadas de glúcidos que se numeran en el sentido de las agujas del reloj.

La gentamicina (Fig. 1) es un complejo de gentamicina C con cantidades aproximadamente equivalentes de C 1 ( $R_1 = R_2 = CH_3$ ), C 1a ( $R_1 = R_2 = H$ ) y C 2 ( $R_1 = CH_3$ ;  $R_2 = H$ ). En la figura 2 se indican los puntos de acción de cinco enzimas inactivantes: dos acetiltransferasas Aac(3) y Aac(6'), una fosfotransferasa (Aph3') y dos adeniltransferasas, Ant(2'') y Ant(4') (ver "Mecanismos de resistencia").

**Figura 1. Estructura química de la gentamicina**



Gentamicina

(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

La kanamicina, la tobramicina, la amicacina, la arbekacina y la dibekacina conforman la familia de las kanamicinas. Todas proceden de las especies de *Streptomyces* y se unen a los glúcidos en las posiciones 4 y 6 de la 2-desoxiestreptamina. La tobramicina es la 3'-desoxikanamicina B. La amicacina es un derivado de la kanamicina A por adición sintética del ácido 2-hidroxi-4-aminobutírico al grupo amino en la posición 1 del aminociclitol

Los aminoglucósidos tienen un tamaño molecular de 445-600 daltons. Su estructura molecular no cambia por congelación, calentamiento o variaciones en el pH. El pK<sub>a</sub> global de la gentamicina está aproximadamente en el pH 8,4. Por lo tanto, a un pH 7,4, los aminoglucósidos tienen carga positiva. La carga positiva global contribuye tanto a la actividad antimicrobiana como a la toxicidad. La actividad antibacteriana está potenciada en medios con pH alcalino y está reducida en medios con pH ácido. Los aminoglucósidos cargados positivamente se unen al eje central del ARN, a lipopolisacáridos (LPS) de la pared celular, a fosfolípidos de la membrana plasmática y a otras moléculas aniónicas.

**Tabla 1. Principales aminoglucósidos utilizados en la clínica**

Nombre genérico	Origen	Año	Estructura química
Estreptomina	<i>Streptomyces griseus</i>	1944	Anillo aminociclitol único central
Neomicina	<i>Streptomyces fradiae</i>	1949	Proporciones aproximadamente equivalentes de neomicina B y C
Kanamicina	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1957	Mezcla de kanamicina A en el 95% y kanamicina B en el 5%
Paromomicina	<i>Streptomyces fradiae</i>	1959	Parte de la familia de las «neomicinas»
Espectinomicina	<i>Streptomyces spectabilis</i>	1961	Distinto a nivel químico, aunque estrechamente relacionado con los aminoglucósidos
Gentamicina	<i>Micromonospora purpurea</i> y <i>Micromonospora echinospora</i>	1963	Proporciones aproximadamente equivalentes de gentamicina C <sub>1</sub> , C <sub>1a</sub> y los enantiómeros C <sub>2</sub> y C <sub>2a</sub>
Tobramicina	<i>Streptomyces tenebrarius</i>	1967	Derivado natural 3'-desoxi de la kanamicina B
Sisomicina	<i>Micromonospora inyoensis</i>	1970	Análogo dehidro de gentamicina C <sub>1a</sub>
Dibekacina *	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1971	Derivado didesoxi de kanamicina B
Amicacina *	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1972	Derivado semisintético de la kanamicina A
Netilmicina *	<i>Micromonospora inyoensis</i>	1975	Derivado N -etil de la sisomicina
Isepamicina *	<i>Micromonospora purpurea</i>	1978	Derivado I-N-S -α-hidroxi B amino propionil de la gentamicina B

\* Aminoglucósidos semisintéticos.

## Farmacocinética

Los aminoglucósidos se suelen administrar por vía intravenosa en 30-60 minutos. Por vía intramuscular se absorben por completo y se logran niveles plasmáticos máximos a los 30-120 minutos de su administración. Se absorben mínimamente desde el aparato digestivo. La aplicación tópica de aminoglucósidos sobre piel inflamada produce absorción mínima o nula. Sin embargo, pacientes con quemaduras extensas u otras lesiones dérmicas graves pueden absorber el aminoglucósido y tener riesgo de toxicidad. Se ha usado la inhalación, sobre todo en pacientes con fibrosis quística.

**Tabla 2. Propiedades farmacológicas de los aminoglucósidos**

<b>Posología y administración</b>	
Dosis habitual	Gentamicina 3 mg/kg/día
Frecuencia	1 vez al día
Vía de administración	Intravenosa/intramuscular
<b>Perfil farmacocinético (dosis oral de 625 mg)</b>	
Concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ )	15-20 $\mu$ g/ml
Tiempo en que se alcanza la $C_{max}$	30 min – 2 h
Biodisponibilidad	Vía IM: 100%

Tienen una unión baja a proteínas (aproximadamente el 10%) y una solubilidad alta en agua, por lo que se distribuyen libremente en los espacios vasculares y en los espacios intersticiales de la mayoría de los tejidos. Debido a su tamaño, la carga polianiónica y la insolubilidad lipídica, los aminoglucósidos atraviesan mal las membranas biológicas, con la excepción de las células tubulares renales. Se consiguen concentraciones adecuadas de estos antibióticos en la mayoría de los líquidos corporales. Los aminoglucósidos entran con facilidad en el líquido sinovial, de forma que las concentraciones en el mismo sólo son algo inferiores a las séricas. La administración parenteral de aminoglucósidos da lugar a una concentración baja de droga activa en las secreciones bronquiales. Los aminoglucósidos atraviesan mal la barrera hematoencefálica, pero atraviesan la placenta y llegan a concentraciones útiles en el suero fetal. La administración intraventricular logra concentraciones



elevadas tanto en el líquido ventricular como en el cefalorraquídeo. Por lo tanto, la vía intraventricular se recomienda en meningitis por bacilos gram negativos aerobios en adultos. Sin embargo, en los recién nacidos, los aminoglucósidos intraventriculares no son más eficaces y quizá resulten más tóxicos que si son administrados por vía intravenosa. La penetración de los aminoglucósidos en tejidos oculares es mala por lo que para el tratamiento de endoftalmitis se recomienda la inyección intravítrea directa.

Las concentraciones de aminoglucósidos en orina superan las plasmáticas máximas en 25-100 veces a una hora después de la administración. Dada la absorción del aminoglucósido por las células tubulares renales con posterior liberación, las concentraciones urinarias siguen por encima de los niveles terapéuticos durante varios días tras una dosis única, incluso en pacientes con alteración renal grave. En insuficiencia renal se recomienda la reducción de las dosis en un 60%. El monitoreo de la concentración de aminoglucósidos no siempre es necesario si se administra durante corto tiempo (< 5-6 días).

Los aminoglucósidos se eliminan principalmente a través del riñón sin modificaciones mediante filtración glomerular. Menos del 1% se elimina por heces y el 1% por saliva. En la tabla 2 se resumen los parámetros farmacocinéticos típicos esperados en los aminoglucósidos.

## Espectro de actividad

Presentan actividad bactericida dependiente de la concentración y prolongados efectos posantibióticos frente a los microorganismos sensibles.

Son activos sobre varios microorganismos gram positivos y negativos, particularmente sobre las enterobacterias. Varios miembros de la familia de los aminoglucósidos tienen una actividad predecible in vitro sobre *Pseudomonas aeruginosa* y sobre la mayoría de otros bacilos gram negativos aerobios. Algunos aminoglucósidos son activos sobre micobacterias y un antibiótico relacionado (espectinomina) se ha usado para tratar infecciones por *Neisseria gonorrhoeae*.

Varias micobacterias presentan sensibilidad a los aminoglucósidos. De hecho, la estreptomina es un antibiótico de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis.

La actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos generalmente es sinérgica con la de los beta-lactámicos en infecciones por bacilos gram negativos o con éstos y con los glucopéptidos en infecciones por cocos gram positivos.

Dado que requieren de transporte activo (metabolismo aerobio) para ingresar a la célula bacteriana, no son activos frente a bacterias anaeróbicas. Tampoco tienen actividad sobre *Burkholderia* spp., *Stenotrophomonas* spp. y tienen actividad limitada sobre estreptococos y enterococos.

Su amplio espectro puede ser agrandado a través de su capacidad de ejercer actividad sinérgica con otros antibióticos, especialmente con los beta-lactámicos, tanto en gram positivos como en gram negativos.

Se sabe que la orina inhibe parcialmente la actividad de los aminoglucósidos. Se cree que la inhibición es la consecuencia del pH bajo y la osmolaridad elevada, causados por concentraciones altas de NaCl y glucosa.

Tres características describen la actividad antibacteriana de los aminoglucósidos: lisis de bacterias dependiente de la concentración, presencia de efecto posantibiótico (supresión persistente del crecimiento de las bacterias tras una exposición corta al antimicrobiano) y sinergia con otros antibióticos. Los aminoglucósidos son rápidamente bactericidas, y la tasa de destrucción bacteriana aumenta a medida que la concentración del antibiótico se eleva, con independencia del inóculo.

## Mecanismo de acción

Los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas mediante la unión al sitio A en el ARN ribosomal 16S del ribosoma 30S. Aunque los miembros de la clase de los aminoglucósidos tienen una especificidad diferente para diferentes regiones en el sitio A, todos alteran su conformación. Como resultado de esta interacción, el antibiótico promueve la mala traducción al inducir la lectura errónea del codón en la aceptación del aminoacil-ARNt. Esto da lugar a una síntesis de proteínas propensas a errores, lo que permite que los aminoácidos incorrectos se unan en un polipéptido que se libera posteriormente para causar daños a la membrana celular y en otros sitios. Algunos aminoglucósidos también pueden afectar la síntesis de proteínas al bloquear el alargamiento o al inhibir directamente el inicio. El mecanismo exacto de unión y los efectos posteriores subsiguientes varían según la estructura química, pero todos los aminoglucósidos son rápidamente bactericidas y típicamente producen un efecto posantibiótico prolongado.

La entrada de los aminoglucósidos a la célula bacteriana comprende tres etapas: (1) unión electrostática del aminoglucósido (molécula policationica) a los componentes cargados negativamente de la pared bacteriana: fosfolípidos y ácidos teicoicos en gram positivos y fosfolípidos y lipopolisacáridos en gram negativos, seguida del desplazamiento de los iones magnesio. Estos cationes son responsables de la estabilidad de los componentes lipídicos de la membrana externa y su remoción conduce a la ruptura de la misma, al aumento de la permeabilidad y (2) al pasaje de los aminoglucósidos al interior del citoplasma mediante un proceso lento, dependiente de energía (transporte mediado por electrones). La inhibición de la biosíntesis de proteínas ocurre cuando el aminoglucósido llegó al citoplasma. (3) Las proteínas defectuosas formadas se insertan en la membrana citoplasmática y le producen un daño que induce la entrada rápida de más moléculas del antibiótico al citoplasma. Esto conduce a una inhibición de la síntesis de proteínas aumentada, más defectos en la traducción y acelera la muerte celular.

Tanto las interacciones electrostáticas entre los grupos amino con carga positiva de los aminoglucósidos y los grupo fosfato del ARN con carga negativa, como los enlaces hidrógeno entre los

múltiples grupos amino e hidroxilo de ambos, contribuyen a la producción de un complejo con uniones fuertes, que impide la traducción. Los anillos desoxiestreptamina I y II, de secuencia conservada y específica en la mayor parte de los aminoglucósidos, son esenciales para la unión al sitio de decodificación A del ribosoma. Los aminoglucósidos se unen de forma preferente y con gran avidez a una región con nucleótidos muy conservados del lugar A (aceptación) de la porción del ARN de transferencia inversa 16S de la región decodificadora del ARN mensajero (ARNm) de la subunidad 30S de los ribosomas de los procariontes. La unión de los aminoglucósidos induce un cambio de conformación en tres residuos adenina, que reduce la fidelidad de la traducción y translocación del ARNm normal, lo que se traduce en la acumulación de proteínas truncadas o no funcionales en las bacterias. Existen diferencias en las respectivas secuencias de nucleótidos de las subunidades de los ribosomas humanos y bacterianos, lo que explica la menor afinidad de los aminoglucósidos por los primeros. En los ribosomas citosólicos eucariotas, la adenosina está sustituida por una guanosina en el lugar A, con la consiguiente reducción de la unión de los aminoglucósidos. Los dobles nucleótidos de adenosina de los ribosomas procariontes generan una protuberancia interna y un surco más profundo, que permiten el acceso a los sitios de unión del ribosoma. La avidez de unión depende del aminoglucósido, en función del número de grupos amino y de su estado de protonación.

La unión de los aminoglucósidos a los ribosomas procariontes es un prerrequisito para la actividad antimicrobiana del antibiótico. Sin embargo, los mecanismos exactos de la actividad bactericida siguen siendo desconocidos. La unión a los ribosomas es reversible, lo que en general produce un efecto bacteriostático más que bactericida. La unión al ribosoma provoca una disminución medible de la síntesis de proteínas como consecuencia de la alteración en la lectura del ARNm. El cloranfenicol y otros fármacos que inhiben la síntesis de proteínas son bacteriostáticos y no bactericidas, lo que sugiere la existencia de mecanismos de actividad bactericida adicionales no identificados.

## Mecanismos de resistencia

La resistencia a los aminoglucósidos se debe a la combinación de tres mecanismos: 1) reducción de la acumulación intracelular de aminoglucósidos por alteraciones en la membrana bacteriana, que reducen la captación y/o por los sistemas de expulsión activos; 2) menor unión de los aminoglucósidos por mutación o metilación del sitio de unión al ARN ribosómico (ARNr) de 16S, y 3) inactivación enzimática de los aminoglucósidos por N-acetilación, O-nucleotidación u O-fosforilación.

## Resistencia natural

Para que los aminoglucósidos puedan entrar en la célula bacteriana tras la adsorción electrostática inicial a la membrana, debe existir una cadena de transporte de electrones activa

capaz de generar una diferencia de potencial a través de la membrana. Por eso las bacterias anaerobias tienen resistencia intrínseca a los aminoglucósidos.

Todos los enterococos tienen resistencia intrínseca a aminoglucósidos con concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de 4-256 µg/ml. La resistencia se atribuye al metabolismo anaerobio facultativo de los enterococos, que reduce el potencial transmembrana y por lo tanto limita la captación del aminoglucósido. La exposición concomitante de los enterococos a un antimicrobiano activo a nivel de la pared celular como ampicilina o vancomicina facilita el acceso de los aminoglucósidos a su sitio de acción y se produce la actividad bactericida sinérgica clásica.

## Eflujo activo

La resistencia a bajos niveles de aminoglucósidos, atribuida a alteración de la permeabilidad de la pared celular, puede ser consecuencia de mecanismos de expulsión del antibiótico (eflujo). Las bombas de expulsión de múltiples drogas (incluidos los aminoglucósidos) son bombas activas dependientes de ATP, que recientemente han sido reconocidas como elementos clave en la resistencia antibiótica. La expresión constitutiva de las mismas condiciona resistencia intrínseca de bajo nivel, pero la sobreexpresión de estos transportadores puede producirse como consecuencia de mutaciones de los genes reguladores o de una mayor concentración del sustrato (antibiótico). Un ejemplo de este grupo es la superfamilia de resistencia-nodulación-división (RND) en varias especies. *P. aeruginosa* posee el sistema (Mex) XY-OprM de eflujo múltiple, que determina la resistencia intrínseca a eritromicina, tetraciclina y aminoglucósidos. Sistemas similares se observaron en *Burkholderia cepacia*, *E. coli* (AcrD), *Acinetobacter baumannii* (Ade) y micobacterias (MFS).

## Metilación del ARN 16S

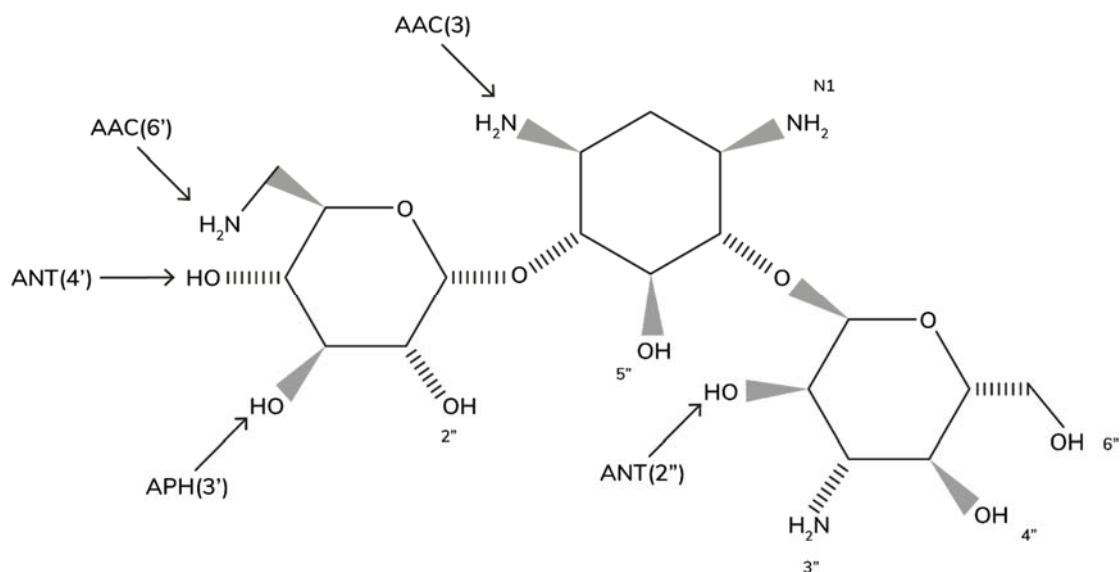
El mecanismo menos frecuente corresponde a la alteración del sitio de acción en la subunidad 16S del ribosoma. El ejemplo mejor conocido es la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a estreptomicina como consecuencia de mutaciones puntuales en la proteína ribosómica S12 y en el ARNr 16S.

La modificación del sitio de acción también puede producirse por acción de ARNr 16S metiltransferasas que modifican los nucleótidos y de esta manera bloquean la unión de los aminoglucósidos a su sitio blanco. Hay dos clases de metiltransferasas: las que determinan la resistencia a aminoglucósidos 4,6 disustituidos por metilación en la posición N7 del nucleótido G y las que afectan tanto a aminoglucósidos con sustitución en 4-5 como a los sustituidos en 4-6 por metilación en la posición N1. Este mecanismo se vio en *P. aeruginosa* y *E. coli*.

## Enzimas inactivantes

La causa más frecuente de resistencia a aminoglucósidos es la inactivación por enzimas específicas derivadas de genes bacterianos que originalmente codifican enzimas implicadas en el metabolismo celular normal de patógenos bacterianos gram positivos y gram negativos. La modificación enzimática se traduce en pérdida de actividad antibacteriana.

**Figura 2. Sitios de unión de las enzimas inactivantes**



ANT: adenosiltransferasas; APH: fosfotransferasas; AAC: acetiltransferasas

(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

Se reconocen tres modificaciones covalentes de los aminoglucósidos. Los grupos amino pueden ser modificados por **N-acetiltransferasas (AAC)**. Los grupos hidroxilo pueden ser modificados por **O-nucleotidiltransferasas (ANT)** o por **O-fosfotransferasas (APH)**. Los aminoglucósidos con modificación enzimática se unen escasamente a los ribosomas y, como consecuencia, las bacterias presentan niveles elevados de resistencia. Las enzimas específicas se clasifican mediante una nomenclatura especial. Cada enzima se describe por su clase (AAC, ANT o APH), un número entre paréntesis que describe la localización de la modificación del antibiótico y un número romano que significa un perfil exclusivo de resistencia a aminoglucósidos. Los distintos genes que producen una resistencia idéntica se indican mediante una letra minúscula tras el número romano. Por ejemplo, la AAC(6')-Ia describe una enzima acetiladora que modifica los aminoglucósidos en la posición 6'; el perfil de resistencia es el mismo que el de la AAC(6')-Ib, pero la proteína enzimática es exclusiva. Los genes de las enzimas modificantes se diseminan mediante plásmidos o transposones o por ambos. Algunas son cromosómicas. Los genes de plásmidos o transposones pueden producir una rápida diseminación de fenotipos resistentes a aminoglucósidos dentro de la misma especie y de unas especies a otras. Los genes de resistencia en patógenos gram negativos son diversos. En

gram positivos, la resistencia por lo general se debe a APH(3')-IIIa, ANT(6) y una enzima única bifuncional conocida como AAC(6')-APH(2'').

La adquisición de genes que codifican enzimas modificadoras de aminoglucósidos por enterococos y estreptococos induce un nivel elevado de resistencia a los aminoglucósidos y determina la pérdida de actividad sinérgica con penicilinas o vancomicina. Se han descrito al menos nueve genes que median la resistencia al sinergismo de los aminoglucósidos en enterococos.

## Indicaciones clínicas

La dosis intravenosa (i.v.) habitual para adultos es de 7 mg/kg cada 24 horas para gentamicina, netilmicina y tobramicina o 20 mg/kg cada 24 horas para ampicacina. La dosis habitual para obtener sinergia en infecciones por gram positivos es de 3 mg/kg/día de gentamicina cada 8, 12 o 24 horas.

Se los indica en infecciones por micobacterias atípicas, brucelosis, colangitis, fibrosis quística, diverticulitis, endocarditis, endoftalmitis, meningitis, enfermedad inflamatoria pélvica, peste, neumonía hospitalaria, sinergia en infecciones por gram positivos e infecciones urinarias.

Los aminoglucósidos son eficaces en el tratamiento empírico de infecciones causadas por bacilos gram negativos aerobios, incluida *P. aeruginosa*. Los aminoglucósidos tienen actividad *in vitro* sobre *S. aureus*, pero pueden aparecer variantes resistentes de colonias pequeñas en 24 horas, a menos que se administre un beta-lactámico o vancomicina de forma concomitante. La actividad en enterococos requiere la adición de una penicilina activa o vancomicina. Los aminoglucósidos no tienen prácticamente actividad en neumococos o microorganismos anaerobios. En tratamientos empíricos iniciales, con el objeto de ampliar el espectro de actividad sobre posibles bacterias presentes o para lograr un efecto aditivo o sinérgico, los aminoglucósidos a menudo se combinan con un antibiótico beta-lactámico, con vancomicina o con un antimicrobiano activo sobre microorganismos anaerobios.

La espectinomicina se recomendaba en gestantes, en pacientes en zonas con prevalencia alta de resistencia a fluoroquinolonas y en homosexuales para el tratamiento de gonorrea. Su eficacia en infecciones urogenitales y anogenitales no complicadas puede llegar al 98%, pero en las infecciones gonocócicas con afectación faríngea no pasa del 50%, porque no se alcanzan concentraciones terapéuticas a este nivel. No es eficaz en el tratamiento de infecciones por *Treponema pallidum* o *Chlamydia trachomatis*. No es nefrotóxico ni ototóxico y podría ser una alternativa en pacientes alérgicos a beta-lactámicos.

## Efectos adversos y contraindicaciones

Los miembros de la familia de los aminoglucósidos comparten el potencial de nefrotoxicidad, ototoxicidad y, raramente, bloqueo neuromuscular. El riesgo de toxicidad puede disminuir gra-

cias a la comprensión de los mecanismos, al monitoreo de sus niveles séricos, a la introducción de nuevas estrategias de dosificación, al intento de evitar factores de riesgo concomitantes y al uso de ciclos más cortos de tratamiento. Las interacciones medicamentosas aumentan el riesgo de nefrotoxicidad. Las reacciones de hipersensibilidad son poco comunes y los aminoglucósidos no producen inflamación, por lo que es infrecuente la flebitis en el lugar de la punción intravenosa. Los aminoglucósidos no son hepatotóxicos, no producen fotosensibilidad y no se han identificado efectos adversos sobre la hematopoyesis o la cascada de la coagulación.

La gentamicina ha sido el aminoglucósido más evaluado en el tratamiento de las mujeres embarazadas. Las concentraciones plasmáticas de los aminoglucósidos son menores en las mujeres embarazadas que en las mujeres no embarazadas debido a su mayor eliminación renal. Los aminoglucósidos cruzan la placenta, pero las concentraciones plasmáticas fetales son menores que las concentraciones plasmáticas maternas. Se han descrito sorderas congénitas en los neonatos cuyas madres fueron tratadas con estreptomina y kanamicina durante el embarazo, y aunque no se han observado con otros aminoglucósidos, como gentamicina o ampicilina, se considera que es un riesgo común a todos los aminoglucósidos. Otros problemas potenciales son el aumento de riesgo de nefrotoxicidad, sobre todo cuando se administran junto a cefalosporinas, y de bloqueo neuromuscular cuando se combinan con bloqueadores musculares o con sulfato de magnesio. Los aminoglucósidos fueron clasificados dentro de la categoría D de la FDA<sup>5</sup> por lo que debería evitarse su uso en mujeres embarazadas. La estreptomina está absolutamente contraindicada.

**Tabla 3. Factores que aumentan el riesgo de nefrotoxicidad por aminoglucósidos**

Factores relacionados con el paciente	Pacientes de edad avanzada Enfermedad renal preexistente Depleción de volumen, hipotensión Alteración de la función hepática
Factores relacionados con los aminoglucósidos	Tratamiento reciente con aminoglucósidos Dosis elevadas Tratamiento durante 3 días o más Antibiótico elegido (p. ej., gentamicina) Intervalo de administración frecuente
Drogas concomitantes	Vancomicina Anfotericina B Clindamicina Piperacilina Furosemida Foscarnet
Medios de contraste radiológico intravenosos	

<sup>5</sup> **Categoría D:** hay evidencias de riesgo para el feto humano. En ciertos casos el beneficio de su uso podría ser superior a su potencial teratogénico utilizado bajo un riguroso control médico.

## Referencias

- Bookstaver, P.B.; Bland, C.M.; Griffin, B.; Stover, K.R.; Eiland, L.S. y McLaughlin, M. (2015) *A Review of antibiotic use in pregnancy*. *Pharmacotherapy* 35:1052-62.
- Krause, K.M.; Serio, A.W.; Kane, T.R. y Connolly, L.E. (2016) *Aminoglycosides: an overview*. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 6: a027029.
- Leggett, J.E. (2016). *Aminoglucósidos*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editores) Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 8ª ed. Elsevier, España, 2016, Capítulo 25, p. 333-45.
- Vallado, A. y Arnau, J.P. (2009) *Antimicrobianos y embarazo*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 27:536-42



# CAPÍTULO 14

## Oxazolidinonas

*Horacio A. Lopardo*

### Resumen

Las oxazolidinonas son antimicrobianos que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas. El primero en utilizarse en seres humanos fue el linezolid (LZD), una droga que puede administrarse por vía oral o endovenosa. Principalmente es activo frente a gram positivos y su actividad es eminentemente bacteriostática. Puede causar anemia, trombocitopenia y/o síntomas gastrointestinales, especialmente en tratamientos prolongados. Interactúa con la subunidad 23S del ARNr e impide de este modo la unión o la disposición adecuada del aminoacil-ARNt en el centro de la peptidiltransferasa. La resistencia adquirida se ha observado en forma esporádica. Ésta puede darse por: (i) acumulación sucesiva de mutaciones puntuales en el sitio de unión del linezolid en el ARNr 23S; (ii) raramente por mutaciones en los genes que codifican las proteínas ribosomales L3 y L4; (iii) adquisición del gen plasmídico *cfr* que conduce a la multiresistencia por metilación de un residuo de adenosina en la subunidad ribosomal mayor. Una nueva droga de este grupo, el telizolid, es activa frente a cepas resistentes al LZD y, además, produce menos efectos colaterales.

Entre sus indicaciones podemos citar infecciones respiratorias, infecciones graves de piel y tejidos blandos, infecciones por estafilococos resistentes a meticilina, infecciones por enterococos resistentes a vancomicina, infecciones por *Clostridium difficile* y tuberculosis multiresistente.

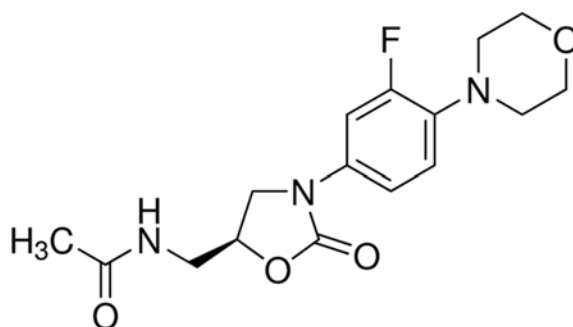
### Introducción

A principios de la década de 1990, se sintetizaron dos derivados denominados eperezolid y linezolid (LZD), el último de los cuales fue comercializado en nuestro medio. Tienen una estructura tricíclica y su actividad está dirigida especialmente hacia los microorganismos gram positivos multiresistentes (estafilococos y enterococos). Inhibe la síntesis de proteínas por unión al centro de la peptidiltransferasa ribosomal (CPT). Tiene la ventaja de poder administrarse tanto por vía parenteral como por vía oral y la desventaja de presentar algunos efectos colaterales indeseables, especialmente cuando se administra por períodos prolongados.

## Estructura química y clasificación

LZD posee una estructura tricíclica (Fig. 1) que sería la responsable de su actividad frente a los estafilococos resistentes a la meticilina. Además, posee anillos fluorados y grupos piperacínicos que potencian su actividad y un grupo morfolínico que aumenta su solubilidad y su perfil farmacocinético. La manipulación química inicial consistió en la incorporación de un residuo piperazina en la estructura básica en el sitio A. La actividad antibacteriana se incrementó con la adición de un grupo hidroxiacetilo al nitrógeno heterocíclico en el sitio B y se aumentó aún más añadiendo un sustituyente flúor en la posición 3 del fenilo. Sólo los enantiómeros con una configuración 5S acetamidometil tienen actividad antibacteriana. Se decía que la estructura química especial del compuesto haría improbable que existiera resistencia cruzada con otros antibióticos, pero como se verá más adelante, el gen *cf*r codifica una metilasa que confiere multirresistencia.

**Figura 1. Estructura química del linezolid**



(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

## Farmacocinética

Oralmente o en forma endovenosa se administra a razón de 600 mg/dosis en adultos. La absorción de LZD administrado por vía oral es del 100%. Su concentración máxima ( $C_{max}$  = 18  $\mu$ g/ml) se alcanza media hora después de una dosis intravenosa de 600 mg y una a dos horas después de una dosis similar por vía oral ( $T_{max}$ ). Un 31% de la droga se une a proteínas plasmáticas. LZD principalmente se excreta por vía renal (más de un 35% como droga activa y un 50% adicional como metabolitos). La vida media de eliminación en adultos es de 4,5 – 5,5 horas (Tabla 1).

En niños menores de 11 años se aplica en infusión intravenosa de 10 mg/kg y en mayores de 12 años se utiliza la misma dosificación que para adultos.

**Tabla 1. Propiedades farmacológicas del linezolid**

<b>Posología y administración</b>	
Dosis habitual	600 mg
Frecuencia	2 veces al día
Vía de administración	Intravenosa/oral
<b>Perfil farmacocinético (dosis oral de 625 mg)</b>	
Concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ )	18 $\mu$ g/ml
Concentración plasmática mínima	4 $\mu$ g/ml
Tiempo en que se alcanza la $C_{max}$	1 – 2 h
Biodisponibilidad	100%
<i>Clearance</i> renal	50 ml/min
<i>Clearance</i> total	120 ml/min
Vida media de eliminación	4,5 – 5 h

## Espectro de actividad

El LZD presenta una actividad amplia contra microorganismos gram positivos. Los gram negativos son intrínsecamente resistentes debido a la presencia de bombas de eflujo. Su espectro de acción incluye bacterias de gran importancia clínica como estafilococos (tanto sensibles como resistentes a meticilina), enterococos (tanto sensibles como resistentes a vancomicina), *Corynebacterium*, *Mycobacterium tuberculosis* y algunas bacterias anaerobias, entre otras.

## Mecanismo de acción

Las oxazolidinonas son inhibidores de la síntesis proteica y tienen actividad bacteriostática contra la mayoría de las bacterias. Los primeros trabajos sobre LZD mencionaban que su mecanismo de acción afectaba la etapa de traducción en su fase de iniciación. Más tarde se demostró que, al igual que otros antibióticos, interactúa con la subunidad 23S del ARNr e impide de este modo la unión o la disposición adecuada del aminoacil-ARNt en el centro de la peptidil-transferasa (CPT). LZD parece interactuar también con las proteínas ribosomales L27 y LepA y con el ARNt. Algunos datos han demostrado que la producción de la subunidad 50S también se puede inhibir en algunas bacterias. La unión se inhibe de forma competitiva por el cloranfenicol y la lincomicina, lo que sugiere que existen sitios de unión compartidos o solapados. La diferencia en el modo de acción respecto de estos antibióticos podría deberse a que esta superposición es parcial y no completa y de la manera en que se ven afectados los nucleótidos veci-

nos. Además es diferente su modo de acceso, su afinidad por el sitio y presentan distintas constantes de asociación y disociación. Se ha demostrado que las oxazolidinonas no inhiben la formación del ARN de transferencia iniciador (*N*-formilmetionil-ARNt). El CPT parece ser el principal sitio de acción de este antibiótico.

## Mecanismos de resistencia

La molécula de LZD tiene la ventaja de ser una droga sintética, por lo que resulta improbable la existencia de resistencia natural en gram positivos. La repetición de los sitios de acción (PTC en el ARNr 23S) y la ausencia de resistencia cruzada también son factores que contribuyen a la no adquisición de mecanismos de resistencia, tal como se vio en estudios de pasajes seriados en concentraciones crecientes del antibiótico. Los bajos porcentajes de cepas no sensibles a LZD en parte se deben a que por la presencia de 4 a 6 copias de alelos correspondientes a los sitios de acción (23S ARNr), el desarrollo de resistencia requiere la alteración de varios de esos alelos y el nivel de disminución de la sensibilidad está asociado al número de alelos mutados. A la bacteria, además, esas alteraciones le generan un costo biológico considerable. Se ha visto que cepas resistentes a otros antibióticos que actúan sobre el ribosoma y cuyos sitios de acción se superponen a los del LZD, continúan siendo sensibles a este último.

La mayor parte de las bacterias resistentes a LZD son estafilococos, enterococos y estreptococos, con muy pocos casos de neumococos y estreptococos del grupo viridans no sensibles.

La resistencia a LZD puede darse por varios mecanismos: (i) acumulación sucesiva de mutaciones puntuales en el sitio de unión del LZD en el ARNr 23S (dominio V) en al menos dos copias de los operones de los genes *rRNA*; (ii) raramente por mutaciones en los genes *rpIC* y *rpID* que codifican las proteínas ribosomales L3 y L4, respectivamente. Las mutaciones en las proteínas ribosomales L3 y L4 no siempre se correlacionaron con mayores valores de CIM de LZD. Su contribución a la elevación de la CIM parece estar condicionada a su acción sinérgica con otros mecanismos; (iii) adquisición del gen plasmídico *cfr* que conduce a la metilación postranscripcional de la adenosina en la posición 2503 del ARNr 23S en la subunidad ribosomal mayor. La acción del gen *cfr* produce una multiresistencia plasmídica y es por lo tanto transferible. *cfr* está relacionado a una metiltransferasa RImN, que es una enzima naturalmente presente que metila solo el átomo C2 de A2503 en el ARNr 23S. Por otra parte, el producto de *cfr* cataliza la metilación postranscripcional del átomo C8 en la misma posición. Esta modificación determina la multiresistencia (pérdida de sensibilidad a oxazolidinonas, anfenícoles, lincosamidas, pleuromutilinas y estreptograminas A (fenotipo PhLOPSA).

Con excepción de algunos casos raros, *cfr* se localiza en plásmidos y se asocia con algunos elementos móviles como secuencias de inserción y transposones en gram positivos. También se lo detectó en *Escherichia coli* y *Proteus vulgaris* provenientes de animales.

Otro mecanismo de resistencia es la mutación puntual en el ARNr 23S en pacientes que recibieron tratamientos prolongados. La mutación más frecuente se da en la posición G2576U y fue observada tanto en estafilococos como en enterococos.

Las modificaciones en el ARN, en sitios cercanos al punto de unión pueden afectar también la actividad de la droga. Estas modificaciones consisten en la metilación o en la incorporación de residuos de pseudouridina a través de metiltransferasas y pseudouridina sintetasa, respectivamente. Las modificaciones se agrupan en los centros funcionales del ribosoma. La resistencia se genera por lo general por inactivación de la metiltransferasa natural o por adquisición de una metiltransferasa resistente a los antibióticos.

## Indicaciones clínicas

LZD se administra tanto por vía intravenosa como por vía oral. Este hecho le ha proporcionado considerables ventajas para el tratamiento de infecciones nosocomiales con seguimiento ambulatorio. Entre sus indicaciones podemos citar infecciones respiratorias, infecciones graves de piel y tejidos blandos, infecciones por estafilococos resistentes a metilcilina, infecciones por enterococos resistentes a vancomicina, infecciones por *Clostridium difficile* y tuberculosis multirresistente.

## Efectos adversos y contraindicaciones

Los eventos adversos más comunes son las molestias digestivas: diarrea, náuseas y cefaleas (3%). También se han observado trombocitopenia, candidiasis, hiperglucemia y anemia en tratamientos prolongados.

Linezolid está clasificado en la categoría C de la FDA<sup>6</sup>, para su uso en mujeres embarazadas si sus beneficios potenciales superan a los riesgos. Sus efectos negativos solo se vieron en modelos animales.

## Referencias

Berberian, G.; Castro, G.; Fistolera, S.; Travaglianti, M.; Lopardo, H.; Mastroianni, A. y Rosanova, M.T. (2009) *Uso de linezolid para el tratamiento de recién nacidos con infecciones por Enterococcus faecium resistentes a la vancomicina*. Rev Argent Microbiol 41: 34-8.

<sup>6</sup> **Categoría C:** estudios en animales (utilizando dosis superiores a las utilizadas en humanos), han registrado efectos embriotóxicos o teratógenos en alguna o varias especies. No hay estudios clínicos específicos en humanos. Su beneficio terapéutico puede ser eventualmente superior a su eventual riesgo teratógeno, y puede estar justificado su uso en mujeres embarazadas bajo control médico.

- Bookstaver, P.B.; Bland, C.M.; Griffin, B.; Stover, K.R.; Eiland, L.S. y McLaughlin, M. (2015) *A Review of antibiotic use in pregnancy*. *Pharmacotherapy* 35:1052-62.
- Bourgeois-Nicolaos, N.; Piriou, O.; Butel, M.J. y Doucet-Populaire, F. (2006) *Le linézolide: activité antibacterienne, intérêts cliniques et résistance*. *Ann Biol Clin (Paris)* 64:549-64.
- Bouza, E. y Muñoz, P. (2001) *Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies*. *Clin Microbiol Infect* 7 Suppl 4:75-82.
- Clemett, D. y Markham, A. (2000) *Linezolid*. *Drugs* 59:815-27.
- Cox, H.L. y Donowitz, G.R. (2016) *Linezolid y otras oxazolidinonas*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editores) *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 8ª ed. Elsevier, España, Capítulo 32, p.434-8.
- Gostelow, M.; Gonzalez, D.; Smith, P.B. y Cohen-Wolkowicz, M. (2014). *Pharmacokinetics and safety of recently approved drugs used to treat methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in infants, children and adults*. *Expert Rev Clin Pharmacol* 7:327-40.
- Marchese, A. y Schito, G.C. (2001) *The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agent*. *Clin Microbiol Infect* 7 Suppl 4:66-74.
- Mendes, R.E.; Deshpande, L.M. y Jones, R.N. (2014) *Linezolid update: stable in vitro activity following more than a decade of clinical use and summary of associated resistance mechanisms*. *Drug Resist Updat* 17:1-12.
- Pigrau, C. (2003) *Oxazolidinonas y glucopéptidos*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 21:157-65.
- Vallado, A. y Arnau, J.P. (2009). *Antimicrobianos y embarazo*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 27:536-42.

# CAPÍTULO 15

## Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas

*Horacio A. Lopardo*

### Resumen

Estos antibióticos constituyen tres familias de productos naturales y semisintéticos que actúan inhibiendo la síntesis proteica (traducción) en el paso de elongación de la cadena por unión a la subunidad ribosomal 50S. Los macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina, etc.) y las lincosamidas (clindamicina y lincomicina) penetran a través de la barrera hematoencefálica en forma muy limitada. Concentran bien en tejidos, tienen buena penetración en el pulmón y mala en orina. Los efectos adversos cardiovasculares y gastrointestinales de los macrólidos son raros. Se los utiliza como alternativas para el tratamiento de otitis media aguda, faringitis, neumonía adquirida en la comunidad, enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), exacerbaciones pulmonares de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sinusitis, infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, infecciones por *Bartonella*, infecciones de transmisión sexual, legionelosis, y coqueluche. Tienen cobertura sobre clamidias y micoplasmas.

La azitromicina y la claritromicina tienen mejor absorción oral, una semivida más prolongada, menos efectos secundarios digestivos y mayor espectro de actividad antimicrobiana que la eritromicina. Por su baja toxicidad se los puede emplear en pediatría y en el embarazo, con algunas excepciones.

La azitromicina, por su mejor actividad sobre gram negativos en medio alcalino, es activa contra cepas de *Haemophilus* y *Shigella* y, por su mayor vida media, puede administrarse una vez por día y durante menos tiempo. La clindamicina se administra cada 8 – 12 horas y por su mejor actividad sobre microorganismos anaerobios se utiliza también para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica. Es una droga de elección para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina e infecciones graves por estreptococos beta-hemolíticos.

Las estreptograminas tienen un uso limitado en infecciones por gram positivos.

Los bacilos gram negativos en general, a causa de la estructura su membrana externa y del tamaño molecular de los macrólidos, presentan resistencia natural a estos antibióticos. Se han identificado varios mecanismos de resistencia adquirida a los macrólidos: a) cambios estructurales en su sitio de unión; b) bombas de eflujo c); presencia de enzimas inactivantes. Los dos primeros son los más relevantes.

## Introducción

Los macrólidos (eritromicina, azitromicina, claritromicina, etc.), las lincosamidas (lincomicina y clindamicina) y las estreptograminas (estreptograminas A y B) no están relacionados químicamente, aunque tienen muchas propiedades biológicas similares en relación con sus mecanismos de acción y resistencia, su actividad antimicrobiana y su farmacología clínica. Todos ellos tienen un espectro reducido de actividad que se limita principalmente a los gram positivos y son útiles como alternativas a los beta-lactámicos en casos de alergia grave a dichos antibióticos.

La azitromicina y la claritromicina tienen varias ventajas respecto a la eritromicina en relación con su actividad antimicrobiana, su farmacocinética, sus menores efectos secundarios digestivos y su eficacia en determinadas infecciones. Algunos de los macrólidos pueden ejercer actividad inmunomoduladora que los hace atractivos incluso para el tratamiento de patologías no infecciosas. Los cetólidos son derivados de la eritromicina que presentan una mayor actividad frente a bacterias resistentes a los macrólidos. La telitromicina, el primer miembro de esta nueva clase, se ha asociado a hepatotoxicidad infrecuente pero grave, por lo que ha sido prácticamente retirado del mercado.

La clindamicina sigue siendo principalmente un antibiótico alternativo, en especial para el tratamiento de infecciones invasivas por estreptococos y estafilococos y algunas infecciones por anaerobios.

Las estreptograminas han tenido un rol limitado en la clínica. La combinación de una estreptogramina A, la dalfopristina, con una estreptogramina B, la quinupristina fueron comercializadas bajo el nombre de "sinercyd" y esa combinación ha sido utilizada especialmente para el tratamiento de infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina.

## Macrólidos y cetólidos

### Estructura química y clasificación

La eritromicina A (componente activo) se obtuvo en 1952 de una cepa de *Saccharopolyspora erythraea*, originalmente *Streptomyces erythreus*, de muestras del suelo de Filipinas. La molécula de eritromicina A, está formada por un anillo macrolactona de 14 miembros unido a dos porciones de azúcares: desosamina y L-cladinoso (Fig.1). Los demás macrólidos se clasifican de acuerdo a la composición del anillo macrolactona en (1) macrólidos de 14 miembros en el anillo, (2) macrólidos de 15 miembros o azálidos (Fig.2) (3), macrólidos de 16 miembros y (4) los cetólidos, que se derivan por sustitución del azúcar neutro (cladinoso) por un grupo ceto (Tabla 1).

La azitromicina, obtenida a partir de la eritromicina, difiere en que tiene un nitrógeno adicional sustituido con un grupo metilo en su anillo lactónico, que así resulta ser de 15 miembros. La claritromicina, que tiene una estructura de 14 miembros, se produce mediante la modificación



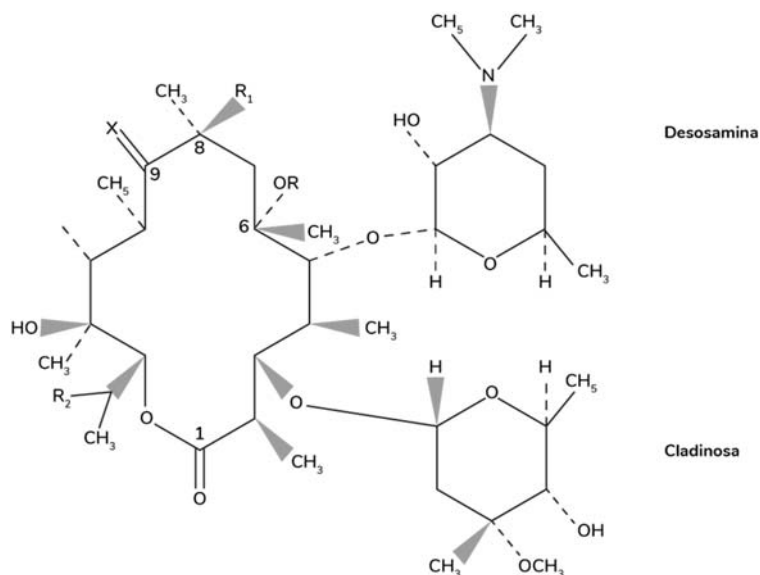
de la posición C6 del anillo lactónico de la eritromicina para que tenga un grupo metoxi. Estos cambios aumentan la estabilidad de estos compuestos en el ácido gástrico, lo que mejora su absorción por vía oral.

**Tabla 1. Clasificación de macrólidos y cetólidos según el número de átomos en el anillo macrolactona**

N° de átomos en el anillo macrolactona	Antibiótico
14	Eritromicina Roxitromicina Claritromicina Telitromicina (cetólido)
15*	Azitromicina
16	Josamicina Diacetilmidecamicina Espiramicina

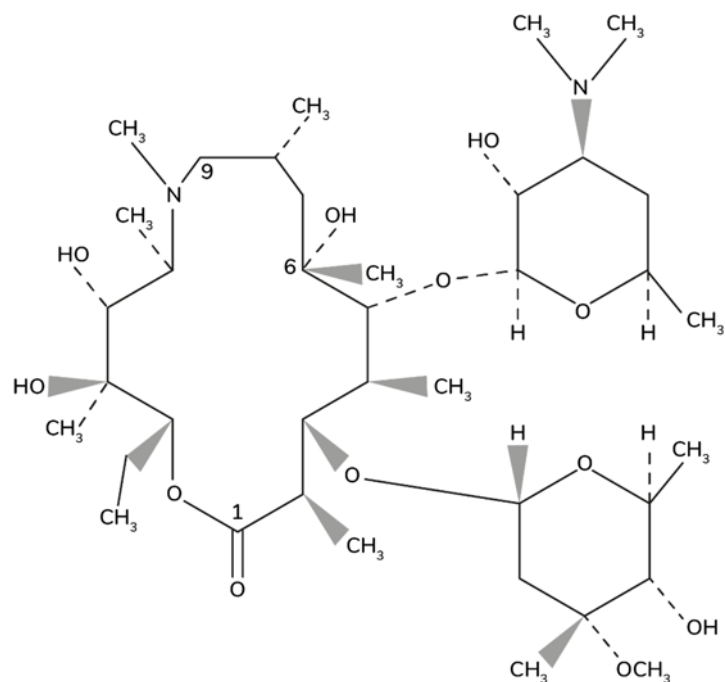
\* Uno de ellos es un átomo de nitrógeno y se lo denomina "azólido" en lugar de macrólido

**Figura 1. Estructura química de la eritromicina (14 miembros en el anillo)**



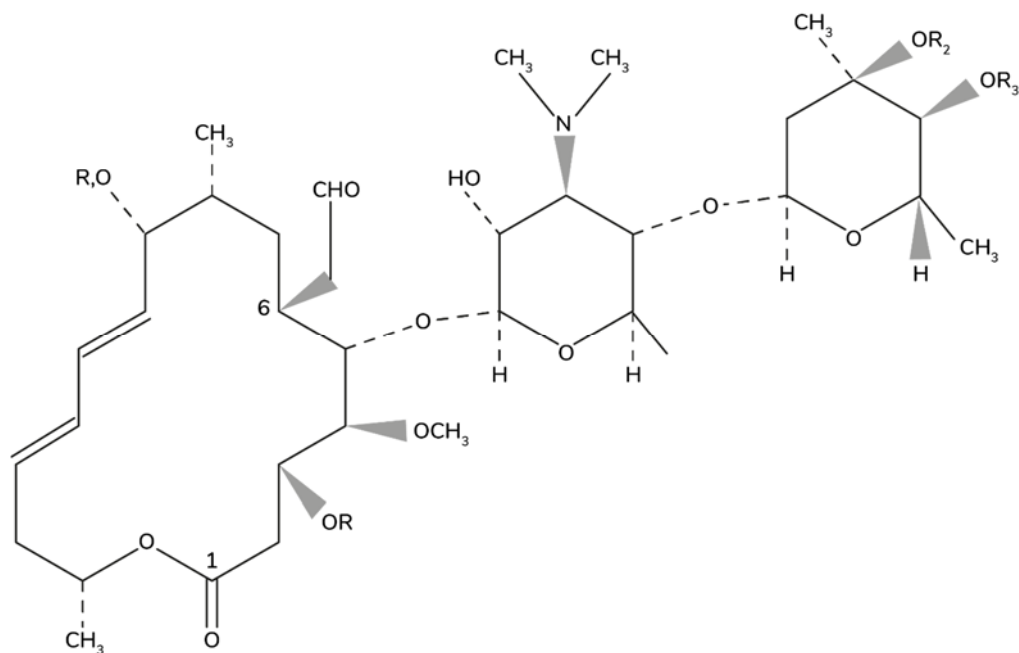
(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

**Figura 2. Estructura química de la azitromicina (15 miembros en el anillo)**



(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

**Figura 3. Estructura química de macrólidos de 16 miembros en el anillo. En la tabla 2 se muestran las variantes según las sustituciones en R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>.**



(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

**Tabla 2. Sustituyentes en el anillo macrolactona que diferencian a los macrólidos de 16 miembros**

Macrólido	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Espiramicina	H	Forosamina	H	H
Josamicina	COCH <sub>3</sub>	H	H	COCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Miocamicina	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Midecamicina	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Rokitamicina	H	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

### Farmacocinética

La eritromicina base es poco soluble en agua, es inactivada rápidamente por el ácido gástrico y con frecuencia se absorbe de forma inconstante después de su administración oral. No obstante, se idearon varias formas de productos para poder superar este inconveniente. Se puede administrar por vía intravenosa pero no por vía intramuscular debido al dolor que produce la inyección. La eritromicina base también está disponible en soluciones tópicas, geles y cremas para el tratamiento del acné vulgar y en pomada oftálmica para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana y la prevención de las conjuntivitis gonocócica y clamidiásica neonatales.

Con excepción de la azitromicina, todos los macrólidos se metabolizan en el hígado. Los de 14 miembros emplean la vía metabólica del sistema enzimático del citocromo P450 cuya actividad inhiben en mayor o menor grado.

La vida media, la concentración máxima plasmática y otros parámetros farmacocinéticos pueden observarse en la tabla 3.

**Tabla 3. Propiedades farmacológicas de los macrólidos**

Posología y administración	
Dosis habitual	Eritromicina 250 mg Azitromicina 250 – 500 mg Claritromicina 250 – 500 mg
Frecuencia	Eritromicina 4 veces al día Azitromicina 1 vez al día Claritromicina 2 veces al día
Vía de administración	Eritromicina intravenosa/oral Azitromicina oral Claritromicina oral

---

**Perfil farmacocinético**


---

Concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ )	Eritromicina oral 1,9 µg/ml Eritromicina i.v. 9,9 µg/ml Azitromicina 0,41 µg/ml Claritromicina 2 - 3 µg/ml
Tiempo en que se alcanza la $C_{max}$	Eritromicina oral 3 – 4 h Eritromicina i.v. 1 h
Biodisponibilidad	Azitromicina 37% Claritromicina 50%
Vida media sérica	Eritromicina 1,4 h Azitromicina 68 h Claritromicina 3 – 7 h

---

Estos antibióticos difunden a través de la membrana citoplasmática debido a su carácter lipofílico, aunque es posible que exista algún mecanismo de transporte activo dependiente de calcio. La concentración intracelular es mayor que la sérica porque se acumula en los fagolisosomas, debido a que el pH ácido de los mismos determina su ionización y de esta manera ya no difunde a través de la membrana del fagolisosoma hacia afuera. La concentración intracelular elevada de azitromicina persiste por más tiempo que la de los otros macrólidos (hasta 7 días) y esto determina que pueda acortarse la duración de los tratamientos. Telitromicina, por su carácter dibásico se comporta en forma parecida a la azitromicina. La azitromicina se distribuye ampliamente en los tejidos y, en la mayoría de ellos, la concentración de este antibiótico supera a la del suero en 10-100 veces, particularmente en esputo y pulmón. En los macrófagos y los neutrófilos alveolares se encontraron concentraciones muy elevadas.

Los macrólidos casi no atraviesan la barrera hematoencefálica. Su concentración en el LCR no supera el 10% de la concentración sérica. Pasan a la saliva, las secreciones bronquiales y leche materna pero no a los tejidos fetales.

Su eliminación se produce a través de las vías biliares donde su concentración es superior a la sérica. La eliminación a través de la orina es despreciable (<10%), excepto claritromicina que se elimina en un 30%.

## Espectro de actividad

Los macrólidos y cetólidos son activos principalmente contra bacterias gram positivas tanto cocos (estafilococos, enterococos, estreptococos, *Pediococcus*, *Leuconostoc*) como bacilos aerobios y anaerobios (*Corynebacterium* spp., *Listeria*, *Rhodococcus*, lactobacilos, *Bacillus*, *Clostridium*, *Propionibacterium*).

Muy pocas son las bacterias gram negativas que presentan sensibilidad *in vitro* a los macrólidos: *Moraxella* spp., *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria* spp. y *Haemophilus ducreyi*. La azitromicina es más activa frente a éstas y a otras bacterias gram negativas: *Haemophilus influenzae*, *Vibrio cholerae*, *Brucella* spp., *Pasteurella* spp., *Eikenella corrodens*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Yersinia* spp. y *Shigella* spp. Algunos bacilos gram negativos anaerobios también pueden ser inhibidos por macrólidos: *Porphyromonas* spp. y *Prevotella* spp.

Son activos frente a bacterias atípicas, de crecimiento intracelular obligado o facultativo: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Borrelia burgdorferi* y *Coxiella burnetii*.

Curiosamente, algunos protozoos son moderadamente sensibles a estos antibióticos: *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* y *Plasmodium*.

Claritromicina es el macrólido más activo contra micobacterias atípicas y *Helicobacter pylori*. Uno de sus metabolitos determina que sea más activo que la eritromicina frente a *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.

## Indicaciones clínicas

Los macrólidos están indicados en pautas de tratamiento empírico de infecciones respiratorias, óticas y de piel y partes blandas de gravedad leve o moderada adquiridas en la comunidad, en las que *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* o *S. aureus* son los microorganismos causales más probables. En algunas de estas situaciones son el tratamiento de elección y en otras se incluyen entre las alternativas a la penicilina en pacientes alérgicos a ésta. Las recomendaciones para el tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) incluyen la monoterapia con un macrólido en pacientes ambulatorios y la combinación con un beta-lactámico en pacientes que requieren internación. Los macrólidos son antibióticos de elección para el tratamiento de la neumonía por *M. pneumoniae*, *Chlamydia* spp. o *Legionella*.

La mayoría de los episodios de bronquitis aguda no requieren tratamiento antibiótico; no obstante, si éste se considera indicado (infección por *M. pneumoniae*, *Bordetella pertussis* o *Chlamydia pneumoniae*) puede prescribirse un macrólido.

Los macrólidos son la alternativa en casos de faringitis en pacientes alérgicos a los beta-lactámicos. Sus ventajas en este contexto son su acción frente a estreptococos de localización intracelular y su actividad frente a patógenos distintos de *S. pyogenes* (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *Arcanobacterium haemolyticum*).

En la otitis media aguda y en la sinusitis los macrólidos son también alternativas en caso de alergia a la amoxicilina, aunque el pH ácido del pus conspira contra su actividad. En las exacerbaciones de la bronquitis crónica también son alternativas en casos no complicados o sin factores de riesgo de presencia de enterobacterias o bacilos gram negativos no fermentadores.

Otras indicaciones de tratamiento con un macrólido son la difteria, la tos convulsa, la enfermedad de Lyme, la angiomasitosis bacilar en pacientes con sida y la panbronquiolitis difusa.

Claritromicina y azitromicina, asociadas a etambutol, se han utilizado para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones por *Mycobacterium avium-intracellulare* en pacientes con sida. Claritromicina es una alternativa en el tratamiento de la lepra, y es capaz de erradicar, en combinación con otras drogas, a *Helicobacter pylori*.

Azitromicina en dosis única de 1g ha resultado eficaz en el tratamiento de la uretritis y cervicitis por *Chlamydia trachomatis* y en el tratamiento del chancro blando y el tracoma. Esta dosis es eficaz frente a la sífilis en período de incubación y en caso de uretritis gonocócica elimina a *N. gonorrhoeae* en más del 90% de los pacientes. Azitromicina es el macrólido de elección en el tratamiento de las enteritis por *Campylobacter* o por *Shigella* y de la fiebre tifoidea.

## Efectos adversos y contraindicaciones

Los efectos secundarios más frecuentes de los macrólidos, y especialmente de eritromicina, son las molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómitos) debidas a la actividad procinética de la misma eritromicina y especialmente de sus metabolitos formados en el medio ácido del estómago. La eritromicina y otros macrólidos con anillo de 14 miembros tienen un efecto estimulante sobre la movilidad digestiva. A este respecto, la eritromicina actúa como agonista del receptor de la motilina en el intestino y en la vesícula biliar. La tolerancia digestiva del resto de los macrólidos es superior a la de eritromicina.

La administración de eritromicina a neonatos puede producir estenosis hipertrófica del píloro (revierte al retirar la medicación). La eritromicina administrada por vía intravenosa puede producir flebitis. Se ha observado raramente hepatotoxicidad, especialmente en embarazadas.

La ototoxicidad, con el empleo de dosis altas de eritromicina, claritromicina y azitromicina se da en ancianos o en pacientes con comorbilidades. Las reacciones de hipersensibilidad (exantema, fiebre, eosinofilia), la candidiasis o la infección por *Clostridiodes difficile* son complicaciones raras.

Los efectos adversos más frecuentes en los pacientes tratados con telitromicina son los gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos). Se limitó la indicación de telitromicina debido a la descripción de varios casos de insuficiencia hepática fulminante, así como anomalías visuales, taquicardia ventricular polimórfica, pérdida de conciencia y exacerbaciones severas de miastenia grave.

Los macrólidos se incluyen en la categoría B<sup>7</sup> de drogas empleables durante el embarazo a excepción de claritromicina que fue clasificado en la categoría C<sup>8</sup> dado que su uso en animales demostró su capacidad de inducir malformaciones cardíacas. Telitromicina también fue incluida en la categoría C por su riesgo potencial de producir retardo madurativo fetal. En base a esto y a su limitada utilidad, este antibiótico debería evitarse en el embarazo.

## Lincosamidas

Los antibióticos de este grupo utilizados en clínica humana son lincomicina y clindamicina, aunque actualmente prácticamente se emplea solo esta última. La lincomicina se aisló en 1962 a partir de *Streptomyces lincolnensis* obtenido de muestras de suelo. Muchas de sus propiedades biológicas son similares a las de la eritromicina, aunque no tiene ninguna relación desde el punto de vista químico.

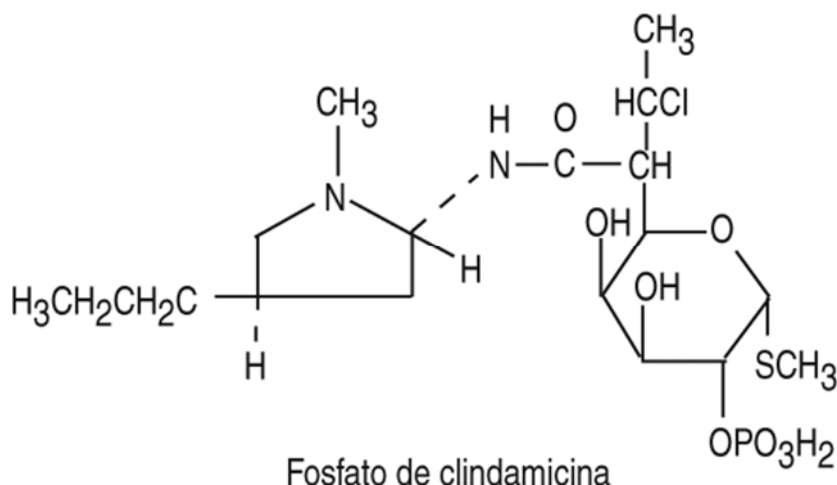
## Estructura química y clasificación

La lincomicina está formada por un aminoácido unido a un aminoazúcar. La clindamicina es la resultante de la modificación química de esta droga. Es la 7-cloro-7-desoxi-lincomicina (Fig. 5) y posee una mayor potencia antibacteriana y una mejor absorción después de la administración por vía oral. Las dos son bases débiles hidrosolubles cuando se administran en forma de sales.

La lincomicina se comercializó como clorhidrato para uso parenteral, la clindamicina como clorhidrato para su uso en cápsulas y como palmitato para preparar la suspensión pediátrica. El éster fosfato se emplea por vía intramuscular y endovenosa. También está disponible como solución tópica, gel, loción, espuma, crema vaginal o como óvulo vaginal.

<sup>7</sup> **Categoría B:** Los estudios en animales no demostraron efectos teratogénicos pero al no haber estudios controlados en humanos no puede descartarse la posibilidad de daño con su uso. Debería administrarse a mujeres embarazadas solamente si fuera claramente necesario.

<sup>8</sup> **Categoría C:** estudios en animales (utilizando dosis superiores a las utilizadas en humanos), han registrado efectos embriotóxicos o teratogénos en alguna o varias especies. No hay estudios clínicos específicos en humanos. Su beneficio terapéutico puede ser eventualmente superior a su eventual riesgo teratogénico, y puede estar justificado su uso en mujeres embarazadas bajo control médico.

**Figura 4. Estructura química del fosfato de clindamicina**

(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

## Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos principales de la clindamicina se encuentran en la tabla 3.

Algunos estudios han mostrado una buena penetración de las lincosamidas en la mayoría de los tejidos. La clindamicina prácticamente no atraviesa la barrera hematoencefálica ni siquiera en presencia de meninges inflamadas. La concentración ósea es particularmente elevada si se compara con la sérica. En embarazadas atraviesa fácilmente la barrera placentaria y entra en la circulación y los tejidos del feto. La clindamicina se transporta activamente hacia el interior de los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos y en abscesos está presente en concentraciones relativamente elevadas, en comparación con la concentración sérica máxima.

La mayor parte de la droga se metaboliza en el hígado, para dar productos con actividad antibacteriana variable, como N-desmetilclindamicina (más activo que el compuesto original) y sulfóxido de clindamicina (menos activo), que se han detectado en la bilis y en la orina. La actividad de la clindamicina en las heces persiste durante al menos 5 días después de 48 horas de administración parenteral y se asocia a una reducción importante de la población de bacterias sensibles en el colon, que dura hasta 14 días. No se dispone de datos exactos sobre la proporción de clindamicina absorbida que se excreta por la orina.



Tabla 3 . Perfil farmacológico de la clindamicina

<b>Posología y administración</b>	
Dosis habitual	v.o. 150 – 300 mg i.m. 300-600 mg i.v. 600 - 900 mg
Frecuencia	i.v. 6 – 8 h
Vía de administración	Oral (v.o.), intramuscular (i.m.) o endovenosa (i.v.)
<b>Perfil farmacocinético</b>	
Concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ )	v.o. 2,5 -3,6 µg/ml i.m. 6- 9 µg/ml i.v. 10-14 µg/ml
Tiempo en que se alcanza la $C_{max}$ ( $T_{max}$ )	v.o. 1 h i.m. 3 h
Vida media sérica	2,4 h

### Espectro de actividad

La clindamicina tiene una potencia similar a la de la eritromicina, frente a estafilococos, neumococos, *S. pyogenes* y estreptococos del grupo viridans. Es inactiva frente a *Enterococcus*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*, pero tiene una actividad significativa frente a la mayoría de las bacterias anaerobias de importancia clínica, incluyendo *Bacteroides*.

Tiene una elevada actividad *in vitro* frente a *Toxoplasma gondii* y junto a sus tres metabolitos principales tiene un efecto inhibitor sobre *Plasmodium falciparum*.

### Indicaciones clínicas

La clindamicina es una alternativa para el tratamiento de infecciones intraabdominales o pélvicas ginecológicas polimicrobianas en las que posiblemente esté implicado *B. fragilis* u otras bacterias anaerobias resistentes a la penicilina. En estas situaciones se administra con un aminoglucósido, una cefalosporina de tercera generación o aztreonam. Estudios de

modelos animales experimentales con infección demostraron que reduce la probabilidad de formación de abscesos.

La clindamicina puede ofrecer ciertas ventajas con respecto a la penicilina G en el tratamiento de las infecciones broncopulmonares por anaerobios y, además, puede ser una alternativa en pacientes alérgicos a la penicilina. Esta droga se usa como alternativa de la penicilina para el tratamiento de las infecciones por *Clostridium perfringens*.

La clindamicina puede ser útil para el tratamiento de infecciones por estafilococos resistentes a meticilina de la comunidad por su menor índice de resistencia en relación a estafilococos intrahospitalarios. Sin embargo, presenta desventajas como su menor actividad bactericida frente a los estafilococos en comparación con los  $\beta$ -lactámicos, la posibilidad real de aparición de cepas resistentes en pacientes tratados y la elevada capacidad de la clindamicina de inducir colitis por *C. difficile*. Aunque en el hueso se alcanzan concentraciones elevadas de clindamicina, no se ha establecido la superioridad de esta droga para el tratamiento de la osteomielitis.

El gel de clindamicina/peróxido de benzoilo por vía tópica se utiliza para el tratamiento del acné vulgar y la crema vaginal al 2% para el tratamiento de la vaginosis bacteriana.

La combinación de clindamicina con quinina es eficaz para el tratamiento del paludismo por *Plasmodium falciparum*

Aunque la penicilina ha sido tradicionalmente el antibiótico de elección para el tratamiento de las infecciones por estreptococos del grupo A, se debe considerar que la clindamicina es potencialmente más eficaz en infecciones graves de tejidos blandos, por su propiedad de actuar sobre inóculos densos, su actividad frente a bacterias que no se encuentran en crecimiento activo y por su capacidad de prevenir el *shock* tóxico estreptocócico en virtud de impedir la síntesis de las exotoxinas por su condición de inhibidora de la síntesis de proteínas.

## Efectos adversos y contraindicaciones

Entre las reacciones alérgicas se incluyen diversos exantemas, fiebre e infrecuentes casos de eritema multiforme y anafilaxia. Se produce diarrea en hasta el 20% de los pacientes, porcentaje que es mayor con la administración oral. Sin embargo, el principal efecto tóxico de la clindamicina es la aparición de colitis pseudomembranosa producida por toxinas secretadas por *C. difficile*, que crece de forma excesiva cuando se administra este antibiótico. El síndrome puede asociarse al uso de otras drogas, aunque ocasionalmente aparece sin el antecedente de consumo reciente de antibióticos y se ha hecho cada vez más frecuente y grave.

Se ha observado con frecuencia una elevación reversible y leve de la concentración de las transaminasas, no asociada a otros datos de alteración hepática, en pacientes tratados con clindamicina, especialmente por vía parenteral. También se han observado casos infrecuentes de hepatotoxicidad franca, como ictericia asociada a lesión hepatocelular.

Se han descrito casos aislados de neutropenia reversible, trombocitopenia y agranulocitosis asociados al tratamiento con clindamicina.

Las reacciones irritativas locales son infrecuentes. La administración intramuscular o intravenosa generalmente es bien tolerada.

Se acepta su uso en el embarazo. En este sentido, la clindamicina fue clasificada en la categoría B\* (ver más arriba, en “Macrólidos y cetólidos”).

## Estreptograminas

### Estructura química y clasificación

Se describirán brevemente solo las características de la combinación quinupristina-dalfopristina. Ésta contiene componentes de estreptogramina A (dalfopristina) y estreptogramina B (quinupristina) en una proporción 30:70. Se trata de moléculas complejas cuya fórmula escapa a los objetivos de este libro.

### Espectro de actividad

Esta combinación es activa frente a la mayoría de los microorganismos gram positivos (excepto *Enterococcus faecalis*) y algunos pocos gram negativos. Se han descrito tasas variables de resistencia adquirida en *E. faecium*.

### Farmacocinética

La dosis intravenosa es de 7,5 mg/kg cada 8 horas para el tratamiento de *E. faecium* resistente a vancomicina y 7,5 mg/kg cada 12 horas en las infecciones de piel y tejidos blandos. No hace falta ajustar la dosis en la insuficiencia renal, aunque se puede utilizar una dosis menor en las hepatopatías.

### Indicaciones clínicas

La quinupristina-dalfopristina se ha utilizado para las infecciones por *E. faecium* resistente a vancomicina y en infecciones de piel y tejidos blandos por *S. pyogenes* y *S. aureus* sensible a meticilina.

## Efectos adversos y contraindicaciones

La irritación del punto de inserción de vías periféricas es uno de los efectos adversos más frecuentes. Las artralgias y las mialgias pueden llevar a la suspensión de la administración del antibiótico. Se acepta su uso en el embarazo. Quinupristina-dalfopristina fue clasificada en la categoría B para el embarazo (ver más arriba, en “Macrólidos y cetólidos”).

## Mecanismos de acción de macrólidos lincosamidas y estreptograminas

Los macrólidos inhiben la síntesis proteica (traducción) en el paso de elongación de la cadena. Varios grupos funcionales de la eritromicina A se unen a secuencias del dominio V del ARN ribosomal (ARNr) 23S, que es un componente de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Ese punto de unión está cerca del centro de la peptidiltransferasa, y de esta forma se impide la elongación de la cadena peptídica mediante el bloqueo del túnel de salida del polipéptido. En consecuencia, el complejo peptidil-ARN de transferencia (ARNt) se disocia del ribosoma. En algunas bacterias, la eritromicina interfiere en la unión al ribosoma de otros macrólidos, lincomicina, estreptograminas y cloranfenicol, lo que indica que estos antibióticos tienen puntos de unión comunes o superpuestos.

La unión de los macrólidos al dominio V del RNAr 23 S, de tipo reversible, se realiza mediante la formación de puentes de hidrógeno entre diferentes radicales hidroxilo del macrólido (especialmente entre el OH en posición 2' del azúcar desosamina) y determinadas bases del ARNr (especialmente, A2058 y A2059, numeración referida a *E. coli*). El número de la base varía en cada especie bacteriana. Probablemente, se produce además una interacción débil entre la cladinosa y el dominio II del ARNr 23S. La telitromicina establece el mismo tipo de uniones, pero la interacción con el dominio II (adenina 752) a través del radical carbamato de C11-C12, es más fuerte. La afinidad de la telitromicina por el ribosoma es 10 veces mayor que la de la eritromicina y 6 veces mayor que la de la claritromicina. Tanto los macrólidos como los cetólidos obturan el orificio de entrada al canal por donde sale la proteína del ribosoma.

Las lincosamidas tienen los mismos puntos de unión que los macrólidos y el cloranfenicol y pueden competir con estos antibióticos por su unión. La síntesis proteica se inhibe principalmente en la elongación temprana de la cadena mediante la interferencia con la reacción de transpeptidación, posiblemente mediante el bloqueo del punto P (donante de peptidilo). Al igual que los macrólidos, las lincosamidas pueden estimular también la disociación del peptidil-ARNt de los ribosomas.

Los macrólidos desarrollan una actividad antibacteriana lenta, predominantemente dependiente del tiempo y con efecto posantibiótico. La actividad se considera bacteriostática contra la mayoría de los microorganismos. Sin embargo, a concentraciones elevadas, en medio alcalino

y/o frente a determinados microorganismos como *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*, especialmente cuando se hallan en fase de crecimiento logarítmico, pueden comportarse como bactericidas. Las CIM son sensiblemente inferiores a pH alcalino porque la forma no ionizada difunde mejor a través de la membrana citoplasmática.

Los macrólidos, excepto azitromicina, son antibióticos cuya actividad depende del tiempo en que su concentración sérica permanezca por encima de la CIM (tiempo-dependientes). Para azitromicina, el parámetro que mejor predice el éxito terapéutico es el valor del área bajo la curva por encima de la CIM durante 24 horas.

Los macrólidos tienen un efecto antiinflamatorio independiente de su actividad antimicrobiana. Esta acción se vio por primera vez en Japón por el efecto beneficioso del tratamiento con eritromicina de pacientes con panbronquiolitis difusa, una enfermedad de alta mortalidad. Esta acción se debe a la interferencia con la producción de oxidantes por los neutrófilos, con la aceleración de la apoptosis de los neutrófilos, con la supresión de la liberación de citoquinas proinflamatorias y con la potenciación de la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales

Las estreptograminas A y B también actúan de forma sinérgica en la subunidad ribosómica 50S de la unidad 70S en la fase de elongación de la síntesis proteica.

## Mecanismos de resistencia de macrólidos lincosamidas y estreptograminas

Los bacilos gram negativos en general, a causa de la estructura de su membrana externa y del tamaño molecular de los macrólidos, son impermeables a estos antibióticos. Las enterobacterias y los géneros *Pseudomonas* y *Acinetobacter* poseen resistencia natural a la clindamicina, aparentemente debido también a mecanismos de impermeabilidad.

Se han identificado varios mecanismos de resistencia adquirida a los macrólidos: a) cambios estructurales en su sitio de unión; b) bombas de eflujo c); presencia de enzimas inactivantes.

### Cambios estructurales en su sitio de unión

#### Metilación de un residuo de adenina

La metilación del ARNr 23S se produce por acción de una metilasa codificada por los genes *erm*. La expresión puede ser **constitutiva**, en cuyo caso también se impide la acción de macrólidos de 16 miembros, lincosamidas y estreptograminas B (fenotipo cMLS<sub>B</sub>) (Fig. 5, izquierda). También puede ser **inducible**. Los macrólidos de 14 y 15 miembros son buenos inductores y por lo tanto pierden actividad frente a bacterias que posean este tipo de mecanismo. En su presencia, puede afectarse también la actividad de macrólidos de 16 miembros, lincosamidas y

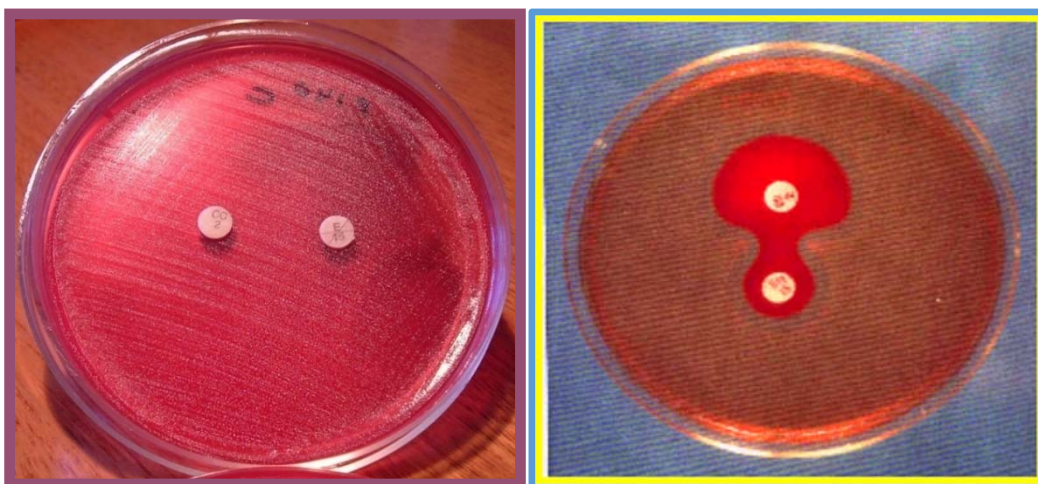
estreptograminas B (fenotipo iMLS<sub>B</sub>) (Fig. 5, derecha). El uso de estos antibióticos puede producir la selección de mutantes con resistencia constitutiva, por lo que las bacterias con mecanismo inducible deben considerarse resistentes a macrólidos de 16 miembros, lincosamidas y estreptograminas B.

Se han identificado 21 clases de genes *erm*. En estreptococos la resistencia está mediada por *erm(B)* o *erm(A)* [*erm* (TR)], y en *S. aureus*, por *erm(A)* o *erm(C)*.

### Cambios en la proteína L4 o en la secuencia de bases del ARNr 23S

Este mecanismo es muy poco frecuente probablemente porque hay múltiples copias del operón que codifica el ARNr 23S. La mutación de la proteína L4 altera la estructura terciaria del ARNr 23S en el dominio V e influye indirectamente en la afinidad por el macrólido.

**Figura 5. Pruebas de sensibilidad por difusión con eritromicina y clindamicina de dos cepas de *Streptococcus pyogenes* con resistencia a macrólidos por mecanismo de dimetilación del ARN ribosomal**



A la izquierda con regulación constitutiva (cMLS<sub>B</sub>) (resistencia a eritromicina y clindamicina), a la derecha con regulación inducible (iMLS<sub>B</sub>) (resistencia a eritromicina y achatamiento del halo de clindamicina por inducción ejercida por el macrólido)  
(Fotografías del autor)

### Bombas de eflujo

Algunas cepas de neumococos y *S. pyogenes* tienen una proteína de membrana (Mef) que expulsa en forma activa y selectiva a los macrólidos de 14 y 15 miembros, pero no a los de 16, a las lincosamidas ni a las estreptograminas. Por lo tanto se genera el fenotipo M que en pruebas de sensibilidad *in vitro* se caracteriza por presentar sensibilidad a clindamicina (sin deformación de los halos de inhibición) y resistencia a eritromicina. Otra bomba similar es la Msr(A) de *Staphylococcus aureus*.

Tanto los fenotipos de resistencia  $MLS_B$  (genes *erm*) como el M (genes *mef* o *msr*) son transferibles mediante transposones.

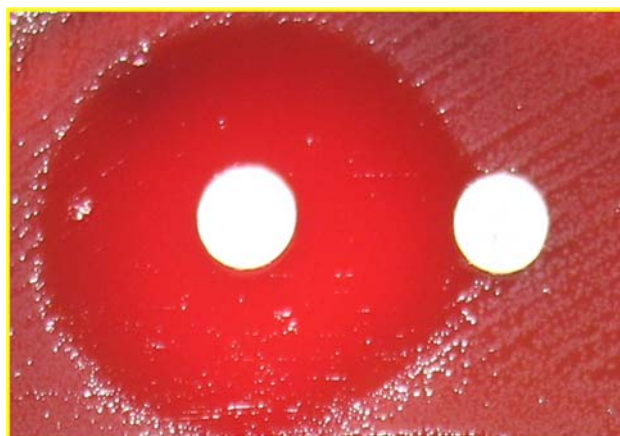
## Enzimas inactivantes

En enterobacterias se ha descrito la presencia de enzimas capaces de hidrolizar el anillo macrolactona o modificar la molécula por fosforilación en la posición C 2' que es el sitio de unión de la desosamina con el ARNr 23S.

## Resistencia a lincosamidas sin resistencia a macrólidos

Las bacterias pueden presentar resistencia sólo a lincosamidas o a lincosamidas, pleuromutilinas (antibióticos utilizados en veterinaria) y estreptograminas A. La inactivación de la lincomicina y la clindamicina puede producirse en algunos aislados de estafilococos, *Bacteroides* y estreptococos que poseen una nucleotidiltransferasa mediada por plásmidos que cataliza la nucleotidilación del grupo hidroxilo de la posición 4 de la clindamicina y en 3 de la lincomicina. Esta adenilación de las lincosamidas se asocia a resistencia a altos niveles de lincomicina, aunque puede no detectarse resistencia a la clindamicina con los métodos habituales. No afecta a otros antibióticos y los genes se denominan *Inu* y el fenotipo es L (Fig. 6) (Tabla 4).

**Figura 6. Prueba de sensibilidad por difusión de una cepa de *Streptococcus agalactiae* con fenotipo L.**



Disco de la derecha: clindamicina. Disco de la izquierda: eritromicina. (Fotografía tomada por L. Bonofiglio, con permiso de la autora)

Si bien el fenotipo es el mismo en los ensayos de rutina, el otro mecanismo, probablemente mediado por eflujo, afecta a estreptograminas y pleuromutilinas (fenotipo  $LS_{AP}$  y genes *Isa* y *vga*) (Tabla 4).

Tabla 4. Genes involucrados en bacterias resistentes a lincosamidas con fenotipos L y LSAP

Fenotipo L (genes)	Bacterias	Fenotipo LSAP (genes)	Bacterias
<i>Inu(A)</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>Isa(A)</i>	<i>E. faecalis</i>
<i>Inu(A')</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Isa(B)</i>	<i>Staphylococcus sciuri</i>
<i>Inu(AN2)</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Isa (C)</i>	<i>S. agalactiae</i>
<i>Inu (B)</i>	<i>E. faecium</i>	<i>Isa (E)</i>	<i>S. aureus</i>
	<i>S. agalactiae</i>		<i>S. agalactiae</i>
	<i>S. lutetiensis</i>		
<i>Inu(C)</i>	<i>S. agalactiae</i> , EGV*	<i>vga (A)</i>	<i>S. aureus</i>
			<i>S. haemolyticus</i>
<i>Inu(D)</i>	<i>Streptococcus uberis</i>	<i>vga(A)LC</i>	<i>S. aureus</i>
			<i>S. haemolyticus</i>
<i>Inu(E)</i>	<i>Streptococcus suis</i>		
<i>Inu(F)</i>	<i>Escherichia coli</i>		

\*Estreptococos del grupo viridans

## Referencias

- Achard, A.; Villers, C.; Pichereau, V. y Leclercq, R. (2005) *New Inu(C) gene conferring resistance to lincomycin by nucleotidylation in Streptococcus agalactiae UCN36*. Antimicrob Agents Chemother 49:2716-9.
- Almuzara, M.; Bonofiglio, L.; Cittadini, R.; Vera Ocampo, C.; Montilla, A.; Del Castillo, M.; Ramirez, M.S.; Mollerach, M. y Vay, C. (2013) *First case of Streptococcus lutetiensis bacteremia involving a clindamycin-resistant isolate carrying the InuB gene*. J Clin Microbiol 51:4259-61.
- Bookstaver, P.B.; Bland, C.M.; Griffin, B.; Stover, K.R.; Eiland, L.S. y McLaughlin, M.A. (2015) *Review of antibiotic use in pregnancy*. Pharmacotherapy 35: 1052-62.
- Cobos-Trigueros, N.; Ateka, O.; Pitart, C. y Vila, J. (2009) *Macrólidos y cetólidos*. Enferm Infecc Microbiol Clin 27:412-8.
- Faccione, D.; Ialonardi, F.; Abel, S.; Machain, M.; Errecalde, L.; Littvik, A.; Kauffman, S.; Galas, M.; WHONET-Argentina Group y Corso, A. (2010) *Multiple-clones of Streptococcus agalactiae harbouring InuB gene*. J Infect Dev Ctries 4;4:580-2.
- Hawkins, P.A.; Law, C.S.; Metcalf, B.J.; Chochua, S.; Jackson, D.M.; Westblade, L.F.; Jerris, R.; Beall, B.W. y McGee, L. (2017) *Cross-resistance to lincosamides, streptogramins A and*



- pleuromutilins in Streptococcus agalactiae isolates from the USA.* J Antimicrob Chemother 72:1886-92.
- Leclercq, R. y Courvalin, P. (1991) *Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification.* Antimicrob Agents Chemother 35: 1267-72.
- Leclercq, R. y Courvalin, P. (1991) *Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics in bacteria.* Antimicrob Agents Chemother 35:1273-6.
- Leclercq, R. y Courvalin, P. (2002) *Resistance to macrolides and related antibiotics.* Antimicrob Agents Chemother 46:2727-34.
- Leclercq, R. (2002) *Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications.* Clin Infect Dis 34: 482-92.
- Malbruny, B.; Werno, A.M.; Murdoch, D.R.; Leclercq, R. y Cattoir, V. (2011) *Cross-resistance to lincosamides, streptogramins A, and pleuromutilins due to the Isa(C) gene in Streptococcus agalactiae UCN70.* Antimicrob Agents Chemother 55:1470-4. Erratum in: Antimicrob Agents Chemother ;55:3065.
- Vallado, A. y Arnau, J.P. (2009) *Antimicrobianos y embarazo.* Enferm Infecc Microbiol Clin 27:536-42.

# CAPÍTULO 16

## Ácido fusídico

*Horacio A. Lopardo*

### Resumen

El ácido fusídico es un antibiótico de espectro reducido utilizado con mayor frecuencia para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos producidas por *Staphylococcus aureus*. Se lo puede administrar principalmente como forma tópica, pero también por vía oral como sal sódica. Se lo utiliza en combinación con otros antibióticos por la facilidad con que las bacterias pueden seleccionar mutantes resistentes.

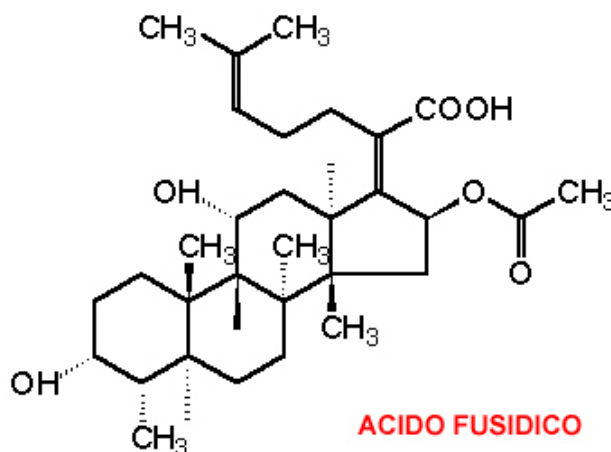
Actúa en dos pasos importantes de la síntesis de proteínas: la elongación y el reciclado. La resistencia se origina principalmente por mutación del gen que codifica para el factor G (gen *fusA*). También se han descrito otros mecanismos mediados por plásmidos (adquisición del gen *fusB*, disminución de la permeabilidad por alteración de la pared celular y la membrana citoplasmática y más raramente por enzimas inactivantes).

### Introducción

El ácido fusídico es un antibiótico natural derivado del hongo *Fusidium coccineum*. Su acción, eminentemente bacteriostática, se ejerce por unión con el factor de elongación G implicado en el paso de translocación y en el proceso de reciclado en la síntesis de proteínas. Su utilización prácticamente está focalizada en el uso tópico y con menos frecuencia por vía oral para el tratamiento de infecciones leves de piel y tejidos blandos. También se ha utilizado en otros contextos como el tratamiento de osteomielitis en combinación con otros antibióticos. Uno de los problemas que presenta es la alta frecuencia de selección de mutantes resistentes, por lo cual se utiliza en forma combinada.

### Estructura química

El ácido fusídico es un triterpenoide tetracíclico que presenta un doble enlace entre C17 y C20 y un grupo carboxilo próximo a C20 que parecen ser imprescindibles para su actividad antimicrobiana.

**Figura 1. Estructura química del ácido fusídico**

(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

## Farmacocinética

Se puede utilizar en suspensión oral como hemihidrato, como sal sódica en tabletas o en solución para administración endovenosa. La forma tópica puede darse en gotas (suspensión oftálmica) o en pomada, crema o gel.

Se metaboliza en el hígado por lo que su concentración en la orina, bilis y materia fecal es muy baja. Se distribuye en tejidos en porcentajes considerables en relación a su concentración sérica (20 – 80%): hueso, líquido articular, próstata, tejido celular subcutáneo, riñón, secreciones bronquiales y humor vítreo. Penetra bien en colecciones purulentas y en la piel.

**Tabla 1. Propiedades farmacológicas del ácido fusídico**

<b>Posología y administración</b>	
Dosis habitual	500 mg
Frecuencia	8 horas
Vía de administración	Tópica, oral, intravenosa
<b>Perfil farmacocinético</b>	
Concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ )	26,2 vo / 35,8 iv (en $\mu\text{g/ml}$ )
Tiempo en que se alcanza la $C_{max}$ ( $T_{max}$ )	2,3 horas
Biodisponibilidad oral	91%
Vida media de eliminación	2 horas

## Espectro de actividad

Es un antibiótico efectivo principalmente frente a bacterias gram positivas: estafilococos, difteromorfos y clostridios. Su acción es eminentemente bacteriostática aunque se comporta como bactericida frente a *S. aureus* y tiene actividad sobre cepas resistentes a meticilina (CIM 0,06 – 4 µg/ml). Es menos activo frente a *Staphylococcus saprophyticus* y menos aún frente a estreptococos, enterococos y *Listeria*. Presenta muy limitada actividad sobre micobacterias (CIM 4->64µg/ml) y ninguna sobre enterobacterias. Los únicos gram negativos sensibles son *Neisseria*, *Legionella*, *Bordetella pertussis* y algunas bacterias anaerobias (CIM 0,01 – 2 µg/ml). Hay estudios que le atribuyen cierta actividad también sobre *Plasmodium* spp., *Giardia* spp., *Mycoplasma* spp. y *Coxiella burnetii*.

## Mecanismo de acción

El ácido fusídico es un antibiótico bacteriostático, pero a concentraciones altas puede ser bactericida. Ejerce su efecto antibacteriano mediante la inhibición de la síntesis de proteínas, fundamentalmente bloqueando la translocación de la peptidil ARN de transferencia a la cadena de péptidos en crecimiento (fase de elongación) mediante el bloqueo de la acción del factor de elongación G (EF-G) sobre el ribosoma. El ácido fusídico, además, inhibe la etapa de reciclado a concentraciones mucho menores que las necesarias para inhibir la elongación. La consiguiente reducción de las proteínas de superficie hace que microorganismos como los estafilococos sean más susceptibles a la fagocitosis.

## Mecanismos de resistencia

La resistencia al ácido fusídico está mediada por diversas mutaciones en el gen *fusA*, que codifica el EF-G, una GTPasa que se une al ribosoma y cataliza el paso final de la elongación de la cadena peptídica. El ácido fusídico se une a EF-G y le impide separarse del ribosoma y mantener la síntesis proteica. Se han descrito al menos otros cuatro genes de resistencia (*fusB*, *fusC*, *fusD* y *fusE*). Se cree que *fusB*, *fusC* y *fusD* codifican proteínas que protegen a EF-G, mientras que *fusE* codifica una región de unión al ácido fusídico secundaria, rplF (proteína ribosómica L6). *fusB* y *fusC* son genes que pueden estar ubicados en cromosomas o plásmidos. *S. aureus* resistente al ácido fusídico tiene en general mecanismos de resistencia detectables (*fusA*, *fusB*, *fusC* y *fusE*), sobre todo cuando la CIM es de 4 µg/ml o más. En algunos estreptococos β-hemolíticos menos sensibles, el mecanismo de resistencia se desconoce, a pesar de la respuesta clínica en infecciones cutáneas y de tejidos blandos causadas por estos microorganismos.

La resistencia en gram negativos podría deberse a la incapacidad del ácido fusídico para atravesar la pared celular.

## Indicaciones clínicas

El ácido fusídico se ha empleado principalmente en infecciones estafilocócicas. La monoterapia se asocia a resistencias del 5,1% frente al 0,8% en el tratamiento combinado. Diversos antibióticos se han usado en combinación con ácido fusídico, pero el más utilizado es la rifampicina. El tratamiento no se recomienda por la sinergia, sino para prevenir la aparición de mutantes resistentes. La tabla 2 resume las indicaciones actuales del ácido fusídico en clínica. Las principales son infecciones cutáneas, de tejidos blandos, óseas y articulares por estafilococos. Tras un período con antibioterapia endovenosa para controlar eficazmente el proceso infeccioso, el ácido fusídico oral combinado con otro antibiótico, también de uso oral (como rifampicina), puede ser una opción de tratamiento adecuada en estas infecciones.

**Tabla 2. Indicaciones clínicas del tratamiento con ácido fusídico**

Sitio de la infección	Microorganismo causal
Piel y tejidos blandos	<i>Staphylococcus</i> +/- estreptococos
Articulaciones y huesos	<i>Staphylococcus aureus</i>
Bacteriemia	<i>Staphylococcus aureus</i>
Diarrea intrahospitalaria	<i>Clostridioides difficile</i>
Infecciones respiratorias en pacientes fibroquísticos	<i>Staphylococcus aureus</i>
Descolonización de <i>S. aureus</i> meticilinoresistente (SAMR)	SAMR
Conjuntivitis	Gotas tópicas de eficacia similar a otros antibióticos de primera línea (tratamiento empírico)

## Efectos adversos y contraindicaciones

Su unión a proteínas es muy elevada (91 – 98%) lo que determina un aumento considerable de la bilirrubinemia.

## Referencias

- Dobie, D. y Gray, J. (2004) *Fusidic acid resistance in Staphylococcus aureus*. Arch Dis Child 89:74-7.
- García-Rodríguez, J.A.; Gutiérrez Zufiaurre, N. y Muñoz Bellido, J.L. (2003) *Ácido fusídico*. Rev Esp Quimioter 16:161-71.
- Trubiano, J. y Grayson, M.L. (2016) *Ácido fusídico*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editores) Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8ª ed. Elsevier, España, Capítulo 24, p. 327-32.

# CAPÍTULO 17

## Mupirocina

*Horacio A. Lopardo*

### Resumen

La mupirocina (conocida previamente como ácido pseudomónico A) es un producto natural derivado de *Pseudomonas fluorescens*. Su uso clínico es exclusivamente tópico, administrado como crema o pomada, dado que si se administra en forma sistémica, se degrada rápidamente en compuestos inactivos. El uso clínico principal de la mupirocina es el tratamiento de infecciones leves de piel y la descolonización nasal de *Staphylococcus aureus*. Su espectro de actividad comprende estafilococos (incluyendo los resistentes a meticilina), la mayoría de los estreptococos y algunas bacterias gram negativas. La mupirocina actúa por unión reversible a la isoleucil-ARNt sintetasa que cataliza la unión de la isoleucina y el ARNt para convertirse en isoleucil-ARNt. Presenta dos mecanismos principales de resistencia: mutación puntual de la enzima (resistencia cromosómica a bajos niveles) y presencia de genes que codifican una nueva enzima (resistencia plasmídica a altos niveles: CIM>256 µg/ml).

### Introducción

En el año 1887 se notificó la actividad antibacteriana de *Pseudomonas fluorescens*. Sin embargo hubo que esperar hasta el año 1971 para que Fuller *et al.* aislaran el metabolito responsable de la actividad antibacteriana, la mupirocina, inicialmente conocida como ácido pseudomónico A. Por su rápida inactivación a nivel del hígado solo se utiliza en forma tópica, principalmente para profilaxis y tratamiento de infecciones estafilocócicas.

### Farmacocinética

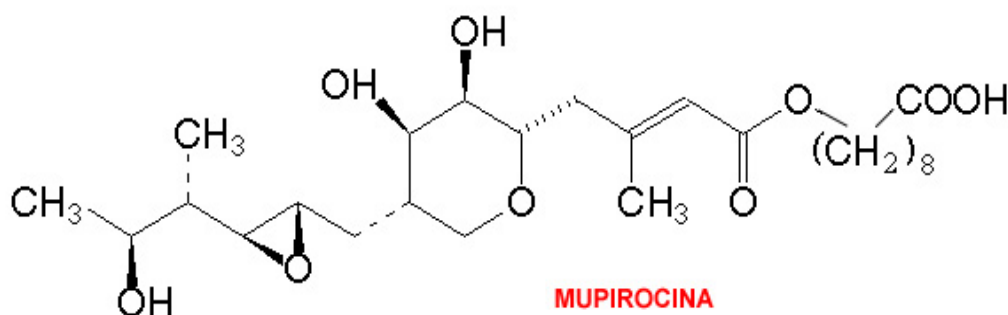
La mupirocina se aplica en pomadas, cremas o ungüentos al 2% sobre el área de la infección dos o tres veces al día durante 10 días consecutivos.

Se absorbe apenas por la piel intacta, pero en mayor proporción cuando se aplica sobre las heridas. Se metaboliza rápidamente en el hígado dando lugar a la formación de moléculas inactivas. La rápida metabolización de la mupirocina ha desalentado su uso por vía oral o parenteral.

## Estructura química

La mupirocina, es el ácido (E)-13-{3,4-dihidroxi-5-[3-(3-hidroxiбутан-2-il)oxiran-2-il] tetrahidro-2H-piran-2-il}-10-oxotridec-11-enóico (Fig. 1)

Figura 1. Estructura química de la mupirocina



(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

## Espectro de actividad

Su espectro de actividad comprende estafilococos, tanto *S. aureus* como estafilococos coagulasa negativos (incluyendo los resistentes a meticilina), la mayoría de los estreptococos (excepto *Streptococcus* spp. del grupo *S. bovis*) y algunas bacterias gram negativas: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* y *Moraxella catarrhalis*.

## Mecanismo de acción

La estructura química de la mupirocina tiene una cadena de ácido 9-hidroxi-nonanoico, que la asemeja al aminoácido isoleucina. De este modo, la mupirocina reemplaza a la isoleucina en la síntesis del isoleucina-ARNt.

La síntesis de isoleucina-ARNt ocurre en dos etapas:

- 1) La primera etapa es la formación del aminoacil-AMP.



2) La segunda es la transferencia del isoleucil-AMP al extremo 3' del ARNt. Luego, el isoleucil-ARNt transfiere el aminoácido isoleucina a los ribosomas durante la elongación de la cadena proteica en crecimiento.

La reacción es: isoleucina + ATP + ARNt  $\leftrightarrow$  isoleucil-ARNt + AMP + PPi

Mupirocina “confunde” a la ARNt-sintetasa y se acomoda en el sitio catalítico de la enzima. La formación de mupirocina-ARNt bloquea la incorporación de isoleucina durante la síntesis ribosómica de las proteínas. La mupirocina es un antibiótico bacteriostático a dosis terapéuticas. Sin embargo, a dosis más elevadas, actúa como bactericida frente a muchas bacterias.

## Mecanismos de resistencia

Presenta dos mecanismos principales de resistencia: (1) **resistencia cromosómica a bajos niveles** (CIM entre 8 y 256 µg/ml) por mutación puntual de la enzima isoleucil-ARNt-sintetasa (gen *ileS*) y (2) **resistencia plasmídica a altos niveles** (CIM >256 µg/ml) por presencia de genes (*mupA*, *mupB*) localizados en plásmidos o transposones que codifican una nueva enzima. Estos plásmidos, peligrosamente, pueden contener determinantes genéticos que proveen resistencia a aminoglucósidos, macrólidos, lincosamidas y/o tetraciclinas. Esta resistencia de alto nivel ha sido descripta tanto en *S. aureus* (varios clones internacionales) como en estafilococos coagulasa negativos.

## Indicaciones clínicas

El uso clínico principal de la mupirocina es el tratamiento de infecciones leves de piel y la descolonización nasal de *Staphylococcus aureus*.

## Efectos adversos y contraindicaciones

La mupirocina es un antibiótico bien tolerado. Se pueden presentar reacciones cutáneas como p.ej. dolor local, eritema y sequedad de la piel en menos de un 2% de los pacientes tratados.

Hay presentaciones que contienen polietilenglicol y por esta razón deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal ya que este compuesto es nefrotóxico.

En relación al embarazo y la lactancia entra dentro de los compuestos del grupo B, es decir no se considera riesgoso debido a su baja absorción sistémica (<1%).

## Referencias

- Antonio, M.; McFerran, N. y Pallen, M.J. (2002) *Mutations affecting the Rossman fold of iso-leucyl-tRNA synthetase are correlated with low-level mupirocin resistance in Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 46:438-42.
- Thomas, C.M.; Hothersall, J.; Willis, C.L. y Simpson, T.J. (2010) *Resistance to and synthesis of the antibiotic mupirocin*. Nat Rev Microbiol 8:281-9.
- Williamson, D.A.; Carter, G.P. y Howden, B.P. (2017) *Current and emerging topical antibacterials and antiseptics: agents, action, and resistance patterns*. Clin Microbiol Rev 30:827-60.

## **QUINTA PARTE**

---

**Antibióticos que alteran la estructura  
o el metabolismo de los ácidos nucleicos**

# CAPÍTULO 18

## Rifamicinas

*Horacio A. Lopardo*

### Resumen

Las rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina y rifaximina) son ansamicinas derivadas del compuesto original natural, rifamicina. Actúan inhibiendo la ARN polimerasa dependiente de ADN y deben ser utilizadas en combinación con otras drogas debido a su alta frecuencia de mutación. El mecanismo de resistencia más importante es precisamente la mutación de la subunidad  $\beta$  de la enzima. Son drogas lipofílicas que atraviesan la barrera hematoencefálica, la placenta y llegan a la leche materna. Concentran muy bien en huesos y especialmente son antibióticos con muy buena penetración intracelular. La rifampicina es una de las drogas de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis y se emplea en infecciones estafilocócicas y como complemento en infecciones por bacilos gram negativos multirresistentes.

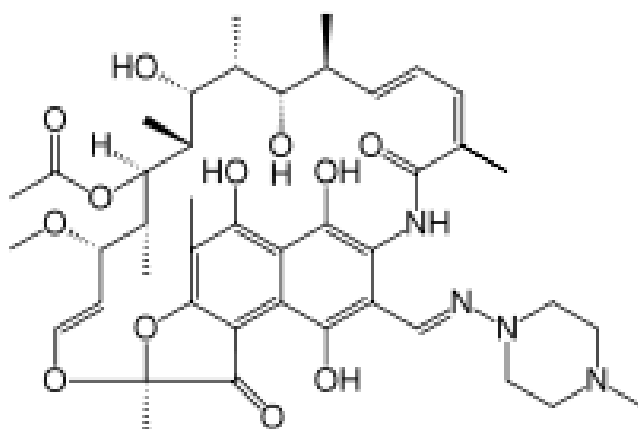
### Introducción

Las rifamicinas fueron descubiertas en 1959 como una mezcla de cinco sustancias provenientes de cultivos de fermentación de *Amycolatopsis mediterranei*. La rifamicina SV fue la primera empleada en humanos en 1963. Unos años más tarde fue reemplazada por la rifampicina, de mejor biodisponibilidad y mayor actividad frente a bacterias gram positivas y negativas y frente a *Mycobacterium tuberculosis*. La rifampicina se emplea en combinación con otros antibióticos para diversos tipos de infecciones por su propiedad de ingresar a células humanas y fundamentalmente como droga de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis. Las rifamicinas más recientes tienen menos interacciones medicamentosas y una mejor farmacocinética, lo que permite emplear ciclos de tratamiento más cortos para la tuberculosis. Algunas de las rifamicinas más recientes tienen un espectro de actividad más amplio.

## Estructura química

Las rifamicinas pertenecen a la familia de las ansamicinas (del latín, *ansa*: bucle) que reciben este nombre por la estructura que contiene una cadena alifática que conecta los dos extremos de un núcleo naftoquinona. La rifampicina es un derivado 3-(4-metil-1-piperazinil)-iminometil de la rifamicina SV (Fig.1)

**Figura 1. Estructura química de la rifampicina**



(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

## Farmacocinética

Las rifamicinas son compuestos lipofílicos con algunas diferencias en su perfil farmacocinético. La rifampicina se administra en dosis diarias de 600 mg en adultos y 10-20 mg/kg en niños. Se absorbe con rapidez y de forma completa, sobre todo si se toma en ayunas. La rifampicina es la única rifamicina que se puede administrar por vía intravenosa. Se distribuye de forma amplia por la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, incluido el líquido cefalorraquídeo (LCR), en el que se pueden conseguir concentraciones medias de 2 µg/ml. Las concentraciones en el hueso son parecidas o superiores a las séricas, atraviesa la placenta y puede llegar a la leche materna. La rifampicina sufre circulación enterohepática y desacetilación con eliminación rápida en la bilis. La excreción urinaria es del 13-24%.

La rifabutina presenta un volumen de distribución más lento y amplio que la rifampicina y una vida media más larga, lo que permite la administración de una sola dosis diaria. La rifapentina es una rifamicina más potente y que actúa durante más tiempo. Este compuesto alcanza concentraciones intracelulares altas, superiores a las de rifampicina. Las concentraciones en el LCR son indetectables y menos del 10% de la rifapentina se excreta por la orina sin cambios.

La rifampicina, la rifabutina y la rifapentina se metabolizan en los hepatocitos y microsomas intestinales, donde se generan derivados desacetilados, hidroxilados y formilados.

## Espectro de actividad

Además de ser activa frente a *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias, la rifampicina posee una amplia actividad antibacteriana. Es un antibiótico efectivo sobre *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos del grupo viridans, *Clostridioides difficile* y *Listeria monocytogenes*, entre los gram positivos. Frente a gram negativos su espectro es más limitado: es activa sobre *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Helicobacter pylori*, aunque puede presentar actividad sinérgica con otros antibióticos en bacterias multirresistentes de las especies *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

También es activa frente a microorganismos intracelulares obligados (*Chlamydia* spp.) o facultativos (*Legionella*, *Brucella* y *Bartonella*).

Además de su actividad bactericida, la rifampicina tiene propiedades inmunomoduladoras.

## Mecanismo de acción

La acción antibacteriana de las rifamicinas se debe a la unión con la ARN polimerasa dependiente del ADN de las bacterias con la consiguiente inhibición de la síntesis de ARN. La ARN polimerasa es una enzima que presenta una estructura de cuatro subunidades ( $\alpha_2\beta\beta'\omega$ ). La rifampicina se une a un sitio específico de la subunidad  $\beta$  en una posición ubicada en la dirección de la cadena de oligonucleótidos en crecimiento después del primer o segundo paso de elongación. Las rifamicinas, de este modo, bloquean la síntesis de ARN por oclusión estérica. Las rifamicinas también podrían llegar a inhibir la transcripción en pasos más tempranos.

## Mecanismos de resistencia

La resistencia a rifampicina puede darse por mutaciones del gen *rpoB* en la mayor parte de los gérmenes y se traduce en una menor afinidad de la ARN polimerasa por el antibiótico.

Se han encontrado también mecanismos alternativos de resistencia a la rifampicina como la alteración en la captación celular de la droga, modificación de la molécula por ribosilación (genes *arr*) o presencia de una enzima naturalmente menos sensible a la inhibición por la rifampicina por tener alteraciones en los sitios críticos de unión.

## Indicaciones clínicas

El tratamiento de la tuberculosis activa exige una quimioterapia combinada para evitar la selección de mutantes resistentes a fármacos que aparecen de forma natural. La rifampicina es una droga de primera línea en el tratamiento de la tuberculosis que permitió reducir el tiempo de tratamiento de 18 a 9 meses. La rifampicina es bactericida frente a *M. tuberculosis*.

Las rifamicinas también se emplean en el tratamiento de infecciones por micobacterias no tuberculosas como *Mycobacterium leprae* combinada con dapsona ± clofazimina o bacterias del complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, también acompañadas de otras drogas.

Estos antibióticos también son activos frente a *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium haemophilum*, complejo *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium szulgai* y *Mycobacterium gordonae*. Sin embargo, las micobacterias de crecimiento rápido, como *M. fortuitum* y *M. chelonae*, son naturalmente resistentes a las rifamicinas.

Dentro de las infecciones por microorganismos diferentes de las micobacterias es destacable el rol de la rifampicina en las infecciones estafilocócicas. Presenta una potente actividad bactericida *in vitro* frente a *S. aureus* y frente a los estafilococos coagulasa negativos. Su actividad intracelular permite esterilizar a los fagocitos que contienen estafilococos en su interior. En este caso también es imprescindible el uso combinado con otras drogas antiestafilocócicas.

Los estudios *in vitro*, incluidas las curvas de muerte y el tablero de ajedrez (*checkerboard*), cuando se ensayó rifampicina con  $\beta$ -lactámicos, vancomicina, quinolonas, linezolid y daptomicina indicaron sinergia, antagonismo y/o indiferencia pero con escasa correlación con los resultados *in vivo*. Cuando se añadió rifampicina a antibióticos bactericidas, se observó una reducción o ausencia de cambios en la muerte de las bacterias, mientras que añadida a un antibiótico bacteriostático se vio un cierto aumento de la actividad bactericida.

La rifampicina mostró eficacia *in vitro* frente a los estafilococos en diversos estadios de crecimiento, incluidas las bacterias durmientes, metabólicamente inactivas. La liposolubilidad de la rifampicina, su actividad en medio ácido y su acumulación en los neutrófilos facilitan la actividad de la rifampicina sobre microorganismos que forman *biofilms*.

Cuando se combinó con daptomicina, tigeclina o linezolid frente a los *biofilms* de estafilococos, las combinaciones con rifampicina consiguieron erradicar mejor el *biofilm* en comparación con vancomicina y linezolid por separado.

La rifampicina ha demostrado actividad sinérgica con la anfotericina B frente a *Histoplasma capsulatum*, *Fusarium*, *Aspergillus* y *Saccharomyces* y un efecto destructivo respecto de los *biofilms* de *Candida* spp.

Los antibióticos para la quimioprofilaxis de los contactos de *N. meningitidis* incluyen rifampicina, ciprofloxacina, minociclina y ceftriaxona. Un ciclo de tratamiento con rifampicina (600 mg dos veces al día) durante 2 días erradica de forma eficaz las bacterias en un 75-95% de los portadores; sin embargo, las reacciones medicamentosas adversas, las interacciones con otras drogas y la selección de gérmenes resistentes han limitado su uso a niños pequeños.

## Efectos adversos y contraindicaciones

Las principales reacciones adversas frente a las rifamicinas pueden dividirse según se trate de una administración diaria o intermitente. Los perfiles de efectos secundarios de las rifamicinas son parecidos, salvo en el caso de la rifabutina, que puede provocar uveítis y poliartralgias. Las reacciones alérgicas por rifampicina son infrecuentes, con una incidencia que oscila entre 0,01% y 0,26%, y a menudo se encuentran en pacientes que han recibido tratamiento previo o que reciben dosis intermitentes. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad cuyos síntomas principales son el angioedema, el broncoespasmo, la urticaria e incluso el *shock*. Puede aparecer una anafilaxia con síntomas a los pocos minutos de administrar la dosis o un exantema relacionado con dosis previas.

También la rifampicina puede generar un síndrome seudogripal que aparece varias horas después de la dosis y que en general se resuelve en unas pocas horas. Los efectos colaterales son más frecuentes y más importantes en pacientes infectados con el virus HIV.

La rifampicina puede producir cambios en la función hepática, pero las lesiones graves sólo afectan en general a pacientes con una hepatopatía de base por alcohol, hepatitis vírica y otras hepatotoxinas. La lesión hepática por rifampicina suele ser colestásica. En la mayor parte de los pacientes, las concentraciones de bilirrubina sérica aumentan durante los primeros días de tratamiento y se normalizan de forma espontánea.

Los síntomas digestivos causados por las rifamicinas incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

La rifapentina se tolera mejor que la rifampicina, la rifabutina muestra un perfil de toxicidad propio, que incluye uveítis, leucopenia y poliartralgias y la rifaximina produce menos efectos adversos.

En estudios experimentales en animales (hembras preñadas), la rifampicina, usada en dosis normales, no produjo efectos nocivos en el feto. Sin embargo con dosis mayores se obtuvieron anomalías fetales. De todos modos, su utilización en más de 2.000 embarazadas no produjo ningún incremento en malformaciones. Se la clasifica dentro de la categoría C\* de riesgo para el embarazo.

## Referencias

- Bookstaver, P.B.; Bland, C.M.; Griffin, B.; Stover, K.R.; Eiland, L.S. y McLaughlin, M. (2015) *A Review of antibiotic use in pregnancy*. *Pharmacotherapy* 35:1052-62.
- Maslow M,J. y Portal-Celhay, C. (2016) *Rifamicinas*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editores) Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 8ª ed. Elsevier, Barcelona, España, Capítulo 27, p. 363-75.



# CAPÍTULO 19

## Quinolonas

*José A. Viegas Caetano*

### Resumen

Las quinolonas son una familia de antimicrobianos sintéticos de amplio espectro cuyo blanco es la síntesis de ADN. Se han utilizado ampliamente para el tratamiento de infecciones intra y extrahospitalarias. Su efectividad se debe a su alta biodisponibilidad, nivel de seguridad y forma de administración que puede ser tanto oral como parenteral.

Entre las indicaciones para el uso de quinolonas se encuentran las siguientes: infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas, ITU complicadas, prostatitis bacteriana crónica, infecciones de transmisión sexual e infecciones pélvicas. También se ha documentado su eficacia para el manejo de infecciones cutáneas, osteoarticulares y del tracto gastrointestinal.

Su actividad consiste en la inhibición de dos enzimas clave en la biosíntesis del ADN: la ADN girasa y la topoisomerasa IV, responsables del empaquetamiento del ADN en la célula bacteriana. La resistencia a las quinolonas puede obedecer a mutaciones en las enzimas, a la acetilación de estos antibióticos o a mecanismos de impermeabilidad o eflujo.

### Introducción

En 1962 Leshner *et al.* identificaron el primer miembro de la familia de las quinolonas, el ácido nalidíxico, que presenta una estructura de 1,8-naftiridina. En la década de 1970 también se desarrollaron el ácido oxolínico y la cinoxacina. Más tarde, en la década de 1980, la síntesis de los derivados fluorados y de los derivados con un radical piperazinilo, con mayor potencia y espectro ampliado, llevó al desarrollo y la expansión rápida y continua de esta clase de compuestos. Su amplio espectro de actividad, su buena absorción oral y una tolerancia generalmente buena han propiciado un uso clínico extenso de las nuevas fluoroquinolonas.

Su amplia aplicación clínica y su uso indiscriminado en el campo de la agricultura y en el procesamiento de alimentos, hace que el incremento de resistencia a las quinolonas sea un problema cada vez más frecuente asociado a la constante exposición de diversos microorganismos.

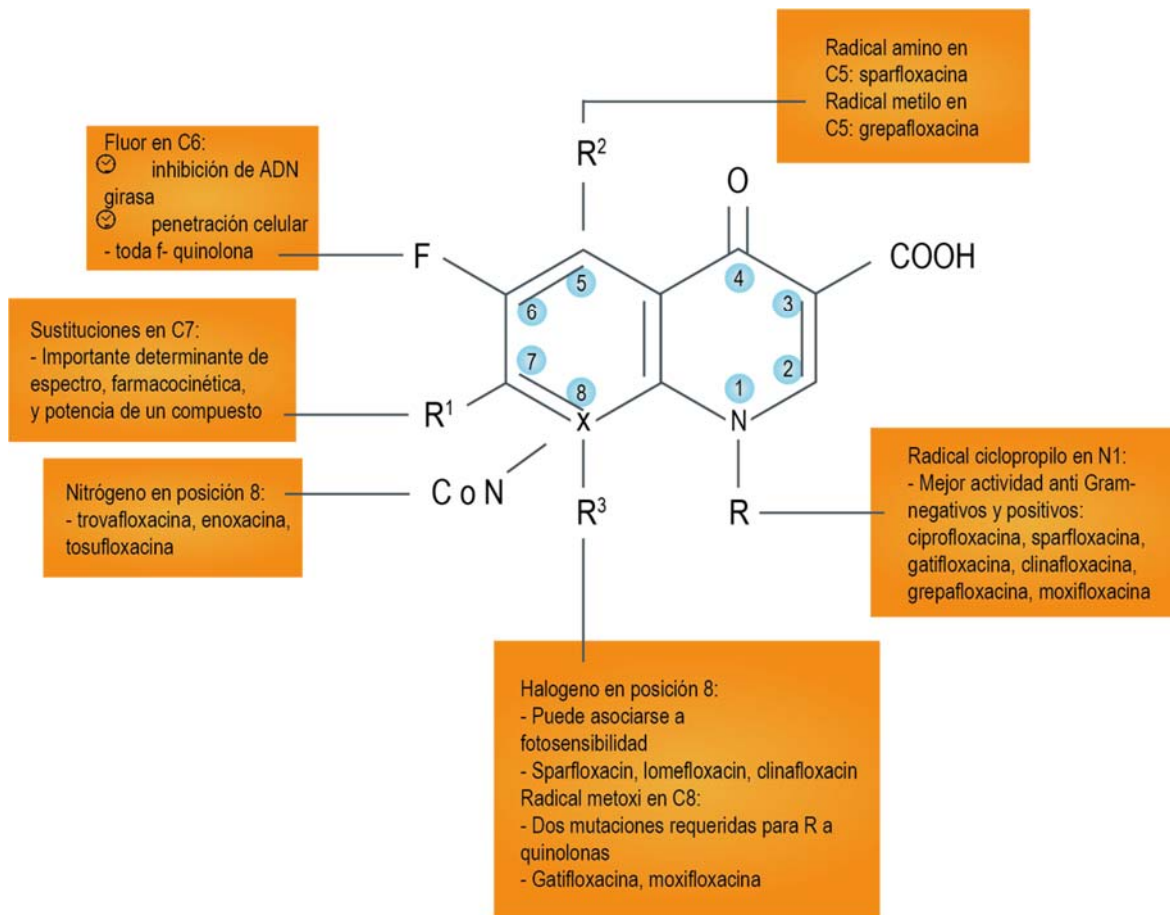
## Estructura química y clasificación

El término “quinolona” se usa en un sentido genérico para referirse a la clase de inhibidores de la síntesis del ADN que incluyen: naftiridonas, quinolonas, isotiazolilquinolonas, quinazolininas y agentes relacionados. Todas las quinolonas de uso clínico en la actualidad tienen una estructura anular dual con un nitrógeno en la posición 1, un grupo carbonilo en la posición 4 y un grupo carboxilo unido al carbono de la posición 3 del primer anillo (Fig. 1).

La búsqueda de nuevas drogas antimaláricas entre los análogos sintéticos de la quinina condujo al descubrimiento de la 7-cloroquinolina. La investigación de compuestos similares, como las 1,8-naftiridonas, resultó en el descubrimiento del ácido nalidíxico (1-etil-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridina-3-ácido carboxílico) en 1962. Ésta fue la primera quinolona sintética con actividad antimicrobiana y se utilizó especialmente para el tratamiento de infecciones de vías urinarias no complicadas. Esto llevó al desarrollo de otros antimicrobianos basados en el anillo 4-quinolona, como el ácido oxolínico, la cinoxacina y la flumequina, usados clínicamente para tratar infecciones causadas por bacterias gram negativas.

A través de los años, el ácido nalidíxico ha sido modificado con el objetivo de obtener un espectro más amplio de cobertura antimicrobiana, dando origen a las primeras fluoroquinolonas. Éstas poseen un átomo de flúor unido al anillo de quinolona en la posición C-6 que mejora su actividad sobre bacterias gram negativas y gram positivas. Las quinolonas de tercera generación presentaron sustituyentes de piperazina o pirrolidina en la posición C-7 y de un grupo metoxi en la posición C-8. De este modo se mejoró la actividad contra bacterias gram positivas y anaerobias. Posteriormente, las de cuarta generación presentaron múltiples cambios derivados de la búsqueda de una mejor combinación entre seguridad y eficacia. Dichos cambios incluyeron la adición de un grupo ciclopropil en la posición C-1 y uno metoxi en C-8; además, se substituyó el átomo de flúor en C-6 y piperazina o pirrolidina en C-7, por lo que se les nombró des-fluoroquinolonas. Existen autores que consideran una quinta generación con la delafloxacina como única quinolona perteneciente a este grupo.

**Figura 1. Estructura química de las fluoroquinolonas**



(Esquema realizado por M.C.Viegas Caetano)

## Farmacocinética

Las quinolonas pueden absorberse bien en el tubo digestivo superior, con una biodisponibilidad mayor del 50% para todos los compuestos y próxima al 100% para algunos. Las concentraciones séricas máximas se suelen alcanzar a las 1-3 horas de la administración de una dosis. Ni los alimentos ni la aclorhidria afectan de forma considerable a la magnitud de la absorción de la quinolona, aunque los alimentos pueden retrasar el tiempo necesario para alcanzar la concentración sérica máxima del antibiótico.

La concentración sérica máxima de las fluoroquinolonas después de una dosis de 200-500 mg varía desde 1,4-1,5 µg/ml para gemifloxacina y norfloxacina hasta 5,7 µg/ml para levofloxacina. La unión a las proteínas séricas suele ser baja, (del 20 al 50%), excepto para gemifloxacina, que es algo mayor.

Los volúmenes de distribución de las quinolonas en tejidos son elevados y en la mayoría de los casos superan al volumen del agua corporal total, lo que indica una acumulación en algunos tejidos. Las concentraciones en el tejido prostático, heces, bilis, pulmón, neutrófilos y macrófagos suelen superar a la concentración sérica. La concentración en orina y en tejido renal

es elevada para las quinolonas para las que la vía de eliminación renal es la principal, sobre todo para levofloxacin, y mucho menos para moxifloxacin, que tiene una vía de eliminación no renal significativa. Las concentraciones de quinolonas en saliva, líquido prostático, hueso y líquido cefalorraquídeo (LCR) suelen ser menores que las concentraciones séricas de estos antibióticos. Algunos sistemas de transporte activo parecen estar implicados en la reducción de la concentración de levofloxacin en el LCR. Hay diferencias en la penetración en el LCR de las diversas fluoroquinolonas. Sin embargo, la penetración en el LCR sin inflamación meníngea es mayor que la de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. También se ha documentado penetración en la leche materna humana para ciprofloxacina y ofloxacina.

## Espectro de actividad

Entre las indicaciones para el uso de quinolonas se encuentran las siguientes: infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas, ITU complicadas, prostatitis bacteriana crónica, infecciones de transmisión sexual (ITS) e infecciones pélvicas. También se ha documentado su eficacia para el manejo de infecciones cutáneas, osteoarticulares y del tracto gastrointestinal. Además, son consideradas como alternativas de los agentes de primera línea para el manejo de infecciones bacterianas del tracto respiratorio, como sinusitis, neumonía adquirida en la comunidad y bronquitis crónica complicada en pacientes inmunocomprometidos.

## Mecanismo de acción

La molécula de ADN se encuentra enrollada de manera que queda empaquetada dentro de la bacteria, ya que desenrollada podría ocupar un tamaño cientos de veces mayor al del volumen bacteriano. El empaquetamiento implica un enrollamiento superior al giro típico de la doble hélice y por ello se lo llama sobre enrollamiento.

Las ADN topoisomerasas son las enzimas encargadas de dar al ADN el sobre enrollamiento negativo necesario para que el empaquetamiento ocurra sin tensiones. También, actúan en forma inversa, cuando se deben separar las cadenas antes de la división celular.

Las topoisomerasas están presentes en todos los organismos vivos. Se agrupan en dos tipos. Las del tipo IIA, correspondientes a procariotas, son inhibidas por las quinolonas.

Las quinolonas inhiben la síntesis del ADN, fenómeno al que sigue la muerte rápida de la célula bacteriana. Se conocen en parte los fenómenos moleculares que explican estas acciones, aunque aún se deben definir algunos detalles.

En bacterias gram negativas, las quinolonas más hidrofílicas atraviesan la membrana externa por las porinas y las más hidrofóbicas lo hacen por difusión simple a través de las membranas.

Su actividad principal consiste en la inhibición de dos enzimas pertenecientes a la familia de las topoisomerasas IIA necesarias para la replicación, transcripción y reparación del ADN de la

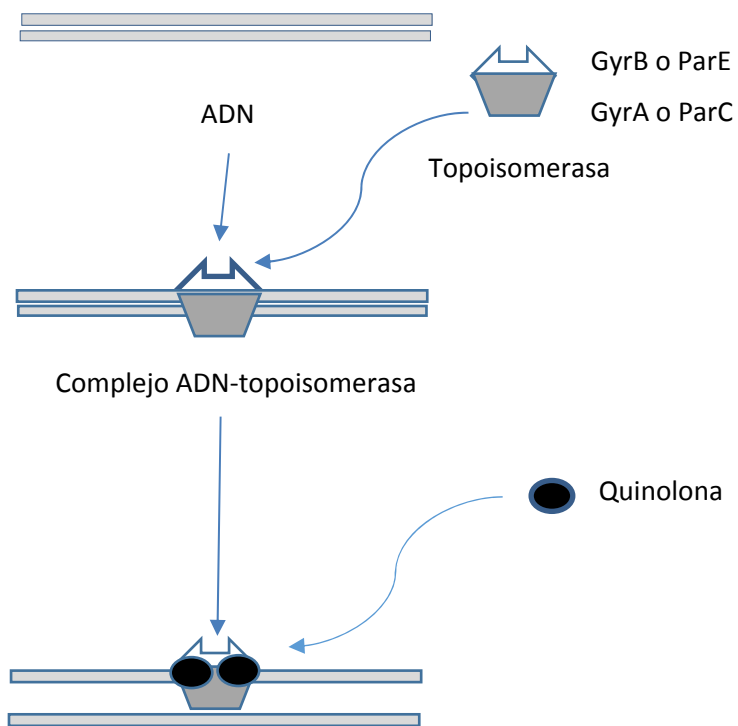
célula bacteriana: la ADN topoisomerasa II (o ADN girasa) y la ADN topoisomerasa IV. La ADN girasa está compuesta por dos subunidades (GyrA y GyrB) y la topoisomerasa IV por ParC y ParE. Ambas enzimas contribuyen al desenrollamiento del ADN que se requiere para que éste pueda ser procesado, pero funcionan de diferente manera: la girasa remueve sobreenrollamientos positivos y avanza delante de la horquilla de replicación, mientras que la topoisomerasa IV introduce superenrollamientos positivos avanzando detrás de la horquilla de replicación.

Todas las quinolonas actúan sobre la ADN girasa, pero las fluoroquinolonas actúan además sobre la topoisomerasa IV.

Como regla general, que presenta excepciones, la actividad sobre bacterias gram negativas depende principalmente de la inhibición de la ADN girasa, mientras que en gram positivos cobra mayor importancia la inhibición de la topoisomerasa IV.

La inhibición de la síntesis del ADN bacteriano por sí misma no es suficiente para explicar la destrucción bacteriana, y posiblemente puedan ser necesarios también algunos productos génicos sintetizados por su acción primaria. Este efecto podría explicar que a concentraciones elevadas, las quinolonas inhiben secundariamente la síntesis proteica.

**Figura 3. Mecanismo de acción de las quinolonas**



Complejo ADN-topoisomerasa- quinolona

FRAGMENTACIÓN  
DEL CROMOSOMA

INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS  
DE ADN

Para relajar el ADN superenrollado y permitir que el ADN pueda ser procesado, las topoisomerasas introducen cortes en la molécula. La formación del complejo ADN-topoisomerasa-quinolona inhibe la replicación del ADN, impidiendo que los cortes en la doble hélice sean resellados y el cromosoma se fragmenta. Ambas situaciones pueden conducir a la muerte celular (dibujo de H.A. Lopardo).

## Mecanismos de resistencia

Las bacterias adquieren resistencia a las quinolonas mediante mutaciones espontáneas de los genes cromosómicos que alteran las enzimas ADN girasa y topoisomerasa IV o que alteran la permeabilidad de la membrana externa de la pared celular bacteriana. Recientemente se han identificado varios mecanismos de resistencia a quinolonas mediados por plásmidos en cepas clínicas de enterobacterias. Estos genes adquiridos por mecanismos horizontales no son suficientes para conferir resistencia clínica a las fluoroquinolonas, aunque permiten la supervivencia en su presencia y facilitan la selección de mutaciones cromosómicas. Se ha demostrado que los productos de los genes plasmídicos *qnr* protegen a la ADN girasa y a la topoisomerasa IV de la acción de las quinolonas.

Una modificación de una enzima acetiladora de aminoglucósidos codificada por plásmidos que se encuentra con frecuencia, la AAC(6')-Ib-cr, confiere resistencia a las quinolonas mediante la acetilación del nitrógeno del radical piperazinilo en la posición 7 de la ciprofloxacina y de la norfloxacina. También se han encontrado en los plásmidos genes que codifican bombas de eflujo, como QepA y OqxAB, que incluyen a las quinolonas en sus perfiles de sustrato, aunque hasta la fecha son infrecuentes.

La resistencia a quinolonas se sigue incrementando en numerosas especies bacterianas y varía alrededor del mundo. Por ejemplo, en España, el incremento de resistencia a quinolonas ha tenido como resultado que se evite su uso como tratamiento de primera línea para las infecciones urinarias desde la década de los 90.

## Indicaciones clínicas

Las primeras quinolonas, como el ácido nalidíxico, el ácido oxolínico y la cinoxacina, se utilizaron casi exclusivamente para el tratamiento de las infecciones urinarias, aunque el ácido nalidíxico también se utilizó para el tratamiento de la shigelosis. Con la aparición de las fluoroquinolonas más potentes, cada vez es mayor el número de infecciones que se trata con miembros de la clase de las fluoroquinolonas.

Aunque el pH bajo y la concentración de magnesio presentes en la orina pueden reducir la actividad de las quinolonas, las concentraciones urinarias de muchas de ellas suelen ser suficientes para obtener niveles terapéuticos significativos respecto a la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la mayoría de los patógenos urinarios. La resistencia en aumento en patógenos urinarios de la comunidad y el fracaso microbiológico y clínico asociado, es un aspecto importante que se debe tener en cuenta cuando se decida utilizar una fluoroquinolona para tratar una infección urinaria.

Ciprofloxacina es la fluoroquinolona preferida para el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*.

Las fluoroquinolonas se concentran bien en el tejido prostático, por lo que se utilizan para el tratamiento de las prostatitis.

Las enfermedades de transmisión sexual por *Neisseria gonorrhoeae* sensible *in vitro* pueden tratarse con ciprofloxacina, sin embargo en 2007 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE.UU. (CDC) actualizaron sus recomendaciones y eliminaron las fluoroquinolonas para el tratamiento empírico inicial. Las quinolonas han mantenido su actividad *in vitro* frente a patógenos de transmisión sexual, como *Chlamydia trachomatis* y *Haemophilus ducreyi*, aunque parecen no tener actividad frente a *Treponema pallidum*.

Las quinolonas han sido activas frente a todos los patógenos bacterianos que producen gastroenteritis, aunque ha surgido resistencia en algunos de ellos. Aunque la materia fecal puede reducir la actividad de las quinolonas, sus concentraciones en las heces son muy elevadas. La penetración de las quinolonas en los macrófagos también puede ser relevante para su eficacia en las infecciones sistémicas por *Salmonella*.

La gastroenteritis bacteriana suele ser una enfermedad autolimitada, aunque en diversas circunstancias se ha demostrado que las quinolonas acortan la duración de la diarrea y erradican los patógenos de las heces. Las quinolonas son activas frente a *Helicobacter pylori in vitro*.

Suelen utilizarse en el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas, en las que puede estar presente una mezcla de anaerobios y aerobios gram negativos facultativos con o sin enterococos. Diversos estudios señalan que, en estos casos, se debe plantear el uso de antibióticos adicionales activos frente a los enterococos si lo indican los resultados del cultivo.

*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, muchos bacilos gram negativos, así como los agentes causales de las neumonías atípicas como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, generalmente son sensibles a las quinolonas sistémicas, como ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y gemifloxacina. La levofloxacina, la moxifloxacina y la gemifloxacina tienen mayor actividad frente a *Streptococcus pneumoniae*, y por eso se denominan quinolonas respiratorias.

El tratamiento antibiótico prolongado que habitualmente se administra en las infecciones óseas y articulares se ve facilitado por la disponibilidad de antibióticos orales eficaces, y las quinolonas pueden cumplir esta función en algunos casos.

En las infecciones cutáneas no complicadas se han visto altas tasas de respuesta clínica con diversas quinolonas.

Dada la resistencia a los antituberculosos convencionales, se están utilizando algunas quinolonas para el tratamiento de infecciones micobacterianas, incluyendo la tuberculosis pulmonar multirresistente.

En pacientes con bacteriemia, la ciprofloxacina y la ofloxacina por vía intravenosa fueron eficaces en casos producidos por enterobacterias, aunque las tasas de respuesta han sido bajas en las bacteriemias por *P. aeruginosa* cuando se utilizaron en dosis relativamente bajas. Las quinolonas han sido una opción en pautas orales en pacientes neutropénicos. En pacientes con mayor riesgo de bacteriemia estreptocócica relacionada con la mucositis

se recomienda usar levofloxacin. Hay poca experiencia con las quinolonas para el tratamiento de la endocarditis.

La penetración a través de la barrera hematoencefálica hasta el líquido cefalorraquídeo (LCR) varía entre las diferentes quinolonas. Cuando hay inflamación meníngea, las concentraciones en el LCR han alcanzado valores de hasta el 39%, el 40% y el 60% de las concentraciones séricas máximas para ciprofloxacina, levofloxacin y pefloxacina respectivamente.

Para la erradicación del estado de portador nasofaríngeo de *N. meningitidis*, que está indicada cuando hay un contacto estrecho con pacientes con meningitis meningocócica, han sido muy eficaces la ciprofloxacina y la ofloxacina en monodosis, sin embargo, la reciente aparición de cepas de *N. meningitidis* resistentes a quinolonas podría poner en peligro la eficacia de estas drogas en esta indicación.

## Efectos adversos y contraindicaciones

El uso de quinolonas conlleva una serie de efectos adversos, dentro de los cuales la mayoría son leves pero frecuentes, mientras que otros son inusuales pero graves y han causado el retiro de algunas de ellas del mercado.

Se pueden presentar náuseas, vómitos, diarrea, fototoxicidad, eritema, prurito y urticaria en un 2 a un 10% de los pacientes, como las reacciones adversas más frecuentes, aunque también se han reportado condrotoxicidad (1,5%), tendinitis (0,4%), afección en el sistema nervioso central (0,2 a 2%), efectos cardiovasculares (2,9%), hematológicos (0,02%) y hepáticos (2 a 3%). Esto depende de las propiedades del agente y de las características del paciente.

Las quinolonas tienen el potencial para dañar cartílagos en modelos animales, sobre todo en las etapas de crecimiento rápido. El daño articular se ha establecido a partir de modelos animales, pero no se ha demostrado de forma concluyente en humanos, ni tampoco en niños que podrían tener, en teoría, mayor incidencia de este problema por su rápido desarrollo.

Las arritmias por antimicrobianos son reacciones adversas poco frecuentes, pero consideradas graves por ser una potencial amenaza a la vida del paciente.

A partir de los años 90, comenzaron a aparecer varios informes de casos que relacionaban a las fluoroquinolonas con neuropatía periférica, asociación que ha ido aumentando en el último tiempo.

Desde hace muchos años, las quinolonas son evitadas en niños por sus supuestas propiedades nocivas sobre el crecimiento. Hoy se acepta que no deben ser utilizadas en pacientes pediátricos para infecciones de rutina cuando existe otro antimicrobiano seguro y sólo deberían ser consideradas en infecciones graves, sin otra alternativa de tratamiento.



## Referencias

- Álvarez-Hernández, D.A.; Garza-Mayén, G.S y Vázquez-López, R. (2015) *Quinolonas*. Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. *Rev Chilena Infectol*. 32:499-504.
- Bonkat, G. y Wagenlehner, F. (2019) *In the line of fire: should urologists stop prescribing fluoroquinolones as default?* *Eur Urol* 75:205-7.
- Drlica, K.; Hiasa, H.; Kerns, R.; Malik, M.; Mustaev, A. y Zhao, X. (2009) *Quinolones: actions and resistance updated*. *Curr Top Med* 9:981-98.
- González, C.; Rosales, R.; Pavez, D.; Fuenzalida, L.M.; Soto, A.; Pérez, R.; Pérez, J.; Araos, R. y Pinto, M.E. (2017) *Seguridad de las fluoroquinolonas: riesgos habitualmente olvidados para el clínico*. *Rev Chil Infectol* 34: 577-82.
- Hiasa, H. y Shea, M.E. (2000) *DNA gyrase-mediated wrapping of the DNA strand is required for the replication fork arrest by the DNA gyrase-quinolone-DNA ternary complex*. *J Biol Chem* 275:34780-6.
- Hooper, D.C. y Strahilevitz, J. (2016) *Quinolonas*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editores) Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 8ª ed. Elsevier, Barcelona, España, Capítulo 34, p. 448-68.

# CAPÍTULO 20

## Nitroimidazoles

*Horacio A. Lopardo*

### Resumen

El metronidazol es un compuesto 5-nitro-imidazólico con actividad antiparasitaria (p. ej. sobre *Trichomonas*, *Giardia*, etc.) y fundamentalmente antianaeróbica. Otros compuestos similares son el ornidazol, el secnidazol y el tinidazol. El metronidazol, el ornidazol y el tinidazol tienen propiedades farmacocinéticas similares. Se absorben muy bien por vía oral y su biodisponibilidad es superior al 90%. El metronidazol atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica. En el LCR alcanza niveles terapéuticos incluso sin inflamación meníngea. Se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda en madres lactantes. Su espectro de actividad incluye bacilos gram negativos anaerobios y algunas especies de *Clostridium*. No es activo frente a la mayoría de los bacilos gram positivos no esporulados anaerobios. Estos antibióticos se administran como prodrogas que se activan dentro de los tejidos humanos. Ejercen su acción antibacteriana y antiprotozoaria por desestructuración del ADN. El principal mecanismo de resistencia es la alteración de las enzimas implicadas en la activación intracelular del antibiótico, necesaria para la producción de sus metabolitos activos.

### Introducción

El metronidazol es un compuesto 5-nitro-imidazólico introducido en el año 1959 para el tratamiento de infecciones producidas por *Trichomonas vaginalis*. Es un antibiótico con actividad bactericida frente a bacterias anaerobias. También es útil en muchas infecciones parasitarias, aunque nuevos compuestos (p. ej.: tinidazol, nitazoxanida, etc.) han desplazado su utilización en este contexto.

### Estructura química

El metronidazol es el 2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il) etanol. Además del metronidazol, se han desarrollado otros 5-nitroimidazoles de características farmacocinéticas y antimicrobianas

similares (tinidazol, ornidazol, benznidazol, etc.). Ornidazol se utiliza en forma limitada y se encuentra en solución alcohólica para tratamiento parenteral. El tinidazol, en forma de comprimidos, suele utilizarse en tratamientos con dosis única.

## Propiedades farmacológicas

El metronidazol, el ornidazol y el tinidazol tienen propiedades farmacocinéticas similares. Se absorben muy bien por vía oral y su biodisponibilidad es superior al 90%.

El metronidazol se comercializa en diversas formulaciones: cápsulas y comprimidos orales, solución intravenosa, geles, cremas y lociones tópicas, y geles vaginales. Las concentraciones máximas se observan entre 1 y 2 horas después de su administración por vía oral y son proporcionales a la dosis (250 o 500 mg o 2 g por vía oral de metronidazol producen concentraciones séricas máximas de 6, 12 y 40 µg/ml, respectivamente). Los alimentos no disminuyen su absorción pero pueden retrasarla. La biodisponibilidad del metronidazol en supositorios es del 60–80%, y tras su administración vaginal es del 20%. La vida media del metronidazol es de 6 a 12 h y es algo mayor en el caso del tinidazol y el ornidazol.

El metronidazol se distribuye ampliamente y alcanza todos los tejidos y líquidos por vía oral o intravenosa (saliva, bilis, huesos, hígado, pulmón, líquido peritoneal, semen y secreciones vaginales). Se une escasamente a proteínas (menos del 20%). Atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica. En el LCR alcanza niveles terapéuticos incluso sin inflamación meníngea. Se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda en madres lactantes. Se metaboliza en el hígado en un 30–60% de la dosis. El metabolito principal es el 2-hidroxi metil metronidazol, que tiene cierta actividad antibacteriana y antiprotozoaria.

La eliminación se produce fundamentalmente a través de la vía renal. Cerca del 60–80% se excreta en la orina (el 20% sin cambios) y el 6–15% en las heces.

## Espectro de actividad

El espectro de actividad incluye protozoos, bacterias anaerobias y algunas microaerófilas (no es activo frente a *Actinomyces* y otros bacilos gram positivos no esporulados anaerobios). Es activo frente a especies de *Clostridium*. El metronidazol es muy activo frente a *Clostridioides difficile*, aunque su utilidad para tratar las diarreas u otro tipo de afecciones por este microorganismo se cuestiona actualmente debido a la facilidad con que se seleccionan subpoblaciones resistentes. Es muy activo frente a los bacilos gram negativos anaerobios, frente a *Gardnerella vaginalis* y *Helicobacter pylori*, aunque porcentajes considerables de estos microorganismos han adquirido resistencia a esta droga. El metronidazol tiene actividad sobre protozoos como *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* y *Balantidium coli*. En la tabla 1 se resume la actividad de los principales nitroimidazoles.

**Tabla 1. Actividad de los principales nitroimidazoles**

<b>Principal actividad</b>	<b>Antibióticos</b>
Antibacterianos, amebicidas, giardicidas, tri-comonicidas	Metronidazol, tinidazol, ornidazol
Antichagásicos	Benznidazol

## Mecanismo de acción

Los miembros de esta clase de antibióticos deberían considerarse prodrogas, porque se activan a través de un paso de reducción para generar productos muy reactivos, que interactúan con su sitio de acción en el interior de la célula bacteriana. El mecanismo de acción de metronidazol describe el de los demás nitroimidazoles. Ejerce su acción antibacteriana y antiprotozoaria por desestructuración del ADN. Tras ingresar en la célula mediante difusión pasiva, proteínas del metabolismo anaerobio (proteínas de transporte de electrones de bajo potencial redox) reducen químicamente al metronidazol. Estas proteínas son exclusivas de algunos parásitos y de bacterias anaerobias y de algunas microaerófilas. El metronidazol reducido produce la pérdida de la estructura helicoidal del ADN, rotura de la cadena e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y muerte celular, y genera compuestos que son tóxicos para la célula. El metronidazol es mucho más activo en condiciones de anaerobiosis. Además de sus propiedades antimicrobianas, se le atribuye un efecto antiinflamatorio, antioxidante e inmunomodulador.

## Mecanismos de resistencia

El principal mecanismo de resistencia es la alteración de las enzimas implicadas en la activación intracelular de la droga, necesaria para la producción de sus metabolitos activos. La resistencia adquirida en bacilos gram negativos anaerobios es infrecuente y no se ha detectado aumento en los últimos años (<1% de cepas de *Bacteroides* del grupo *B. fragilis* son resistentes).

## Indicaciones clínicas

El metronidazol es eficaz en el tratamiento de la mayoría de las infecciones por anaerobios. Es útil en combinación con aminoglucósidos en el tratamiento de infecciones polimicrobianas

de tejidos blandos e infecciones mixtas aerobias-anaerobias intraabdominales y pélvicas. Está indicado en asociación con otros antibióticos en el tratamiento de los abscesos cerebrales, en los que suele ocurrir la presencia de bacterias anaerobias. También, por ser bactericida, está indicado en endocarditis infecciosas por gérmenes anaerobios. En infecciones mixtas suele acompañarse de una penicilina o clindamicina. Es uno de los antibióticos más activos sobre *H. pylori*. Se lo considera de primera elección en el tratamiento de vaginosis bacteriana, tricomoniasis y giardiasis.

## Efectos adversos y contraindicaciones

Por lo general, los 5-nitroimidazoles son bien tolerados. Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y diarrea. Algo menos frecuentes son mareos, cefaleas, anorexia, vómitos y dolor abdominal. También se pueden presentar reacciones graves del sistema nervioso central cuando se administra en altas dosis.

El metronidazol atraviesa la barrera placentaria y llega a la leche materna, y es una droga que puede ser teratógena. Se la clasifica dentro del grupo B de riesgo para el embarazo (ver más arriba en “Macrólidos”), pero no debería administrarse durante el primer trimestre.

## Referencias

- Bookstaver, P.B.; Bland, C.M.; Griffin, B.; Stover, K.R.; Eiland, L.S. y McLaughlin, M. (2015) *A Review of antibiotic use in pregnancy*. *Pharmacotherapy* 35:1052-62.
- Nagel, J.L. y Aronoff, D.M. (2016) *Metronidazol*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editores) Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 8ª ed. Elsevier, Barcelona, España, 2016, Capítulo 28, 376-83.
- Vicente, D.; Pérez-Trallero, E. (2010) Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 28:122-30.

# CAPÍTULO 21

## Nitrofuranos

*Horacio A. Lopardo*

### Resumen

La nitrofurantoína alcanza concentraciones terapéuticas solamente en la orina. Es un antibiótico de primera línea para el tratamiento de la infección urinaria no complicada. Es activa frente a bacterias gram positivas y negativas (excepto *Proteus*, *Serratia* y *Pseudomonas*). No está indicada en casos de pielonefritis. Su efecto adverso más frecuente es la náusea y el más grave aunque muy raro (1/100.000) es la hipersensibilidad pulmonar. Aunque mostró mutagenicidad *in vitro*, los estudios en humanos no encontraron evidencia de generación de malformaciones fetales. No obstante, se sugiere no utilizarla durante el primer trimestre del embarazo ni en el momento del parto. Su actividad depende de su activación a través de las nitrorreductasas bacterianas y consiste en impedir la síntesis de ADN, ARN, proteínas y posiblemente de carbohidratos e interferir con la formación de la pared celular. La resistencia se da por mutación de las enzimas implicadas en estos caminos metabólicos.

### Introducción

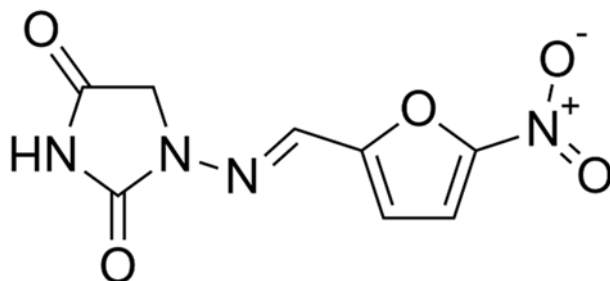
Los nitrofuranos son agentes quimioterápicos introducidos en la práctica médica en 1952 y utilizados principalmente en el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas. En este contexto, se los considera como antibióticos de primera línea por su baja toxicidad y su buena actividad, no disminuida en el tiempo, sobre los principales patógenos que las causan. La nitrofurantoína es un ácido débil y, por lo tanto, su actividad se ve potenciada en pH menores de 5,5.

### Estructura química

Los nitrofuranos son compuestos que contienen uno o más grupos nitro unidos a un anillo aromático o heterocíclico. La nitrofurantoína es un un ácido débil, miembro de un grupo de compuestos de nitrofuranos sintéticos. En 1952 se diseñó una forma microcristalina y en 1967

se desarrollaron formas macrocristalinas. Actualmente se dispone de mezclas de formas micro y macrocristalinas así como de formas sólo macrocristalinas.

**Figura 1. Estructura química de la nitrofurantoína.**



(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

## Propiedades farmacológicas

La nitrofurantoína se administra por vía oral en dosis de 100 mg dos veces al día durante 5 días para el tratamiento de la infección urinaria aguda baja no complicada. La biodisponibilidad es del 80%.

Se absorbe muy bien en el tracto gastrointestinal aunque las concentraciones séricas son indetectables. La forma microcristalina se absorbe mejor que la macro, pero produce más efectos secundarios. Solo se logran concentraciones terapéuticas en la orina vesical. La concentración en próstata es lo suficientemente baja como para poder ser efectiva en casos de prostatitis.

## Espectro de actividad

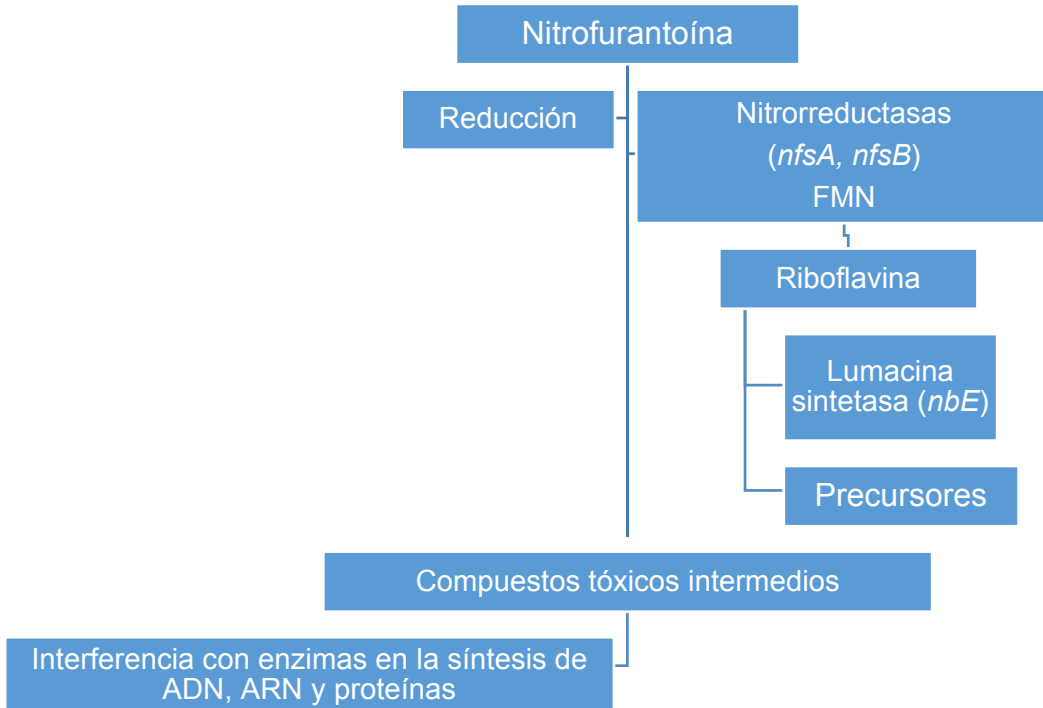
La nitrofurantoína es activa sobre bacilos gram negativos causantes de infecciones urinarias, con excepción de *Proteaeae*, *Serratia* y *Pseudomonas aeruginosa*, que presentan resistencia natural. También es activa frente a gram positivos: enterococos, incluyendo los resistentes a vancomicina, *Staphylococcus* spp. incluyendo *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus saprophyticus*.

Su espectro de sensibilidad *in vitro* incluye *Shigella*, *Salmonella*, *Neisseria*, *Bacteroides* y *Streptococcus agalactiae*.

## Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los nitrofuranos consiste en su reducción por las nitrorreductasas bacterianas, con la formación de compuestos intermedios tóxicos que pueden interferir con enzimas involucradas en la síntesis de ADN, ARN y proteínas (Fig. 2).

**Figura 2. Modo de acción de la nitrofurantoína y genes afectados por mutaciones en cepas resistentes**



(Esquema realizado por el autor).

Algunos autores también postulan que la nitrofurantoína inhibe la actividad de algunas enzimas involucradas en la biosíntesis de carbohidratos a través del ciclo de Krebs y que es capaz de interferir en la síntesis de la pared bacteriana.

## Mecanismos de resistencia

La resistencia a nitrofurantoína es sumamente infrecuente, probablemente por la gran cantidad de sitios de acción del antimicrobiano. En *Escherichia coli* la concentración inhibitoria mínima de la nitrofurantoína puede aumentar entre 6 y 8 veces cuando pierde la actividad de la nitrorreductasa.



El mecanismo de resistencia está dado por mutaciones en los genes *nfsA* y/o *nfsB*, que codifican nitrorreductasas insensibles al oxígeno. Al no reducirse el antibiótico, no se producen los compuestos intermedios tóxicos.

## Indicaciones clínicas

La nitrofurantoína solamente está indicada en el tratamiento y la profilaxis de infecciones urinarias. Actualmente se considera como un antibiótico de primera elección en la infección urinaria aguda baja no complicada.

La nitrofurantoína no debería usarse en el tratamiento de pielonefritis, ya que su eficacia terapéutica en este caso no sólo es limitada sino que se han publicado casos de bacteriemia en pacientes que estaban recibiendo este antimicrobiano. Tampoco está indicada en infecciones urinarias complicadas o intrahospitalarias por el riesgo de la presencia de bacterias resistentes como las de la familia *Proteaceae* y *P. aeruginosa*. En varones se prefiere el uso de otros antibióticos que pueden alcanzar concentraciones mayores en la próstata.

También se la utiliza en profilaxis en niños con uropatías y mujeres con infecciones recurrentes.

## Efectos colaterales y contraindicaciones

### Reacciones pulmonares

Ocurren raramente, con una frecuencia de un caso por cada 100.000 tratamientos. Se dividen en reacciones agudas y crónicas.

Las **reacciones agudas** se caracterizan por un fenómeno de hipersensibilidad reversible. La reacción consiste en la rápida aparición de fiebre, tos, disnea, mialgias y, en ocasiones, exantema. También pueden asociarse expectoración, prurito y molestias torácicas. La mayoría de los casos se han descrito en mujeres, mayores de 40 años. Los síntomas suelen mejorar suspendiendo el tratamiento, aunque se han mencionado algunos casos mortales (0,5%).

Las **reacciones pulmonares crónicas** son menos frecuentes. Estas reacciones ocurren después de un mes o más de tratamiento y se caracterizan por tos, disnea, infiltrados intersticiales y fiebre. El cuadro puede mejorar al interrumpir la administración de la droga, pero en la mitad de las personas afectadas se mantienen signos leves de fibrosis pulmonar. La mortalidad es del 4%.

## Reacciones gastrointestinales

Las reacciones gastrointestinales adversas (anorexia, náuseas, vómitos) comprometen muchas veces el tratamiento con nitrofuranos. Son más frecuentes con la presentación microcristalina.

## Otros tipos de reacciones

La mayoría de las **reacciones cutáneas** son relativamente leves y su incidencia de exantemas es del 1% en los pacientes tratados con nitrofurantoína.

Las **reacciones hepáticas** son raras.

La **neuropatía periférica** sensitivo-motora es inusual, pero se observa especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

## Contraindicaciones

La incidencia de efectos adversos en los niños es similar a la de los adultos. La nitrofurantoína está contraindicada en mujeres embarazadas a término (38-42 semanas de gestación), durante el trabajo de parto y en el momento del mismo. No se recomienda administrar nitrofurantoína a niños menores de un mes ni a aquellos con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Aunque la nitrofurantoína atraviesa la placenta, las concentraciones detectables en el líquido amniótico son bajas. Aunque las dosis en la leche materna son bajas, se recomienda el uso de antibióticos alternativos en madres que amamantan a niños menores de 8 días de vida o a los que presentan el déficit antedicho, a cualquier edad. Esto se debe a la posibilidad de generar anemia hemolítica causada por la inmadurez de los sistemas enzimáticos de los eritrocitos.

Aunque mostró mutagenicidad *in vitro*, los estudios en humanos no encontraron evidencia de generación de malformaciones fetales. Se la clasifica dentro de la clase B de antibióticos en relación al embarazo. No obstante, se sugiere no utilizarla durante el primer trimestre del embarazo ni en el momento del parto.

No se debe administrar este antibiótico a pacientes con oliguria, anuria o con daño significativo de la función renal.

## Referencias

Christensen, B. (2000) *Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy?* J Antimicrob Chemother 46 (Suppl. S1): 29-34.

- Giske, C.G. (2015) *Contemporary resistance trends and mechanisms for the old antibiotics colistin, temocillin, fosfomicin, mecillinam and nitrofurantoin*. Clin Microbiol Infect. 21:899-905.
- Horton, J.M. (2016) *Antimicrobianos urinarios: nitrofurantoína, fosfomicina y metenamina*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editores) Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8ª ed. Elsevier, España, Capítulo 36, p.476-80.
- Muñoz-Davila, M.J. (2014) *Role of old antibiotics in the era of antibiotic resistance. Highlighted nitrofurantoin for the treatment of lower urinary tract infections*. Antibiotics (Basel) 3:39-48.
- Squadrito, F.J. y del Portal, D. (2008) *Nitrofurantoin*. SourceStatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018-.2018 Oct 27.

## **SEXTA PARTE**

---

### **Inhibidores de la síntesis del folato**

# CAPÍTULO 22

## Sulfamidas

*Horacio A. Lopardo*

### Resumen

Las sulfamidas son antibióticos bacteriostáticos sintéticos de amplio espectro, activos sobre gram positivos y negativos, aunque actualmente con efectividad reducida por la adquisición de mecanismos de resistencia. Su acción se explica por la gran similitud entre la sulfanilamida y el ácido para-aminobenzoico, un precursor de la síntesis del ácido fólico, que es una sustancia clave en la biosíntesis de nucleótidos y en consecuencia de ácidos nucleicos. La resistencia está mediada por mutaciones en la enzima dihidropteroato sintetasa, que cataliza el primer paso de ese camino metabólico. Su uso como monodroga está actualmente restringido por la excesiva resistencia adquirida. En combinación con trimetoprima, el uso de una de ellas (sulfametoxazol) es importante en la práctica clínica actual

### Introducción

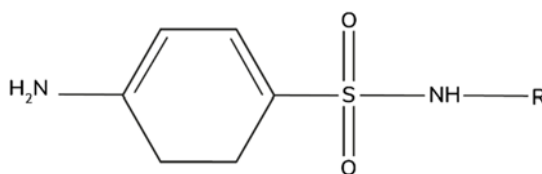
Domagk en 1932, investigando la acción antibacteriana de colorantes determinó la efectividad de la sulfacrisoidina frente a infecciones estreptocócicas en ratones. Paradójicamente la sulfacrisoidina ejercía su acción antibacteriana mediante la liberación *in vivo* de un compuesto incoloro, la sulfanilamida. Durante la década de 1930, la sulfanilamida se modificó para eliminar efectos secundarios y ampliar su espectro de acción dando lugar a otros compuestos conocidos genéricamente como sulfamidas o simplemente “sulfas”. Son antimicrobianos sintéticos, bacteriostáticos, de amplio espectro, inicialmente con actividad frente a una gran variedad de microorganismos gram positivos y gram negativos pero con posterior desarrollo de amplia resistencia.

Existen distintas sulfamidas, las cuales presentan algunas diferencias farmacocinéticas y efectos colaterales, pero frecuentemente comparten iguales mecanismos de resistencia.

## Estructura química y clasificación

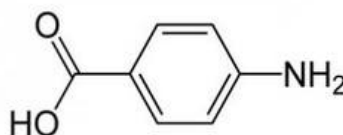
Las sulfas derivan de la sulfanilamida. Su estructura es similar a la del ácido para-aminobenzoico (PABA), un factor requerido por las bacterias para la síntesis del ácido fólico (Fig. 1 y 2), esencial para la síntesis de nucleótidos.

**Figura 1. Sulfamidas**



(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

**Figura 2. Ácido para-aminobenzoico**



(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

El aumento de actividad debido a la mayor inhibición del PABA se relaciona con sustituciones del radical sulfonilo ( $\text{SO}_2$ ), que está unido al carbono 1, como se ha visto con la sulfadiazina, el sulfisoxazol y el sulfametoxazol, los cuales son más activos que el compuesto original, la sulfanilamida. La naturaleza de estas sustituciones determina otras propiedades farmacológicas del medicamento, tales como su absorción, su solubilidad y su tolerancia digestiva.

Las sulfamidas pueden clasificarse en cuatro tipos.

### Sulfamidas de acción corta o intermedia

Sulfisoxazol (infecciones urinarias), sulfametoxazol y sulfadiazina (menos solubles y alcanzan niveles sanguíneos elevados).

## Sulfamidas de acción prolongada

La sulfametoxipiridazina, el sulfaméter y la sulfadimetoxina son drogas de acción prolongada que ya no se comercializan porque se asociaron con reacciones de hipersensibilidad graves como el síndrome de Stevens-Johnson. La sulfadoxina es una sulfamida de acción muy prolongada ( $T_{1/2} > 100$  h) que alcanza niveles séricos superiores a 50 µg/ml. Combinada con pirimetamina se sigue utilizando como profilaxis para el paludismo.

## Sulfamidas de acción limitada al tubo digestivo

La sulfaguanidina, la sulfasuxidina y la sulfatalidina se absorben relativamente mal en el tubo digestivo y por lo tanto se utilizaron para la profilaxis quirúrgica intestinal. La salicilazosulfapiridina se ha utilizado en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

## Sulfamidas para uso tópico

El acetato de mafenida (para-aminometilbenceno sulfamida) se utiliza para el tratamiento tópico de las quemaduras. Sin embargo, su uso está limitado por la acidosis metabólica generada al inhibir la anhidrasa carbónica. La sulfadiazina argéntica tiene menos efectos secundarios y se utiliza en las quemaduras. En este caso, la sulfamida actúa como un vehículo para liberar los iones de plata que ejercen un efecto antibacteriano. Existen varias combinaciones de otras sulfamidas en forma de pomadas, cremas o supositorios vaginales. Las soluciones oftálmicas de sulfacetamida sódica pueden emplearse para el tratamiento de las conjuntivitis causadas por bacterias sensibles y como medicación complementaria en el tracoma.

## Propiedades farmacocinéticas

Habitualmente, las sulfamidas se administran por vía oral y ocasionalmente por vía intravenosa (sulfadiazina) y tópica (sulfadiazina argéntica). Las sulfamidas que se absorben por vía digestiva lo hacen con rapidez en el estómago e intestino delgado. En general se distribuyen bien por todo el organismo y alcanzan concentraciones cercanas al 80% de los niveles séricos en el líquido sinovial, pleural o peritoneal. La concentración en el LCR de sulfadiazina es del 40–60% de las correspondientes concentraciones plasmáticas y la concentración del sulfametoxazol es del 80%. Se unen de modo variable y reversible a las proteínas, y los niveles alcanzados en los líquidos orgánicos están inversamente relacionados con el grado de unión a ellas. Atraviesan la barrera placentaria y alcanzan la sangre fetal y el líquido amniótico, y pueden

producir efectos tóxicos. Se metabolizan en el hígado principalmente por acetilación, aunque también por glucurono-conjugación y oxidación. Los metabolitos no tienen actividad antibacteriana. La vida media del sulfametoxazol y la sulfadiazina es de 11–24h. Como se mencionó previamente, las sulfamidas de eliminación lenta, como sulfametoxipiridazina, tienen una semi-vida que puede superar las 50 h.

Se eliminan principalmente por la orina, en parte sin metabolizar y en parte conjugadas. Se unen a proteínas en un 38–48%.

## Espectro de actividad

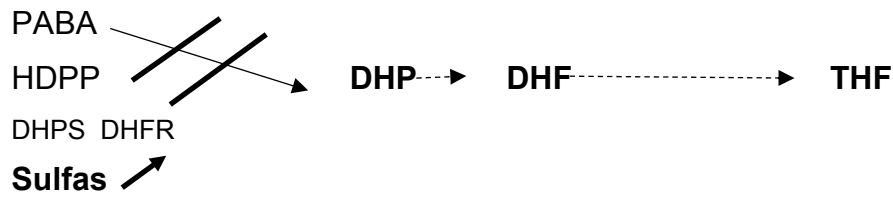
El espectro de actividad es limitado debido a la resistencia adquirida cada vez más frecuente. De no considerar esta resistencia adquirida, las sulfamidas eran inicialmente activas frente a un amplio grupo de bacterias gram positivas, incluyendo cepas de estreptococos, estafilococos y neumococos, aunque siempre han sido naturalmente inactivas frente a *Enterococcus* spp. Otros microorganismos frente a los que presenta sensibilidad son *Actinomyces* spp., *Nocardia* spp., *Bacillus anthracis* y *Corynebacterium diphtheriae*. Dentro de las bacterias gram negativas, son activas frente a numerosas especies de enterobacterias, *Neisseria* spp. y patógenos respiratorios como *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, también sobre *Brucella* spp., *Chlamydia trachomatis* y *Haemophilus ducreyi*. *Pseudomonas aeruginosa* es naturalmente resistente, pero no así *Stenotrophomonas maltophilia*.

## Mecanismo de acción

Las sulfamidas son bacteriostáticas, ya que inhiben el crecimiento bacteriano por interferencia con la síntesis de ácido fólico microbiano. Más específicamente, inhiben de forma competitiva la reacción que transforma el PABA en el ácido tetrahidropterico. Las sulfamidas son estructuralmente similares al PABA y en base a ello compiten con él por la enzima dihidropteroato sintetasa que interviene en el metabolismo del ácido fólico. Esta enzima puede llegar a tener una afinidad mayor por las sulfamidas que por el sustrato natural (PABA) (Fig. 3). El resultado final del descenso de la síntesis de ácido fólico es una disminución de los nucleótidos bacterianos, ya que es imprescindible para la síntesis de sus precursores. Las células de los mamíferos requieren ácido fólico preformado, ya que no pueden sintetizarlo y, por lo tanto, no se ven afectadas por la acción de las sulfamidas.



**Figura 3. Mecanismo de acción de las sulfamidas**



HDPP: 6-Hidroximetil-dihidropteridin pirofosfato

PABA: ácido p-aminobenzoico

DHPS: dihidropteroato sintetasa

DHP: dihidropteroato

DHF: dihidrofolato

DHFR: dihidrofolato reductasa

THF: ácido tetrahidrofólico

Esquema realizado por H. A. Lopardo

### Actividad antimicrobiana *in vitro*

Las sulfamidas presentan actividad inhibitoria *in vitro* frente a un amplio espectro de bacterias gram positivas y gram negativas, así como frente a los géneros *Mycobacterium*, *Actinomyces*, *Chlamydia*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*, y algunos hongos. En la sensibilidad antimicrobiana *in vitro* de las sulfamidas influyen mucho el tamaño del inóculo y la composición del medio de cultivo de la prueba. Las concentraciones elevadas de PABA y de timidina inhiben la actividad de las sulfamidas.

### Referencias

- Vicente, D. y Pérez-Trallero, E. (2010) *Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 28:122-30.
- Zinner, S.H. y Mayer, K.H. (2016) *Sulfamidas y trimetoprima*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editores) *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 8ª ed. Elsevier, Barcelona, España, Capítulo 33, p. 439-47.

## CAPÍTULO 23

# Trimetoprima y trimetoprima-sulfametoxazol

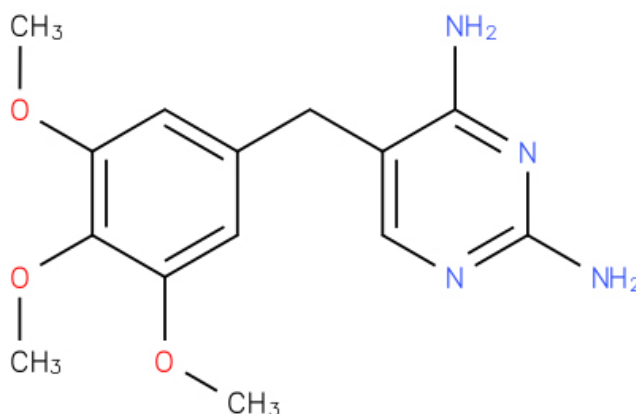
*Horacio A. Lopardo*

### Resumen

La trimetoprima (TMP) es una 2,4-diaminopirimidina y, por su similitud con el ácido dihidrofólico, inhibe la enzima dihidrofolato reductasa. El uso de la TMP asociada a sulfas en la combinación trimetoprima-sulfametoxazol 1:5 (TMS) o cotrimoxazol, produce un efecto sinérgico frente a una amplia variedad de microorganismos y es así que se la emplea en el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas. Las concentraciones urinarias de TMP en personas sanas (60-1.000 µg/ml) suelen ser superiores a la CIM de muchos patógenos urinarios. TMP debe su actividad a la potente inhibición de la dihidrofolato reductasa bacteriana, otra enzima clave en el metabolismo del ácido tetrahidrofólico. TMP, al igual que las sulfamidas, interfiere en el metabolismo del ácido fólico, por lo que combinadas producen un efecto sinérgico. La trimetoprima es activa in vitro contra muchos cocos gram positivos y la mayoría de los bacilos gram negativos, excepto *Pseudomonas aeruginosa*. Tampoco es activa frente a *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma* spp., *Bacteroides* spp. y la mayoría de los otros anaerobios. Clínicamente, el principal mecanismo de resistencia consiste en la producción plasmídica de dihidrofolato-reductasas modificadas.

### Estructura química de la trimetoprima y su combinación con las sulfamidas

La trimetoprima (TMP) es una 2,4-diaminopirimidina (Fig. 1) y, por su similitud con el ácido dihidrofólico, inhibe la enzima dihidrofolato reductasa. El uso de la TMP asociada a sulfas en la combinación trimetoprima-sulfametoxazol 1:5 (TMS) o cotrimoxazol, produce un efecto sinérgico frente a una amplia variedad de microorganismos y es así que se la emplea en el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas.

**Figura 1. Estructura química de la trimetoprima**

(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

En la actualidad, el uso de sulfamidas solas es excepcional, debido a su relativa baja actividad comparada con otros antimicrobianos, al problema de la resistencia adquirida y a su perfil de toxicidad. TMS es útil en el tratamiento de las infecciones por *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pneumocystis jirovecii*, *Listeria monocytogenes*, *Cystoisospora belli*, lepra (como parte del tratamiento combinado), infecciones del aparato urinario, prostatitis, agudizaciones de la bronquitis crónica e infecciones cutáneas y de partes blandas por estafilococos resistentes a meticilina. Con compuestos de la familia de las diaminopirimidinas, como pirimetamina, TMP produce un efecto sinérgico y la combinación es activa frente a *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium* spp. y *Pneumocystis jirovecii*.

## Propiedades farmacológicas

### Vías de administración

La TMP se presenta en comprimidos de 100 mg para uso oral, pero no es comercializada en nuestro medio. Se absorbe con facilidad y casi por completo en el tubo digestivo. Las concentraciones séricas máximas aparecen 1-4 horas después de la ingestión de 100 mg y se aproximan a 1 µg/ml. La administración combinada con sulfametoxazol no afecta a la tasa de absorción ni a las concentraciones séricas de TMP. También, la combinación puede administrarse por vía endovenosa.

### Distribución

La TMP se distribuye ampliamente en los tejidos y puede aparecer en el riñón, el pulmón y el esputo en concentraciones más elevadas que en el plasma y en la bilis, la saliva, la leche

materna humana y el líquido seminal. También se encuentra en la secreción prostática en concentraciones 2-3 veces superiores a las séricas, pero los pacientes con prostatitis crónica pueden presentar cifras inferiores. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo corresponden a cerca del 40% de los niveles séricos.

## Metabolismo y excreción

Aproximadamente el 60-80% de una dosis de TMP administrada se excreta en un plazo de 24 horas por la orina, a través de la secreción tubular. El resto de la droga se excreta por el riñón como metabolitos urinarios que carecen de actividad antibacteriana. También se excreta por la bilis. La semivida sérica oscila entre 9 y 11 horas en las personas sanas, y es más prolongada en pacientes con insuficiencia renal. A diferencia del sulfametoxazol, la velocidad de excreción de la TMP aumenta con la acidificación de la orina, y la unión a las proteínas séricas (65-70%) no causa una disminución significativa en relación con los valores crecientes de uremia. Las concentraciones urinarias en personas sanas (60-1.000 µg/ml) suelen ser superiores a la CIM de muchos patógenos urinarios.

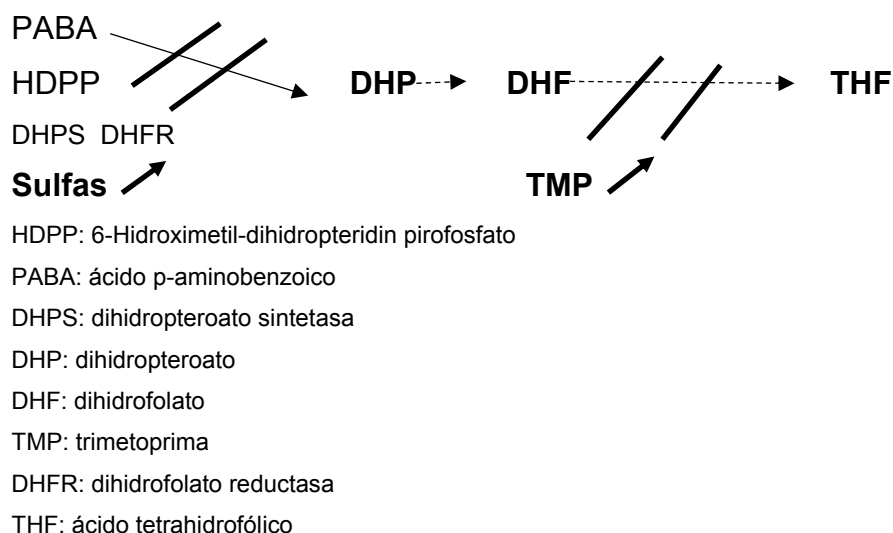
## Actividad antimicrobiana

La TMP es activa *in vitro* contra muchos cocos gram positivos y la mayoría de los bacilos gram negativos, excepto *Pseudomonas aeruginosa* y el género *Bacteroides*. *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma* spp. y la mayoría de los otros anaerobios también son resistentes. La timidina inhibe la actividad *in vitro* de la TMP, pero la adición de timidina fosforilasa o de sangre de caballo lisada al 5% al medio de Mueller-Hinton elimina esta inhibición. La concentración inhibitoria mínima (CIM) varía considerablemente según el medio utilizado. La TMP sola tiene una buena actividad *in vitro* contra *H. influenzae*. Se ha publicado también que las CIM de TMS de la mayoría de las cepas de *Streptococcus pyogenes* son  $\leq 2$  µg/ml (sensibles) a pesar de que se creía lo contrario.

## Mecanismo de acción

TMP debe su actividad a la potente inhibición de la dihidrofolato reductasa bacteriana, otra enzima clave en el metabolismo del ácido tetrahidrofólico. TMP, al igual que las sulfamidas, interfiere en el metabolismo del ácido fólico, por lo que combinadas producen un efecto sinérgico. Específicamente, interfiere en la conversión del hidrofolato a tetrahidrofolato, el precursor del ácido folínico y, en última instancia, de la síntesis de purinas y de ADN (Fig. 2).

**Figura 2. Acción de las sulfamidas y la trimetoprima sobre la vía metabólica de la síntesis bacteriana del ácido fólico.**



Esquema realizado por H. A. Lopardo

El bloqueo secuencial de la misma vía biosintética por las sulfamidas y la TMP origina un alto grado de actividad sinérgica frente a un amplio espectro de microorganismos. Los seres humanos no sintetizan ácido fólico, por lo que necesitan su aporte en la dieta; por lo tanto, la síntesis de purina humana no se ve afectada significativamente por la acción inhibitoria de la TMP. Por otra parte, la TMP es 50.000-100.000 veces más activa frente a la dihidrofolato reductasa bacteriana que contra la enzima humana.

La actividad antibacteriana de TMS se inhibe en presencia de pus o restos de tejido necrótico (se reduce la necesidad de la bacteria de sintetizar ácido fólico por incorporación externa de timidina).

## Mecanismos de resistencia

La resistencia a las sulfamidas está muy difundida y es cada vez más frecuente, tanto en las cepas bacterianas extrahospitalarias como en las nosocomiales, incluidos los estreptococos, los estafilococos, la familia *Enterobacteriaceae* y los géneros *Neisseria* y *Pseudomonas*. Es común la resistencia cruzada entre las diferentes sulfamidas.

Los microorganismos pueden desarrollar cambios estructurales en la dihidropteroato sintetasa, que originan una enzima con una menor afinidad por la sulfamida. La sobreproducción de PABA se ha relacionado con cepas resistentes de *Neisseria gonorrhoeae* y *Staphylococcus aureus*; en cepas de *Escherichia coli* se han encontrado alteraciones de la enzima dihidropte-

roato sintetasa. La resistencia también puede estar mediada por plásmidos que codifican la producción de una dihidropteroato sintetasa resistente o por la disminución de la permeabilidad celular bacteriana a las sulfamidas. Más de un mecanismo de resistencia puede estar operando de forma simultánea. La resistencia a las sulfas mediada por plásmidos ha mostrado un gran incremento en los últimos años, a menudo en combinación con la resistencia a la TMP. La resistencia a sulfamidas es un fenómeno creciente y generalizado, y cuando se presenta afecta a todos los componentes del grupo. Diferentes mecanismos determinan la resistencia bacteriana a las sulfamidas: disminución de la permeabilidad, expulsión activa (eflujo) o alteraciones enzimáticas que por una vía alternativa o por hiperproducción permiten la síntesis del ácido fólico. La resistencia unas veces se debe a mutaciones, y otras, más frecuentemente, a la adquisición de plásmidos u otros elementos genéticos móviles que además de la resistencia a sulfamidas portan genes de resistencia a otros antibióticos. En la mayoría de las bacterias gram negativas, la resistencia a las sulfas se debe a la adquisición de plásmidos portadores de variantes mutadas del gen *dhps*. A veces esta resistencia se debe a mutaciones cromosómicas. Alteraciones en este mismo gen están implicadas en la resistencia observada en cepas de *Neisseria meningitidis*, *Plasmodium* spp., *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*, y también se han relacionado con la aparición de resistencia a TMS en cepas de *P. jirovecii*. Hasta el momento se conocen 2 tipos de genes plasmídicos, *suli* y *sulii*, que determinan resistencia a las sulfamidas y al menos a 27 clases de plásmidos que producen 6 tipos de enzimas diferentes que confieren resistencia a TMP. Con frecuencia, estos genes son elementos constantes en los integrones tipo I, el integrón encontrado con más frecuencia en cepas de casos clínicos con resistencia a múltiples antibióticos. La presencia de varios genes en un mismo elemento móvil favorece la selección de microorganismos multirresistentes, como se ha observado tras tratamientos prolongados con TMS en la profilaxis de la neumonía por *P. jirovecii*.

Las bacterias pueden desarrollar resistencia a la TMP por varios mecanismos, que pueden ser cromosómicos o mediados por plásmidos. La resistencia a la TMP puede deberse (1) a alteraciones en la permeabilidad celular, (2) a la presencia de una dihidrofolato-reductasa naturalmente insensible, (3) a mutaciones espontáneas en la dihidrofolato-reductasa (4) a la producción aumentada de la enzima sensible por sobreexpresión o duplicación de los genes, o (5) a la adquisición horizontal (mediada por plásmidos o por conjugación) de genes *dfr* que codifican una dihidrofolato-reductasa resistente. Solo unos pocos genes transmisibles se han identificado en bacterias gram positivas. Clínicamente, el principal mecanismo se produce a través de las dihidrofolato-reductasas plasmídicas. Se han descrito dihidrofolato-reductasas modificadas en la familia *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* y *Campylobacter*.

La resistencia concomitante a la TMP y a las sulfamidas puede limitar la utilidad de la combinación frente a algunas cepas de *S. aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.

En la célula bacteriana pueden producirse alteraciones de la permeabilidad que provocan resistencia a la TMP y a las sulfamidas. Los mutantes auxótrofos que requieren timina también pueden ser responsables de la resistencia clínicamente significativa a ambas dro-

gas. *P. jirovecii* puede desarrollar resistencia por mutaciones a las sulfamidas y a la TMP durante el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos infectados por virus HIV, lo que origina fracasos terapéuticos.

## Indicaciones clínicas

Las sulfamidas siguen siendo útiles para el tratamiento de infecciones urinarias e infecciones producidas por el género *Nocardia*, micobacterias atípicas y *Toxoplasma gondii*.

La combinación TMS está indicada para la profilaxis de la infección por *P. jirovecii* en pacientes inmunodeprimidos, incluyendo los que tienen infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

Las sulfamidas también son eficaces en el tratamiento de las infecciones causadas por *Nocardia asteroides*, aunque la resistencia podría estar aumentando. Para el tratamiento de las infecciones causadas por algunas micobacterias atípicas pueden ser útiles las sulfamidas combinadas con otros agentes antimicobacterianos.

Las sulfamidas se han utilizado para el tratamiento de la toxoplasmosis, en pacientes con o sin sida y para el paludismo producido por *P. falciparum*, tanto sensible como resistente a la cloroquina (con pirimetamina). La melioidosis, la dermatitis herpetiforme, el linfogranuloma venéreo y el chancroide han respondido a las sulfamidas. La uretritis no gonocócica por *Chlamydia* (no así la debida a *Ureaplasma urealyticum*) puede responder al tratamiento con sulfamidas. En la actualidad, las sulfamidas se usan con mayor frecuencia combinadas. Su interés casi se concentra en las asociaciones con TMP o pirimetamina. TMS es la combinación antibiótica de elección para el tratamiento de infecciones por *Nocardia* spp., en la prevención y el tratamiento de la neumonía por *P. jirovecii* y en las enteritis por *Shigella* spp. Mantiene una excelente actividad frente a *S. aureus*, tanto sensible como resistente a meticilina, con una tasa de resistencia inferior al 5%. Para infecciones respiratorias bacterianas actualmente es poco útil en nuestro medio, ya que el porcentaje de cepas resistentes, *M. catarrhalis* (>90%), *H. influenzae* (20–30%) o neumococo (30–50%) es muy elevado. Tampoco es una buena alternativa en la profilaxis de la infección urinaria debido a la resistencia adquirida (el 20–35% en *E. coli* y resistencia natural en *Enterococcus* spp.), aunque constituye una excelente opción terapéutica para el tratamiento de infecciones por gérmenes sensibles. TMS también está indicada en el tratamiento de algunos parásitos intracelulares de hábitat intestinal como *Cystoisospora belli* o *Cyclospora cayetanensis*. La sulfadiazina asociada a pirimetamina es el tratamiento de elección en la toxoplasmosis del niño y del adulto, incluido los infectados por el virus HIV. La sulfadiazina argéntica es útil en quemaduras y úlceras por decúbito de segundo y tercer grado.

Actualmente las sulfamidas se utilizan la mayoría de las veces en una combinación a dosis fija de 800 mg con 160 mg de TMS.

## Efectos adversos y contraindicaciones

Una de las principales desventajas de las sulfamidas en comparación con otros antimicrobianos más recientemente comercializados es la elevada frecuencia de efectos secundarios. Las reacciones adversas más frecuentes a las sulfamidas incluyen leucopenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos, diarrea y fiebre. Las reacciones de hipersensibilidad son frecuentes: exantema, fiebre, anafilaxia, eritema multiforme, dermatitis necrosante, síndrome de Stevens-Johnson (raro pero a menudo grave). Los trastornos hepáticos son raros. También pueden producir alteraciones hematológicas (anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, anemia megaloblástica, por su acción antifólica, etc.). No se recomiendan durante la lactancia ni en los primeros meses de vida. También pueden producir interacciones medicamentosas con varias drogas.

Las sulfamidas administradas en el último trimestre del embarazo compiten con los sitios de unión de la bilirrubina a la albúmina plasmática y pueden aumentar los niveles de bilirrubina no conjugada en la sangre fetal, lo que incrementa el riesgo de ictericia.

Los efectos indeseables y tóxicos de TMS incluyen todos los nombrados previamente para las sulfamidas. Los más comunes son náuseas, vómitos, diarrea, anorexia y reacciones de hipersensibilidad. Se han observado con frecuencia erupciones y otras reacciones adversas.

Se han descrito casos de colitis pseudomembranosa por TMS, aunque no es frecuente. En los pacientes con nefropatía preexistente puede aparecer insuficiencia renal, que es reversible cuando se reduce la dosis. Se han observado casos de hiponatremia, hipernatremia e hiperpotasemia, especialmente después de dosis elevadas y en pacientes con insuficiencia renal.

## Referencias

- Adrian, P.V. y Klugman, K.P. (1997) *Mutations in the dihydrofolate reductase gene of trimethoprim-resistant isolates of Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 41: 2406-13.
- Bergmann, R.; Sagar, V.; Nitsche-Schmitz, D.P. y Chhatwal, G.S. (2012) *First detection of trimethoprim resistance determinant dfrG in Streptococcus pyogenes clinical isolates in India*. Antimicrob Agents Chemother 56: 5424-5.
- Brochet, M.; Couvé, E.; Zouine, M.; Poyart, C. y Glaser, P. (2008) *A naturally occurring gene amplification leading to sulfonamide and trimethoprim resistance in Streptococcus agalactiae*. J Bacteriol 190: 672-80.
- Huovinen, P.; Sundstrom, L.; Swedberg, G. y Sköld, O. (1995) *Trimethoprim and sulfonamide resistance*. Antimicrob Agents Chemother 39: 279-89.
- Pikis, A.; Donkersloot, J.A.; Rodriguez, W.J. y Keith J.M. (1998) *A conservative amino acid mutation in the chromosome-encoded dihydrofolate reductase confers trimethoprim resistance in Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis 178: 700-6.



- Vicente, D. y Pérez-Trallero, E. (2010) *Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 28:122-30.
- Zinner, S.H. y Mayer, K.H. (2016) *Sulfamidas y trimetoprima*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editores) *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 8ª ed. Elsevier, Barcelona, España, Capítulo 33, p. 439-47.

## **SÉPTIMA PARTE**

---

### **Drogas antituberculosas**

# CAPÍTULO 24

## Introducción

*Horacio A. Lopardo*

Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol son antibióticos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis (TBC). Es por eso que en esta parte del libro ponemos énfasis en estas drogas, con excepción de rifampicina que tiene tratamiento especial en el capítulo V.1 por tratarse de un antibiótico utilizado también para el tratamiento de infecciones por gérmenes comunes. La estreptomina es un antibiótico de segunda línea para el tratamiento de la TBC, por tratarse de una droga potente pero más tóxica y fue descrita en el capítulo IV.3 junto con otros aminoglucósidos.

La rifabutina se usa en lugar de rifampicina en pacientes que reciben inhibidores de la proteasa para una infección por HIV; la rifapentina se recomienda para la terapia supervisada junto con la isoniazida, y ambos se administran una vez por semana durante 12 semanas en la TBC latente.

La capreomicina (un antibiótico polipeptídico), la amicacina, la kanamicina, el ácido paraaminosalicílico (PAS), las quinolonas, la cicloserina, el linezolid y la etionamida son antibióticos de segunda línea para la infección por *Mycobacterium tuberculosis* resistente. La bedaquilina, por otra parte, es una droga de reciente comercialización para la TBC con resistencia farmacológica.

Los mecanismos de acción y resistencia de isoniazida, etambutol y pirazinamida están listados en la tabla 1.

**Tabla 1. Mecanismo de acción y resistencia mutacional de las principales drogas antituberculosas (excepto rifampicina y estreptomina)**

Antibiótico	Mecanismo de acción	Sitio de resistencia mutacional (gen)
Isoniazida	Inhibición de la síntesis del ácido micólico	<i>inhA</i> (región reguladora) (gen del ácido micólico) <i>katG</i> (gen de la catalasa/peroxidasa)
Etambutol	Inhibición de la síntesis de la pared celular (bloqueo de la arabinosiltransferasa)	<i>embB</i> (gen de la enzima arabinosiltransferasa)

# CAPÍTULO 25

## Isoniacida

*Horacio A. Lopardo*

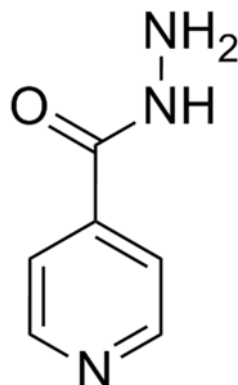
### Resumen

La isoniazida es una droga sintética con actividad antimicobacteriana de administración oral o intramuscular. Es bactericida frente a micobacterias en crecimiento por inhibición de la síntesis de los ácidos micólicos de la pared. No debe utilizarse sola por la posibilidad de selección de mutantes resistentes. Puede producir hepato y neurotoxicidad. Puede administrarse con precaución en embarazadas con tuberculosis activa.

### Introducción

La isoniazida (INH), es una droga sintética utilizada por primera vez en 1952. Se aplica por vía oral o intramuscular. Su actividad antituberculosa es eminentemente extracelular. La INH es la hidrazida del ácido isonicotínico (Fig. 1)

**Figura 1. Estructura química de la isoniacida**



(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

## Propiedades farmacológicas

La INH se absorbe bien por vía oral o intramuscular y se distribuye por todo el cuerpo. En general, los niveles alcanzados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) representan alrededor del 20% de las concentraciones plasmáticas, pero en presencia de inflamación meníngea pueden acercarse a éstas.

El metabolismo inicial de la INH se realiza a través de la N-acetiltransferasa hepática. La capacidad disminuida de acetilación se hereda como un carácter autosómico recesivo que varía desde una tasa de prevalencia del 5% en los esquimales canadienses hasta el 83% en los egipcios. El 10-15% de los asiáticos son acetiladores «lentos», al igual que el 58% de los americanos de raza blanca. Seis horas después de una dosis oral de 4 mg/kg los acetiladores lentos presentan niveles plasmáticos de INH superiores a 0,8 µg/ml y los acetiladores rápidos niveles inferiores a 0,2 µg/ml. La sorprendente distribución bimodal de la semivida plasmática de la INH dependiente del estado acetilador no suele afectar al resultado con el tratamiento diario, porque los niveles plasmáticos se mantienen bastante por encima de las concentraciones inhibitorias. La INH alterada de forma metabólica se excreta de forma principal por la orina, junto con cantidades menores del antibiótico no modificado.

## Mecanismo de acción

La INH es bactericida frente a *M. tuberculosis* en crecimiento activo y bacteriostática frente a microorganismos no replicativos. Actúa mediante inhibición de la síntesis del ácido micólico, un constituyente destacado de las paredes celulares micobacterianas. Es posible que también inhiba la enzima catalasa-peroxidasa, codificada por el gen *katG*.

## Actividad antimicrobiana

Las concentraciones de 0,025-0,05 µg/ml de INH inhiben a *M. tuberculosis*, mientras que concentraciones superiores son bactericidas contra los microorganismos en replicación. El uso de INH en monoterapia en presencia de enfermedad tuberculosa activa tiende a provocar resistencia. En más del 70% de los casos tratados sólo con INH durante 3 meses, las cepas que en un principio eran sensibles se hicieron resistentes a ella. La resistencia proviene de la selección de mutantes resistentes que se encuentran en concentración 1/10<sup>6</sup> en las poblaciones bacilares no tratadas.

## Mecanismos de resistencia

La resistencia de bajo nivel a la INH, definida como una CIM  $> 0,1 \mu\text{g/ml}$  pero  $< 1 \mu\text{g/ml}$ , se asocia sobre todo a mutaciones puntuales o deleciones cortas dentro del gen catalasa-peroxidasa (*katG*), mientras que la resistencia de alto nivel se relaciona con deleciones esenciales dentro del gen, con pérdida total de la actividad enzimática. La resistencia en la región reguladora de un gen secundario involucrado en la síntesis del ácido micólico (*inhA*) también confiere resistencia a la INH.

## Indicaciones clínicas

La INH está indicada en todas las formas clínicas de tuberculosis (TBC). Se utiliza sola en el tratamiento de la TBC latente en personas seleccionadas con reacciones positivas a las pruebas cutáneas con proteínas purificadas (PPD) o que presentan un elevado riesgo de desarrollar TBC activa.

## Efectos adversos y contraindicaciones

La toxicidad grave por INH es poco frecuente, sobre todo en forma de hepatitis. Alrededor del 10-20% de los pacientes tratados con INH presenta leves aumentos asintomáticos de la aspartato aminotransferasa sérica, que a menudo se resuelven incluso sin suspender el tratamiento. Excepcionalmente puede producir una insuficiencia hepática fulminante, mortal o con necesidad urgente de trasplante hepático. En la mayoría de los casos, la hepatotoxicidad desaparece tras suspender la administración del antibiótico.

Se ha descrito neuropatía periférica en el 17% de los pacientes que reciben  $6 \text{ mg/kg/día}$  de INH, pero su frecuencia es menor cuando los adultos reciben la dosis convencional de  $300 \text{ mg/día}$ . La desnutrición o el alcoholismo subyacente, la diabetes *mellitus* o la uremia predisponen a la neuropatía, la cual es más frecuente en los acetiladores lentos que tienen niveles plasmáticos más elevados del antibiótico no metabolizado. La toxicidad del sistema nervioso central (SNC) inducida por INH puede producir alteraciones que van desde la amnesia hasta la psicosis o las crisis comiciales.

Con el uso de INH puede aparecer fiebre continua o en picos, erupciones cutáneas o anomalías hematológicas. Los pacientes tratados con INH pueden desarrollar reacciones positivas a anticuerpos antinucleares y, de forma excepcional, pueden desarrollar un síndromeseudolúpico, que es reversible al interrumpir el tratamiento.

La INH parece ser segura durante el embarazo, aunque el riesgo de hepatitis puede aumentar antes o después del parto. Se recomienda un suplemento de piridoxina si se administra INH

durante el embarazo y está indicada en casos de TBC activa y solo en pacientes de alto riesgo con TBC latente.

## Referencias

Wallace, R.J.; Philley, J.V. y Griffith, D.E. (2016) *Antimicobacterianos*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editores) Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8ª ed. Elsevier, Barcelona, España, Capítulo 38, p. 493-509.

# CAPÍTULO 26

## Etambutol

*Horacio A. Lopardo*

### Resumen

El etambutol es una droga sintética de administración oral considerada como un antibiótico antituberculoso de primera línea, aunque su rol principal es la prevención de la aparición de resistencia a otras drogas. Se distribuye en todo el cuerpo, incluso en el LCR. El etambutol actúa inhibiendo las enzimas arabinosiltransferasas implicadas en la biosíntesis del arabinogalactano y del lipoarabinomano de la pared celular de las micobacterias. La resistencia ocurre por mutaciones puntuales en dichas enzimas. La principal toxicidad del etambutol es la neuropatía. No se han comprobado efectos del etambutol sobre el feto, por lo que su uso estaría autorizado durante el embarazo.

### Introducción

El etambutol es el etilendiiminobutanol y se descubrió en 1961 entre los compuestos sintéticos estudiados de forma selectiva en busca de actividad antituberculosa.

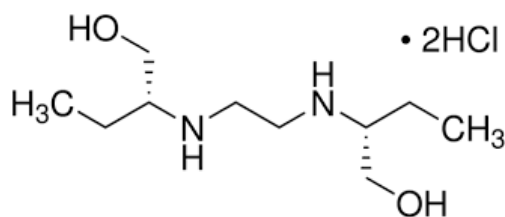
Es habitual incluir el etambutol como cuarta droga, junto con isoniazida, rifampicina y pirazinamida, en la terapia inicial para la tuberculosis (TBC) antes de disponer de la sensibilidad de la cepa infectante. Etambutol protege contra la aparición de resistencia a rifampicina. Suele usarse en los regímenes terapéuticos para los pacientes con cepas resistentes a la isoniazida, a la rifampicina o a ambas.

El etambutol está disponible como clorhidrato de etambutol en comprimidos.

### Estructura química

El etambutol es el etilendiiminobutanol (Fig. 1)



**Figura 1. Estructura química del etambutol**

(Dibujo realizado por M. C. Viegas Caetano)

## Propiedades farmacológicas

El etambutol se absorbe en hasta un 80% después de su administración por vía oral. Se distribuye por todo el cuerpo, incluso en el LCR. Aunque la cantidad de etambutol que atraviesa las meninges normales es pequeña, en presencia de inflamación meníngea, la concentración en el LCR alcanza el 10-50% de la plasmática. El etambutol se excreta junto con metabolitos inactivos a través de la orina. Como consecuencia, es necesario modificar la posología en presencia de insuficiencia renal significativa.

## Mecanismo de acción

El etambutol inhibe las enzimas arabinosiltransferasas implicadas en la biosíntesis del arabinogalactano y del lipoarabinomano de la pared celular de las micobacterias.

## Actividad antimicrobiana

El etambutol es bacteriostático *in vitro* o dentro de los macrófagos. En general, la resistencia primaria al etambutol es baja. Actúa previniendo la aparición de mutantes resistentes a otras drogas en el tratamiento antituberculoso. Sin embargo, las tasas de resistencia al etambutol de hasta el 80% en cepas resistentes a isoniazida y rifampicina en Nueva York estarían indicando que su utilidad en este aspecto podría estar limitada.

## Mecanismos de resistencia

La resistencia al etambutol se relaciona con mutaciones puntuales en la enzima arabinosiltransferasa EmbB, la cual es codificada por el gen *embB*.

## Efectos adversos y contraindicaciones

La principal toxicidad del etambutol es la neuropatía. La neuropatía periférica es infrecuente, pero la neuritis óptica retrobulbar es habitual. Es característico que los pacientes se quejen de visión borrosa bilateral, con disminución de la agudeza visual y trastornos de la visión de los colores rojo y verde. La neuritis retrobulbar suele ser lentamente reversible. La intolerancia digestiva es infrecuente. La aparición de hiperuricemia se debe a la disminución de la excreción renal de ácido úrico. Las reacciones de hipersensibilidad son raras y consisten en dermatitis, artralgias y fiebre. No se han comprobado efectos del etambutol sobre el feto y está aprobado para el tratamiento de la TBC durante el embarazo en los Estados Unidos.

## Referencias

Wallace, R.J.; Philley, J.V. y Griffith, D.E. (2016) *Antimicobacterianos*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editores) Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8ª ed. Elsevier, Barcelona, España, Capítulo 38, p. 493-509.

# CAPÍTULO 27

## Pirazinamida

*Horacio A. Lopardo*

### Resumen

La pirazinamida es considerada como una droga de administración oral, de primera línea para el tratamiento antituberculoso. Es una pirazina sintética análoga a la nicotinamida. Su mecanismo de acción es aún desconocido. La pirazinamida es bactericida frente a *Mycobacterium tuberculosis*. La resistencia se da por destrucción de la droga por medio de la pirazinamidasasa. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas y vómitos. Puede generar hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad y poliartralgias. La pirazinamida debe utilizarse con precaución durante el embarazo.

### Introducción

La pirazinamida es una pirazina sintética análoga a la nicotinamida. Se utiliza como droga de especial importancia en la terapia antituberculosa combinada de 6 meses de corta duración. La eficacia conseguida con una administración intermitente la convierte en una droga adecuada para los tratamientos supervisados.

La pirazinamida está disponible en comprimidos y se administra por vía oral en una o en dos dosis fraccionadas.

El mecanismo de acción de la pirazinamida es aún desconocido.

### Propiedades farmacológicas

La pirazinamida tiene una buena absorción oral y se distribuye ampliamente por el organismo. Tiene una vida media de 12 horas, lo que permite administrar las dosis con una frecuencia diaria o menor.

La pirazinamida atraviesa las meninges inflamadas y se ha recomendado en regímenes combinados para el tratamiento de la meningitis tuberculosa. Se metaboliza en el hígado y los productos metabólicos se excretan sobre todo por vía urinaria.

## Actividad antimicrobiana

La pirazinamida es bactericida frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Es activa contra microorganismos semilatables en medio ácido, como el que existe en los fagolisosomas intracelulares. No debe administrarse sola por el riesgo de aparición de resistencia. La resistencia primaria se observa en menos del 1% de las cepas, pero casi el 50% de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a isoniacida y rifampicina son también resistentes a la pirazinamida.

## Mecanismos de resistencia

La mayoría de las cepas resistentes a la pirazinamida presentan mutaciones en el gen que codifica la pirazinamidasa (*pncA*). Esta mutación provoca la pérdida de actividad de la esta enzima, que convierte la pirazinamida en la forma activa del ácido pirazinoico.

## Efectos adversos y contraindicaciones

Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas y vómitos. Puede generar hepatotoxicidad en aproximadamente un 15% de los pacientes tratados. La pirazinamida también puede causar reacciones de hipersensibilidad y poliartralgias. Otras reacciones adversas raras son: nefritis intersticial, rabdomiólisis con insuficiencia renal mioglobinúrica y fotosensibilidad. En el 50% de los pacientes tratados con pirazinamida se produce retención asintomática de uratos y, en aquellos que ya tenían gota, ésta suele hacerse sintomática. La combinación de pirazinamida con rifampicina en el tratamiento de tuberculosis latente, se asocia a una tasa elevada de hepatotoxicidad grave o mortal. No hay otras interacciones significativas con la pirazinamida. Ésta es una droga de clase C y debe utilizarse con precaución durante el embarazo.

## Referencias

Wallace, R.J.; Philley, J.V. y Griffith, D.E. (2016) *Antimicrobianos*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editores) Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8ª ed. Elsevier, Barcelona, España, Capítulo 38, p. 493-509.

# Los autores

## Coordinador

### **Lopardo, Horacio Ángel**

Licenciado y Doctor en Ciencias Bioquímicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (FCE). Profesor Consulto de Microbiología Clínica de la Carrera de Bioquímica FCE, Ex Jefe del Servicio de Microbiología y Consultor Honorario del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires. Coordinador General del Programa del Laboratorio de Salud Pública FCE, Coordinador del Subprograma de Bacteriología del Programa de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC), Fundación Bioquímica Argentina. Director de la revista Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. Ciento diecisiete trabajos publicados en revistas arbitradas, 16 libros o capítulos de libros (uno, libro de cátedra), 10 premios. Dirección de 26 becarios, 8 tesis de maestría, un doctorado, 8 trabajos finales de grado, 3 trabajos finales de especialidad, 7 proyectos de investigación y uno de extensión.

## Autores

### **Di Pinto, Paola Magalí**

Licenciada en Bioquímica, FCE. Ayudante Diplomada de Microbiología Clínica de la Carrera de Bioquímica de la FCE. Bioquímica de planta, Servicio de Microbiología, Hospital Interzonal General de Agudos "Gral. José de San Martín" de La Plata (HIGA San Martín). Residencia Bioquímica en HIGA San Martín (2013-16) y Residencia de 2do nivel (Microbiología Clínica) 2016-18. Un trabajo publicado en revistas arbitradas, 2 trabajos premiados. Participación en un proyecto de extensión en Microbiología Clínica de la FCE.

### **Suárez, Mariana Celeste**

Bioquímica de la FCE. Ayudante Diplomada de Microbiología Clínica de la Carrera de Bioquímica de la FCE. Jefa de Unidad de Diagnóstico y Tratamiento, HIGA "San Roque", Gonnet, Partido de La Plata (HIGA San Roque). Dos trabajos publicados en revistas arbi-

tradas, coautora del libro de cátedra, participación en un proyecto de extensión en Microbiología Clínica de la FCE.

### **Viegas Caetano, José Alberto**

Bioquímico, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Especialista en Microbiología Clínica, Colegio de Bioquímicos de la Provincia de Buenos Aires. Jefe de Trabajos Prácticos de Microbiología Clínica de la Carrera de Bioquímica de la FCE, ExJefe de Unidad de Diagnóstico y Tratamiento, HIGA San Martín. Presidente del Colegio de Bioquímicos de la Provincia de Buenos Aires, Zona Capital. Diez trabajos publicados en revistas arbitradas. Coautor del libro de cátedra, participación en 4 proyectos de investigación y coordinador de un proyecto de extensión de Microbiología Clínica de de la FCE.

### **Vigliarolo, Laura Ofelia**

Bioquímica de la FCE. Magister en Ciencias del Laboratorio Clínico FCE. Becaria de la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) y la Asociación de Química Clínica Canadiense en el Toronto Medical Laboratories, Toronto, Canadá. Ayudante Diplomada de Microbiología Clínica de la Carrera de Bioquímica de la FCE. Subjefa de Laboratorio, HIGA San Roque. Siete trabajos publicados en revistas arbitradas y coautora del libro de cátedra.

Antibióticos : clasificación, estructura, mecanismos de acción y resistencia / Horacio Ángel Lopardo ... [et al.] ; coordinación general de Horacio Ángel Lopardo. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata ; EDULP, 2020.

Libro digital, PDF - (Libros de cátedra)

Archivo Digital: descarga  
ISBN 978-950-34-1914-4

1. Antibióticos. 2. Microbiología. I. Lopardo, Horacio Ángel, coord.  
CDD 616.9041

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata  
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina  
+54 221 644 7150  
edulp.editorial@gmail.com  
www.editorial.unlp.edu.ar

EduLP integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2020  
ISBN 978-950-34-1914-4  
© 2020 - EduLP

**e**  
**exactas**

  
EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA