

Fundamentos básicos de la terapia antimicrobiana

Basics of antimicrobial therapy

Aland Bisso-Andrade¹

Bisso-Andrade A. Fundamentos básicos de la terapia antimicrobiana Rev Soc Peru Med Interna. 2018;31(1):10-23.

INTRODUCCIÓN

La ciencia médica ha logrado grandes avances en los campos de la terapia antimicrobiana, la inmunización y la salud pública, en general; sin embargo, aun hoy en día, las enfermedades infecciosas tienen una alta tasa de morbimortalidad y en los últimos años la Organización Mundial de la Salud (OMS) las considera dentro de las 10 principales causas de muerte; particularmente, en los pacientes inmunodeprimidos y en las poblaciones de bajo nivel socio-económico. En los grupos etarios extremos de la vida, las enfermedades infecciosas elevan dramáticamente sus índices de incidencia y prevalencia.

Durante miles de años se ha buscado y aplicado sustancias con propiedades antiinfecciosas. Los médicos de la antigua Grecia utilizaban vino, mirra y sales inorgánicas para curar las heridas; los chinos, hace más de 2 500 años, usaban el cuajo mohoso de la soja para tratar carbuncos y forúnculos; a inicios del siglo XX se utilizaba metales pesados, como bismuto y arsénico para tratar diversas infecciones, incluida a la sífilis; sin embargo, la era moderna de la terapia antiinfecciosa se inicia con el descubrimiento y uso clínico de la sulfonamida, en 1936, y de la penicilina en la década de 1940, respectivamente. Desde entonces, el arsenal terapéutico se desarrolló no solo para combatir a las infecciones bacterianas sino también los procesos virales, fúngicos y parasitarios, ocasionando una verdadera revolución en la historia de

la medicina. Muchos creyeron que las enfermedades infecciosas habían llegado a su fin. Nada más lejos de la verdad. Ahora nos enfrentamos a nuevos retos: una creciente resistencia de los microorganismos a los agentes antiinfecciosos; infecciones emergentes (recién descubiertas en los últimos años), como Ébola, fiebre de Lassa, hepatitis C, SARS, VIH/sida, entre otras, e infecciones reemergentes (reaparición de enfermedades que ya se consideraban controladas), como malaria, fiebre amarilla, cólera, entre otras.

INTERACCIÓN PACIENTE-AGENTE INFECCIOSO-ANTIMICROBIANO

A diferencia de lo que ocurre en el manejo de una patología no infecciosa, en el tratamiento de una infección ocurre la interacción de tres elementos: el huésped o paciente, el agente infeccioso y el antimicrobiano; situación que generará múltiples variables que incidirán positiva o negativamente en la evolución del proceso.

La patogenicidad del agente infeccioso que ingresa al huésped dependerá de varios factores, como: volumen del inóculo, virulencia, toxinas, capacidad de adhesión y penetración a los diferentes compartimentos del organismo, entre otros, a todo lo cual, el huésped responderá con sus defensas de barrera (piel, mucosas) y su sistema inmunológico. La coexistencia de comorbilidades (v.gr. enfermedad renal, cirrosis, diabetes, obesidad, insuficiencia cardíaca, neoplasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras), incluida la presencia de otro proceso infeccioso subyacente (v.gr. tuberculosis, VIH/sida) alterará

1. Médico internista MHA, FACP.
Presidente de la Sociedad Peruana de Medicina Interna.

negativamente su respuesta defensiva y lo pondrá en desventaja frente al patógeno agresor.

De otro lado, cuando el paciente recibe un medicamento antimicrobiano, este tendrá interacción con el agente patógeno y con el huésped. Su acción terapéutica dependerá, principalmente, de la sensibilidad microbiana, mecanismo de acción y de la adecuada concentración que alcance en plasma y tejidos durante el tiempo necesario; sin embargo, el microorganismo puede responder con mecanismos de resistencia y el huésped con acciones de absorción, distribución, metabolismo y eliminación. En este aspecto, los efectos secundarios que puedan generarse, así como las alteraciones farmacológicas del antimicrobiano, no solo dependerán de su naturaleza química, sino, en gran medida, de las características fisiológicas del huésped, como son: estado de sus funciones gastrointestinal, hepática y renal, nivel de proteínas plasmáticas, estado hemodinámico y comorbilidades. De las interacciones entre el huésped, el agente infeccioso y el antimicrobiano se deduce que la farmacocinética describe las acciones del organismo humano sobre el medicamento y la farmacodinamia describe las acciones del antimicrobiano sobre el paciente y los microorganismos.

En resumen, la interacción huésped-agente infeccioso-antimicrobiano genera un triángulo de flecha bidireccional cuyas variables y vectores resultantes determinarán el éxito o el fracaso de la terapia antimicrobiana (Figura 1). Se deduce que el médico tratante debe conocer bien al paciente, al agente patógeno que enfrenta y al agente antiinfeccioso elegido, a fin de interpretar todas las variables que se presenten y hacer un uso racional del antimicrobiano en el momento oportuno, la dosis precisa y la vía adecuada.

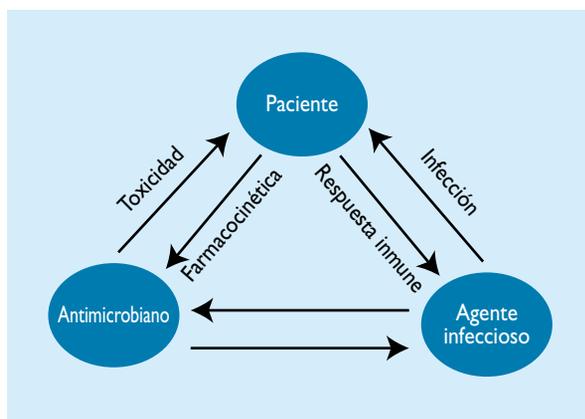


Figura 1. Interacción entre paciente, agente infeccioso y antimicrobiano.

ANTIBIÓTICOS Y ANTIFÚNGICOS

Los antibióticos se definen como agentes farmacológicos que selectivamente pueden matar a la bacteria (acción bactericida) o inhibir su crecimiento (acción bacteriostática). Los antibióticos bactericidas siempre deben administrarse en pacientes inmunodeprimidos (particularmente neutropénicos), pacientes con endocarditis -u otras infecciones intravasculares-, infecciones de implantes protésicos, infecciones del sistema nervioso central (meningitis, absceso cerebral) y en pacientes con sepsis grave, principalmente de origen intrahospitalario.

Los antifúngicos o antimicóticos son fármacos que tiene la capacidad de evitar el crecimiento de los hongos o, incluso, de provocar su muerte.

Para comprender la farmacología de ambos antimicrobianos, debemos conocer sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas a fin de hacer un uso racional de los mismos.

FARMACOCINÉTICA

Las relaciones entre los parámetros farmacocinéticos (FK), farmacodinámica y microbiológicos son cada vez más utilizados para predecir el resultado clínico y microbiológico de la terapia antibiótica.

La farmacocinética es la relación que se establece entre el antimicrobiano y el paciente. Incluye los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación que, en conjunto, determinarán su concentración plasmática en relación al tiempo que transcurre (curva concentración-tiempo).

Los parámetros farmacocinéticos más relevantes son la concentración máxima o pico ($C_{máx}$), la vida media del antimicrobiano en el plasma ($T_{1/2}$) y el área bajo la curva (AUC, del inglés *area under curve*), que da cuenta de la exposición acumulativa del agente patógeno al antimicrobiano. La vida media es el tiempo que tarda el medicamento en llegar al 50% de su concentración plasmática a partir de su $C_{máx}$.

Absorción

La vía intravenosa es la ruta más rápida para que el antimicrobiano alcance altos niveles de concentración plasmática casi inmediatamente, lo cual es de gran importancia en los pacientes con sepsis grave. Otras rutas, como la intramuscular y la oral, son menos rápidas y pueden verse influenciadas por alteraciones



fisiológicas del paciente, tal como la hipotensión arterial.

Trastornos gastrointestinales, como diarrea, íleo, isquemia o cambios en el pH gástrico, dificultarán la absorción. La presencia de alimentos dificulta la absorción de los macrólidos y los antiácidos disminuyen –por quelación– la absorción de tetraciclinas y fluoroquinolonas. Antibióticos como doxiciclina, metronidazol, trimetoprima-sulfametoxazol y fluoroquinolonas (en especial, levofloxacino) tienen muy buena absorción oral y alta biodisponibilidad, posiblemente en virtud de la difusión facilitada o el transporte activo a través del epitelio gastrointestinal, de manera que un alto porcentaje de fármaco activo alcanza el torrente sanguíneo y llega a la concentración necesaria para su acción antimicrobiana.

La administración tópica (mucocutánea, ocular) de diversos antibióticos (neomicina, bacitracina, polimixina B, mupirocina, ácido fusídico, eritromicina, cloranfenicol, clindamicina, ciprofloxacino) busca una acción antibiótica local, tienen escasa absorción sistémica y presentan una cinética errática y variable; sin embargo, aún en mínimas concentraciones pueden provocar reacciones de hipersensibilidad y resistencia bacteriana. Algo similar ocurre con los antifúngicos tópicos (nistatina, imidazólicos, ciclopirox). Fluconazol y voriconazol tienen buena absorción gastrointestinal que no disminuye aún con pH gástrico alcalino y alcanzan una biodisponibilidad oral > 90%, en tanto que la absorción de posaconazol es irregular y depende de su ingestión con alimentos, con una biodisponibilidad menor (45%-60%).

Distribución y penetración tisular

Luego de su absorción, el antibiótico se distribuye a los distintos compartimentos del cuerpo. Un determinante importante de su concentración es el volumen a través del cual se distribuye, es decir, el grado en que se diluye por los diferentes fluidos corporales (intravasculares, intersticial, y intracelular). En los pacientes obesos o en aquellos con alto volumen de fluido (cirrosis, insuficiencia cardíaca congestiva, hipoalbuminemia, embarazo), el volumen de distribución para una droga puede ser mayor de lo esperado, y el nivel sérico correspondientemente baja. En la sepsis y la neutropenia febril, aumenta el volumen de distribución y disminuye la vida media. Las concentraciones plasmáticas y tisulares no siempre se correlacionan linealmente.

Los antibacterianos con menor unión a las proteínas, como los aminoglucósidos y las quinolonas, tienen generalmente una correlación plasma/tejido mayor que los betalactámicos que se caracterizan por una elevada unión a las proteínas plasmáticas. En la meningitis bacteriana se facilita transitoriamente la penetración del antimicrobiano al aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

En general, la penetración a tejidos es relevante en infecciones que afectan órganos con baja penetración del antibacteriano, como son el sistema nervioso central, ojos, huesos, próstata, páncreas y pulmón. En estas áreas, la capacidad del agente antimicrobiano para moverse del espacio vascular hacia el espacio extravascular depende de su buena liposolubilidad para poder difundir a través de las células endoteliales, una propiedad que poseen antibióticos como cloranfenicol, metronidazol y rifampicina, los cuales penetran mejor que los agentes que son más hidrosolubles, como los betalactámicos, aminoglucósidos y los glicopéptidos. Una vez que el antimicrobiano llega al foco infeccioso, surgen factores locales que pueden alterar su eficacia. Por ejemplo, aminoglucósidos y macrólidos disminuyen su actividad en un medio con pH ácido, tal como ocurre en un absceso. Los aminoglucósidos son también menos activos contra las bacterias facultativas en un ambiente anaeróbico, debido a que su penetración celular depende de una reacción dependiente de oxígeno. Además, las densas poblaciones bacterianas que hay en las lesiones purulentas (absceso, empiema), tienden a crecer lentamente, y los antibióticos que son activos contra las células en división, como los betalactámicos, pueden ser menos eficaces en ese tipo de escenario. En las infecciones que se producen a nivel intracelular, tales como las causadas por *Salmonella spp.*, *Listeria spp.*, *Chlamydia spp.*, micobacterias y micoplasma; se requiere que el antimicrobiano pueda difundir entre las células; al respecto algunos agentes, como la clindamicina, los macrólidos y la linezolid, pueden ser transportados activamente hacia el interior de las células; sin embargo, factores intracelulares, como el pH y su actividad enzimática, pueden afectar la actividad antimicrobiana del fármaco. La azitromicina (macrólido de subclase azálida), a diferencia de otros macrólidos, tiene la particularidad de tener una amplia distribución en todo el cuerpo con un volumen de distribución > 30 L/kg y alcanzar una concentración tisular mucho más alta que la sérica.

Los antifúngicos azoles se ligan a las proteínas plasmáticas en fome variable; mientras que itraconazol y posaconazol se ligan más de 95 %, fluconazol y voriconazol lo hacen en porcentajes mucho más bajos. Todos los azoles tienen una alta liposolubilidad que les permite alcanzar una alta concentración tisular y difunden fácilmente en el líquido cefalorraquídeo, esputo y saliva.

De otro lado, la anfotericina B se une en más de 90% a las proteínas plasmáticas y, aproximadamente dos tercios de su concentración en plasma se detecta en fluidos de la pleura inflamada, peritoneo, membrana sinovial y humor acuoso, pero es escasa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (<2,5 % de su concentración sérica). La anfotericina B en forma liposomal penetra mejor la pared celular del hongo susceptible.

Las equinocandinas se unen en más de 90 % a las proteínas plasmáticas; tienen buena distribución tisular en el riñón, bazo e hígado, con penetración escasa en el LCR (<5 %) y nula en el humor vítreo. La anidulafungina y la micafungina tienen farmacocinética lineal, en cambio, caspofungina tiene una farmacocinética no lineal (aumenta su acumulación conforme aumenta la dosis); no se alteran en pacientes con insuficiencia renal o diálisis por lo cual no deben ser corregida, ni se modifican con la edad. La bifungina posee una vida media larga que permite administrarlo una vez por semana.

Metabolismo y eliminación

El metabolismo y la eliminación se inician tan pronto como se administra un medicamento. La velocidad de eliminación se expresa en términos de la vida media sérica de la droga.

La mayoría de los agentes antimicrobianos, incluyendo betalactámicos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, vancomicina, y sulfonamidas, se excretan por los riñones, ya sea por filtración glomerular, secreción tubular, o ambos, por lo cual, dicha eliminación puede reducirse significativamente en casos de insuficiencia renal, generando concentraciones plasmáticas más elevadas, hecho que, en caso de los antibacterianos con margen terapéutico estrecho, como los aminoglucósidos o la vancomicina, puede ocasionar eventos adversos por toxicidad.

Solo la fracción del antibiótico no ligada a la proteína plasmática se excreta por la orina, por lo cual un alto

grado de unión a las proteínas puede prolongar la vida media sérica del antibiótico. La dosificación de los antimicrobianos de eliminación renal, debe ajustarse en forma proporcional a la función renal del paciente. Advertencia que cobra mayor importancia en presencia de factores de riesgo renal, como edad senil, deshidratación, diabetes *mellitus*, enfermedad renal, o uso concomitante de drogas potencialmente nefrotóxicas, como los AINE o sustancias de contraste.

La probenecida bloquea el transporte activo de la eliminación renal y puede prolongar la vida media del antibiótico. La cilastatina impide el metabolismo renal del imipenem y su mayor eliminación.

Los macrólidos, las lincosamidas, la rifampicina, la isoniacida, la pirazinamida y la cefoperazona se metabolizan y excretan principalmente por el hígado. De ahí que deben administrarse con precaución en pacientes con trastornos hepáticos. La azitromicina tiene una vida media de eliminación en un rango de 40 a 85 horas que permite administrarlo una vez al día y por corto tiempo. Los antibacterianos que tienen eliminación mixta, como cloxacilina y ceftriaxona, en general no requieren ajuste de dosis frente a la falla de un órgano excretor, por un aumento compensatorio de la depuración por el otro órgano.

Los triazoles (fluconazol, voriconazol, posaconazol) tienen metabolismo hepático y solo una fracción se elimina en forma inalterada por la orina. La farmacocinética no lineal de los azoles se caracteriza por un aumento de las concentraciones conforme progresa el tratamiento. Tienen su expresión en el aumento de la vida media de eliminación, como consecuencia de la reducción del aclaramiento que tiene su origen en la inhibición de la actividad de las enzimas que metabolizan al fármaco. Por consiguiente, los efectos beneficiosos y adversos que dependen directamente de las concentraciones que alcanzan los fármacos, pueden ser más evidentes en el tiempo.

La anfotericina B se excreta muy lentamente (semanas o meses) por el riñón y su excreción urinaria acumulada de un período de siete días, equivale a aproximadamente al 40 % de la cantidad de fármaco administrado. No se conoce las vías de su metabolismo.

La caspofungina y la micafungina se metabolizan en el hígado y se eliminan por vías renal y fecal, En cambio, la anidulafungina tiene degradación química espontánea en la sangre y se elimina por la bilis.



FARMACODINAMIA

La farmacodinamia describe los efectos del antimicrobiano sobre el huésped y los microorganismos, y permite entender la compleja interrelación que se establece entre el perfil farmacocinético del antimicrobiano y la susceptibilidad del microorganismo.

Para que un antimicrobiano sea efectivo, debe lograr concentraciones séricas durante un tiempo determinado (curva concentración-tiempo) que se determinan en función a la mínima concentración requerida para inhibir el crecimiento bacteriano (concentración inhibitoria mínima: CIM) y en función a la concentración bactericida mínima (CBM) que es la concentración que determina la muerte de la bacteria. En términos generales, para que sea efectivo, debe lograr concentraciones séricas superiores a la CIM y a la CMB. Dicho de otra manera, para que una bacteria se considere susceptible tiene que tener una CIM alcanzable y superable por el antimicrobiano. De este modo, los parámetros farmacocinéticos son expresados en función de la CIM: $C_{m\acute{a}x}/CIM$, AUC/CIM o T/CIM (tiempo sobre la CIM). Estos índices tienen importantes consecuencias para las estrategias de una óptima dosificación y se correlacionan con el resultado clínico en humanos y en experimentos con modelos animales.

El mecanismo de acción de cada familia de antimicrobianos determina una cinética bactericida específica. Los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas y el metronidazol exhiben una actividad bactericida concentración-dependiente, y los índices $C_{m\acute{a}x}/CIM$ y AUC/CIM son los parámetros que mejor se correlacionan con la eficacia. Es decir, su acción bactericida es más rápida con una $C_{m\acute{a}x}$ más alta, especialmente frente a inoculos bacterianos altos; así, el pico obtenido y secundariamente el AUC, tienen relación directa con el éxito clínico. Estos antibióticos también exhiben un efecto antibiótico prolongado aún después de tener un nivel sérico por debajo de la CIM requerida para una bacteria en particular, un fenómeno conocido como efecto posantibiótico. El objetivo farmacodinámico de este tipo de antibióticos es lograr altos niveles de $C_{m\acute{a}x}/CIM$ o de AUC/CIM , por lo cual se recomienda administrarlos en dosis altas y espaciadas, como el caso de los aminoglucósidos que solo necesitan aplicarse una sola vez al día. De otro lado, los betalactámicos, los macrólidos, las lincosamidas y la linezolida muestran más bien un efecto bactericida tiempo-dependiente, por lo cual, el índice tiempo sobre la CIM (T/CIM) es el parámetro más importante de eficacia. Es decir, la

actividad bactericida es máxima con una $C_{m\acute{a}x}$ cuatro veces sobre la CIM y no aumenta con concentraciones mayores, con lo que la máxima eficacia se asocia a la obtención de tiempos prolongados de concentración del antibacteriano cuatro veces sobre la CIM. En cambio, el índice AUC/CIM , se correlaciona mejor con la eficacia de la azitromicina, las tetraciclinas y los glicopéptidos.

En el caso de los antifúngicos azoles, se ha observado que la relación AUC/CIM es el parámetro que mejor predice su eficacia. Los estudios realizados señalan que el valor óptimo del AUC/CIM se sitúa en una relación aproximada de 20 a 1. Los hongos sensibles al fluconazol y al voriconazol requieren CIM menor de 6 mg/mL y menor de 1 mg/mL, respectivamente. Las equinocandinas tienen un efecto fungicida dependiente de concentración, con un prolongado efecto posantibiótico; por tanto, se considera que los mejores parámetros farmacológicos para evaluar efectividad son los índices $C_{m\acute{a}x}/CIM$ y AUC/CIM .

Se ha encontrado un incremento estadísticamente significativo de riesgo de mortalidad relacionado al retraso del inicio de la terapia antibiótica. La hora de la iniciación de la terapia antibiótica apropiada es un fuerte predictor de supervivencia. Si un régimen antibiótico eficaz se administra dentro de la primera hora de realizado el diagnóstico de sepsis grave o choque, la tasa de supervivencia es casi del 80%; la misma que se reducirá en promedio 7,6% por cada hora de retraso en las próximas seis horas. Por tanto, la administración temprana de una adecuada terapia antimicrobiana, principalmente en los casos de sepsis grave, ofrece un significativo impacto en la supervivencia del paciente.

Cuando no se administra el antimicrobiano en la dosis adecuada, los agentes patógenos quedan expuestos a concentraciones subinhibitorias con el consiguiente riesgo de desarrollar resistencia y falla terapéutica a pesar de presentar buena sensibilidad *in vitro*.

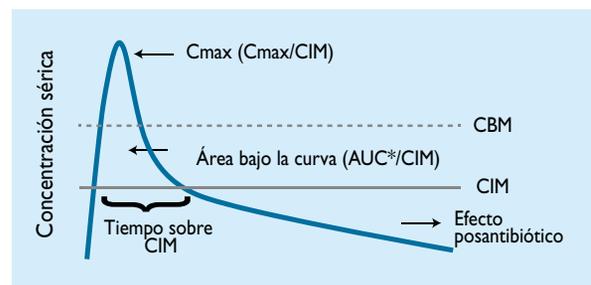


Figura 2. Farmacodinamia: farmacocinética versus concentración inhibitoria mínima (CIM).

ANTIBIÓTICOS: MECANISMO DE ACCIÓN Y ESPECTRO ANTIBACTERIANO

Se presenta a continuación una clasificación de los antibióticos según su mecanismo de acción y el espectro antibacteriano correspondiente.

ANTIBIÓTICOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR BACTERIANA

Glucopéptidos

(vancomicina, teicoplanina)

Inhiben la síntesis y el ensamblado de la segunda –de las tres– etapas de la síntesis del peptidoglucano mediante la formación de un complejo con el precursor D-alanil-D-alanina. La vancomicina, además, altera la permeabilidad de la membrana citoplasmática y altera la síntesis del ARN.

Los glucopéptidos actúan sobre las bacterias grampositivas, en particular sobre *S. aureus* meticilino-resistente (MR).

NUEVOS LIPOGLUCOPÉPTIDOS

(dalbavancina, oritavancina, telavancina)

Son derivados semisintéticos de la teicoplanina, la cloroeremomicina y la vancomicina, en orden respectivo. Todos ellos se unen con el extremo terminal de las cadenas de peptidoglucanos y provocan inestabilidad de la pared celular con muerte bacteriana por agresión osmótica. Los tres poseen cadenas laterales lipídicas que permiten la unión de la molécula del antibiótico con la membrana celular, con mayor concentración en el sitio de acción.

Todos los lipoglucopéptidos tienen alta actividad sobre *S. aureus* meticilinosensible (MS) y MR. La oritavancina, además, tiene actividad sobre *S. aureus* vancomicina-resistente (VR) y enterococo VR. La telavancina también tiene actividad sobre *S. aureus* linezolidarresistente.

La telavancina y la dalbavancina, entre todos los glucopéptidos, son lo que ofrecen la más alta actividad contra *Clostridium spp.*

Betalactámicos

(penicilinas, aminopenicilinas, cefalosporinas, monobactams, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, carbapenems)

En la tercera etapa de la síntesis de la pared celular, las cadenas de peptidoglucano, una vez fuera de la célula, quedan entrelazadas transversalmente y dan lugar a la formación de un polímero tridimensional, esta etapa,

también conocida como reacción de transpeptidación, es inhibida por los antibióticos betalactámicos.

Aunque las penicilinas son fármacos bactericidas, los mecanismos varían para las diferentes especies. En los casos del neumococo y *E. coli*, la lisis bacteriana resulta de la desregulación del sistema enzimático autolítico (es decir, hidrolasas del peptidoglucano). La penicilina también puede mejorar directamente la actividad autolítica, y, en el caso del estreptococo, induce la hidrólisis de ARN celular. El espectro antibacteriano depende del subgrupo correspondiente.

PENICILINAS NATURALES

(penicilinas G y V)

Actúan sobre los cocos grampositivos (estreptococo, enterococo, estafilococo penicilinas negativo), algunos gramnegativos (meningococo, gonococo) y especies anaerobias (peptoestreptococos, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *B. no fragilis*).

PENICILINAS ANTIESTAFILOCÓCICAS

(cloxacilina, dicloxacilina, oxacilina, flucloxacilina, nafcilina)

Tienen gran actividad sobre los cocos grampositivos, particularmente sobre *S. aureus* productor de penicilinas o MS.

AMINOPENICILINAS

(ampicilina, amoxicilina)

Tienen el espectro antibacteriano de las penicilinas naturales, pero con mejor actividad contra el enterococo. Además, tienen el espectro ampliado sobre *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* y algunas enterobacterias como *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* y *E. coli*, con muy alta tasa de resistencia en la actualidad.

La adición del sulbactam a la ampicilina y del ácido clavulánico a la amoxicilina les permite una mayor estabilidad frente a las betalactamasas y, por tanto, una mayor actividad antibacteriana frente a las enterobacterias, gonococo, *Moraxella catarrhalis* y anaerobios, incluido *B. fragilis*.

CEFALOSPORINAS

- Cefalosporinas de primera generación (cefalexina, cefradina, cefadroxil, cefazolina)

Activos contra cocos grampositivos, principalmente estreptococos y *S. aureus* MS, y sobre gramnegativos aerobios, como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus indol* negativos.



- Cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima, cefaclor, cefoxitina, cefprozil)

Espectro antibacteriano similar a las cefalosporinas de primera generación, pero además extienden su actividad sobre *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus* indol positivo, meningococo y gonococo. Particularmente, la cefoxitina tiene alta actividad sobre anaerobios, incluido *B. fragilis*.

- Cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima, cefoperazona, cefixima, moxalactam, cefdinir, cefditoren, cefpodoxima, ceftibuten)

Amplia actividad sobre agentes gramnegativos, como *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, meningococo y gonococo. La ceftazidima y la cefoperazona poseen mayor actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa*.

Todas tienen similar acción sobre los agentes grampositivos que cubren las cefalosporinas de primera y segunda generación, pero menor acción sobre los anaerobios, comparado a la cefoxitina.

La asociación del avibactam (inhibidor de betalactamasa) a la ceftazidima, le confiere actividad sobre *P. aeruginosa* resistente, *Acinetobacter spp.* y enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

- Cefalosporinas de cuarta generación (cefepima, cefpirona)

Poseen amplia cobertura sobre agentes grampositivos y gramnegativos, incluidos *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.* y *Citrobacter spp.*

- Cefalosporinas de quinta generación (ceftarolina, ceftobiprola, ceftolozana)

Tienen la particularidad de ser las primeras cefalosporinas con actividad contra *S. aureus* MR y *S. aureus* VR. También actúan sobre neumococo penicilinorresistente *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, y enterobacterias sin BLEE. La ceftarolina es activa contra *Enterococcus faecalis*, incluidas cepas VR. Ninguna de las dos tiene actividad sobre *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.* ni sobre bacterias anaerobias.

La asociación de ceftolozana con tazobactam le confiere actividad contra las enterobacterias con BLEE y *P. aeruginosa* resistente.

MONOBACTAMS (aztreonam)

Activo contra bacterias gramnegativas (*H. influenzae*, enterobacterias), incluida *P. aeruginosa*. No tiene actividad sobre grampositivos ni agentes anaerobios.

CARBOXIPENICILINAS Y UREIDOPENICILINAS (ticarcilina, piperacilina)

Poseen el mismo espectro antibacteriano que las aminopenicilinas, pero con mayor actividad sobre *Klebsiella spp.* y, particularmente, sobre anaerobios (incluso *B. fragilis*) y sobre *P. aeruginosa*. La adición del tazobactam a la piperacilina y del ácido clavulánico a la ticarcilina confiere mayor estabilidad frente a las betalactamasas, por lo que ganan mayor actividad antibacteriana sobre enterobacterias, *P. aeruginosa* y anaerobios.

CARBAPENEMS

(imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem)

Poseen un amplio espectro antibacteriano. Son activos contra los grampositivos (excepto *S. aureus* MR); gramnegativos, incluidas las enterobacterias con BLEE, y agentes anaerobios, incluido *B. fragilis*. Excepto ertapenem, los carbapenems tienen alta actividad sobre *P. aeruginosa*.

La asociación del meropenem al inhibidor de betalactamasa vaborbactam le confiere una actividad adicional sobre las bacterias productoras de carbapenemasa, como *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC). Así mismo, la adición de relebactam, otro inhibidor de betalactamasa, al imipenem le confiere alta actividad contra bacterias tipo KPC y *P. aeruginosa* resistente, particularmente tipos AmpC y OprD mutantes.

Los carbapenems no son útiles sobre *Acinetobacter baumannii* resistente.

Fosfonopéptidos

(fosfomicina)

Actúan inhibiendo la piruviltransferasa, enzima que interviene en la formación de uno de los precursores del peptidoglucano de la pared bacteriana. La fosfomicina es un antibiótico de amplio espectro pero con una actividad intrínseca *in vitro* moderada.

Es activa frente a cocos grampositivos como *S. aureus* y *S. epidermidis*, incluidas algunas cepas MR, pero es poco activa contra neumococo y otros estreptococos. Entre los bacilos gramnegativos aerobios, es activo frente a *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia*

pestis, *Vibrio spp.* y *Aeromonas spp.* Su actividad es variable, por la aparición de resistencias, frente a especies de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia* y *P. aeruginosa*.

También tiene actividad sobre algunos anaerobios, excepto sobre *Bacteroides spp.*

Bacitracina

Bloquea y altera el transportador lipídico de los precursores de la síntesis de los peptidoglucanos generando lisis bacteriana. Es activa frente a bacterias grampositivas como estafilococos, estreptococos, cocos anaerobios, *Clostridium spp.* y *Corynebacterium spp.* Algunas especies de gramnegativos, como gonococo, meningococo y fusobacterias son también sensibles a la bacitracina.

Antituberculosos

(isoniazida, etambutol, pirazinamida)

ISONIACIDA

El gen *inhA* es el blanco primario de este fármaco; inhibe así la síntesis del ácido micólico de la pared celular mediante vías dependientes de oxígeno, como la reacción de la catalasa-peroxidasa.

La isoniazida es bacteriostática frente a *M. tuberculosis* en reposo y actúa como bactericida contra los microorganismos que se multiplican tanto fuera como dentro de las células.

ETAMBTOL

Posee acción bacteriostática contra las micobacterias que proliferan rápidamente. Su principal mecanismo de acción parece ser la inhibición de las arabinosiltransferasas que intervienen en la polimerización de la arabinosa para formar los arabinogalactanos de la pared celular.

PIRAZINAMIDA

Posee acción bacteriostática o bactericida sobre el *M. tuberculosis* según su nivel de concentración. Su mayor efecto es cuando el bacilo crece lentamente. No se conoce con exactitud su mecanismo de acción. Las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* excretan la enzima, pirazinamidasa que convierte la pirazinamida en ácido pirazinoico. Es posible que este metabolito sea, al menos parcialmente, el responsable de la actividad de la pirazinamida.

Ver: rifampicina, estreptomina, kanamicina.

ANTIBIÓTICOS QUE ALTERAN LA MEMBRANA Y LA PERMEABILIDAD CELULAR

La membrana citoplasmática es fundamental para la regulación intracelular de la bacteria.

Polimixina B y polimixina E

(colistina)

Actúan como detergentes o tensioactivos catiónicos. Tiene afinidad especial por los receptores de polifosfatos situados en la membrana celular y poder unirse a sus lipopolisacáridos y fosfolípidos. Aumentan la permeabilidad celular con lo cual se logra el escape hacia el exterior de diversos componentes intracelulares, con la consiguiente muerte de la bacteria.

Las polimixinas tienen actividad bactericida sobre gramnegativos como enterobacterias y *P. aeruginosa*, incluso resistentes a otros antibióticos. Solo la colistina es para uso sistémico.

Lipopéptidos

(daptomicina)

Actúa en la membrana citoplasmática sin ingresar a la célula; ocasiona una rápida despolarización de la membrana con alteración del potencial eléctrico y salida de iones potasio al exterior. Es activo contra cocos grampositivos, como estafilococo, estreptococo y enterococo, incluidos *S. aureus* MR y enterococo VR. También tienen acción *in vitro* contra *Listeria spp.* y *Corynebacterium spp.*

Péptidos antimicrobianos

(protegrina, pexiganano)

Péptidos con alta afinidad por las componentes lipopolisacáridos de la membrana bacteriana para ocasionar seria disrupción y grave alteración en la permeabilidad. Ambos están disponibles para uso tópico.

PROTEGRINA

Péptido catiónico rico en cistina, presenta gran actividad bactericida sobre grampositivos y gramnegativos, incluidos *S. aureus* MR, *E. faecalis* VR y *Enterococcus faecium*.

PEXIGANANO

Péptido extraído de la magainina, un producto de la piel de la rana africana (*Xenopus laevis*). Presenta un amplio rango de actividad contra estafilococos, estreptococos, *E. faecium*, *Corynebacterium spp.*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *S. maltophilia* y *Bacteroides spp.*, *Peptoestreptococcus* y algunas *Enterobacteriaceae*.



ANTIBIÓTICOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS PROTEICA

Inhiben la síntesis proteica bacteriana al inhibir la traducción y transcripción del material genético a nivel ribosomal. El ribosoma bacteriano consta de dos subunidades denominadas 50S y 30S; el antibiótico se une a los ribosomas y bloquea la acción del ARN mensajero (Tabla 1). Por lo general, tienen efecto bacteriostático, pero también pueden ser bactericidas, según la concentración, el tipo de bacteria y la sensibilidad.

Macrólidos

(eritromicina, claritromicina, roxitromicina)

Actúan sobre cocos grampositivos comunes (*S. aureus*, estreptococo, neumococo), gramnegativos del tipo *H. influenzae*, *S. typhi* y gonococo. Además, alta actividad sobre agentes como *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Bordetella pertussis*, *C. diphtherae*, *Legionella spp.*, micobacterias atípicas (*M. avium-complex*, *M. kansasii*, *M. marinum*), *Borrelia burgdoferi*, *H. ducreyi*, *C. granulomatis*, *T. pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Bartonella henselae*, *H. pylori* (en especial, claritromicina). También muestran actividad sobre rickettsias, *Cryptosporidium* y *Toxoplasma gondii*.

Azálidas (azitromicina)

Subclase de macrólido de alta y sostenida concentración tisular de buena actividad sobre agentes como *H. influenzae*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, entre otros.

Tabla 1. Antibióticos que inhiben la síntesis proteica

- Antibióticos que inhiben al ribosoma 50S por bloqueo del proceso de translocación del peptidil-ARN
 - Macrólidos (eritromicina, claritromicina, roxitromicina)
 - Azálidas (azitromicina)
 - Cetólidos (telitromicina, cetromicina)
 - Fluorocetólidos (solitromicina)
 - Lincosamidas (lincomicina, clindamicina)
 - Oxazolidinonas (linezolida, torezolida, radezolida)
 - Anfenicoles (cloranfenicol, tianfenicol)
 - Estreptograminas (quinupristina-dalfopristina, flopristina-linopristina)
- Antibióticos que inhiben al ribosoma 30S
 - Aminoglucósidos (amikacina, gentamicina, tobramicina, neomicina, plazomicina, estreptomina y kanamicina)
 - Aminociclitol (espectinomicina)
 - Tetraciclinas (tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina, eravaciclina)
 - Gliciliclinas (tegiticiclina)
- Otros inhibidores de la síntesis proteica
 - Mupirocina
 - Ácido fusídico

CETÓLIDOS (telitromicina, cetromicina)

Derivados de los macrólidos que presentan mayor afinidad ribosomal. Presentan mejor actividad contra el neumococo, incluso penicilinoresistente. Además buena actividad sobre bacilos gramnegativos como *H. influenzae* y *M. catarrhalis* y sobre los patógenos atípicos *Legionella spp.*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma pneumoniae*. Se les describe actividad *in vitro* sobre algunos anaerobios, *Mycobacterium spp.* y *Toxoplasma gondii*. La cetromicina actúa, además, sobre el neumococo lincomicinoresistente y tiene alta estabilidad en el medio ácido.

FLUOROCETÓLIDOS (solitromicina)

La solitromicina es el primer miembro de este subgrupo que presenta alta actividad sobre los grampositivos macrolidoresistentes, *H. influenzae*, *Chlamydia spp.* y *Mycoplasma spp.*

Lincosamidas

(lincomicina, clindamicina)

Actividad sobre cocos grampositivos, como *S. aureus*, *S. epidermidis*, estreptococos y neumococos. Alta actividad sobre anaerobios (*Bacteroides spp.*, *Peptococcus*, *Clostridium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Actinomyces spp.* y *P. acnes*). Sin actividad sobre los gramnegativos aerobios.

Oxazolidinonas

(linezolida, torezolida, radezolida)

Se fijan a la subunidad ribosómica 50S, en el centro peptidiltransferasa dentro del ARN ribosómico 23S, distorsionan así el punto de unión del formilmetionil-ARNt y evitan la formación del complejo de iniciación. Tienen gran actividad sobre cepas multiresistentes de *S. aureus* y *Enterococcus spp.* No tienen actividad sobre los gramnegativos.

La radezolida, además, ha mostrado actividad sobre *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.* y *M. tuberculosis*.

Anfenicoles

(cloranfenicol, tianfenicol)

Antibióticos de amplio espectro con actividad sobre agentes como neumococo, meningococo, *H. influenzae*, *Salmonella spp.*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Vibrio cholerae*, rickettsias, *Chlamydomphila psittaci*, *Bacillus anthracis*, *Brucella spp.*

Estreptograminas

(quinupristina-dalfopristin, flopristina-linopristina)

También llamadas sinerginas, ambas asociaciones actúan sinérgicamente de forma bactericida, bloqueando

la acción de la peptidiltransferasa en diferentes puntos. Tienen actividad fundamentalmente frente a bacterias grampositivas (excepto *E. faecalis*); *Moraxella spp.*, *Neisseria spp.*, *Mycoplasma spp.*, *L. pneumophila* y algunos anaerobios como *Prevotella* y *Porphyromonas spp.* La asociación flopristina-linopristina, además, tiene actividad sobre *S. aureus* MR, enterococo VR y *H. influenzae*.

Aminoglucósidos

Además de actuar sobre el ribosoma 30S, los aminoglucósidos desplazan los iones de magnesio y calcio que se enlazan a las moléculas de lipopolisacáridos adyacentes. Este proceso desestructura la membrana externa y permite al paso de los aminoglucósidos al interior de la bacteria.

- Amikacina, gentamicina, tobramicina, neomicina, plazomicina

Activos principalmente contra bacterias gramnegativas, como enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*) y *P. aeruginosa*. También tienen alguna actividad sobre cocos grampositivos comunes, como *S. aureus* y *Streptococcus pyogenes*, enterococo y neumococo.

La neomicina solo ofrece acción tópica contra gramnegativos, excepto *P. aeruginosa*, y sobre algunos grampositivos, como *S. aureus*, pero no contra el estreptococo; además, tiene un gran potencial para desarrollar resistencia.

La amikacina es poco susceptible a la inactivación enzimática.

La plazomicina, un derivado de la sisomicina, es resistente a las enzimas modificadoras de aminoglicósidos y tiene actividad contra *P. aeruginosa* resistente, enterobacterias carbapenemresistentes y *E. coli* y *Klebsiella spp.* tipo BLEE.

- Estreptomina y kanamicina

Ambas tienen actividad sobre enterobacterias, pero, sobre todo, se utilizan contra *M. tuberculosis* en terapia combinada con otros agentes antituberculosos.

La estreptomina tiene buena acción sobre *Brucella spp.*, asociada a otro agente como la doxiciclina.

Aminociclitol

(espectinomina)

Acción bacteriostática contra gramnegativos, pero menor en comparación a otros agentes. Su principal actividad es contra el gonococo, incluso el penicilinorresistente.

Tetraciclinas

(tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina, eravaciclina)

Son agentes de amplio espectro contra bacterias grampositivas y gramnegativas (alta actividad sobre gonococo), tanto aerobias, como anaerobias, y contra las espiroquetas (*Borrelia spp.*, *Treponema spp.*, *Leptospira spp.*). Además, son efectivos contra agentes intracelulares y microorganismos resistentes a los betalactámicos, como rickettsias, *Coxiella burnetti*, *M. pneumoniae*, *Brucella spp.*, *H. ducreyi*, *C. granulomatis*, *Vibrio cholerae*, *H. pylori*, *Pasteurella multocida*, *Yersinia pestis*, *F. tularensis* y *Propionibacterium acnes*.

La eravaciclina, una tetraciclina halogenada sintética, actúa sobre *S. aureus* MR, enterobacterias con BLEE y *A. baumannii* multidrogorresistente, pero no sobre *P. aeruginosa*.

Glicilciclina

(tegiciclina)

Compuestos sintéticos derivados de las tetraciclinas. La tegiciclina se une al ribosoma 30S con una afinidad cinco veces superior que la minociclina. Además, se fija a la membrana citoplasmática y alteran su permeabilidad.

Posee el amplio espectro de las tetraciclinas, pero es más potente contra bacterias con modificaciones ribosómicas resistentes a las mismas, como enterococos resistentes, *S. aureus* MR, neumococo multirresistente, anaerobios y diversas bacterias gramnegativas resistentes a otros antibióticos, como enterobacterias BLEE, *A. baumannii* y *S. maltophilia*. No tiene actividad sobre *P. aeruginosa*.

Mupirocina

Antibiótico para uso tópico, que inhibe competitivamente la enzima isoleucil-ARNt sintetasa, con lo cual el aminoácido isoleucina no puede incorporarse al péptido en formación y la síntesis de proteínas se interrumpe. La mupirocina es particularmente activa frente a cocos grampositivos, como *S. aureus* (incluso MR) y estreptococo beta hemolítico. Posee escasa o nula actividad frente a bacterias gramnegativas. No actúa sobre *P. acnes*.

Ácido fusídico

Antibiótico para uso tópico de estructura esteroide que se une al complejo causante de la translocación formado por el factor de elongación G, GDP y el ribosoma. Al unirse al complejo impide la liberación del factor de elongación G para una nueva translocación.

Tiene un espectro reducido sobre bacterias grampositivas como *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Clostridium spp.* y *Corynebacterium spp.*



ANTIBIÓTICOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

Comparten este mecanismo de acción las quinolonas, los nitroimidazólicos, las rifamicinas y los nitrofuranos.

Quinolonas

Inhiben la acción de las topoisomerasas II y IV (ADN girasas), responsables del control del enrollamiento y desenrollamiento del ADN bacteriano, con la consiguiente acción bactericida.

Pueden ser de espectro estrecho o de espectro ampliado.

QUINOLONAS DE ESPECTRO ESTRECHO

(ácido nalidíxico, ácido oxolinico, ácido pipemídico, cinoxacino)

Poseen actividad sobre algunas enterobacterias como *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* y *Enterobacter spp.*

QUINOLONAS DE ESPECTRO AMPLIADO O FLUOROQUINOLONAS

(enoxacino, norfloxacino, ofloxacino, pefloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino, nadifloxacino, delafloxacino, nemonoxacino, finafloxacino)

Las fluoroquinolonas son activas contra los bacilos y cocos gramnegativos sensibles, incluidas las enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Enterobacter*), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *P. aeruginosa*. El ciprofloxacino y el levofloxacino presentan la mayor actividad antipseudomonas. Las fluoroquinolonas también muestran actividad contra micobacterias, clamidias, micoplasmas, rickettsias, incluso *Plasmodium falciparum*, así como actividad contra cocos grampositivos comunes, como *S. aureus*, estreptococos, neumococo, incluso los neumococos penicilinoresistentes y macrolidoresistentes.

Nuevas fluoroquinolonas, como delafloxacino y nadifloxacino, tienen acción sobre *S. aureus* MR.

El finafloxacino tiene alta actividad sobre *H. pylori*, *Legionella spp.* y *Listeria spp.*

En general, las quinolonas no tienen acción significativa sobre los anaerobios; además, a la fecha son inefectivos contra una alta y creciente tasa de bacterias resistentes, sobre todo del grupo de los gramnegativos, tales como las enterobacterias con BLEE y *P. aeruginosa* resistente.

Nitroimidazoles

(metronidazol, secnidazol, tinidazol, ornidazol, nimorazol)

Son profármacos que se activan en el interior de las células sensibles reduciendo su grupo nitro por

la ferredoxina del microorganismo; forman así un compuesto reactivo que interfiere en el transporte de electrones y rompen el ADN.

Estos antimicrobianos tienen actividad antiprotozoaria contra *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Balantidium coli* y *Blastocystis hominis*. Los nitroimidazoles, en especial el metronidazol, tienen alta acción antibacteriana contra anaerobios, como *Clostridium spp.*, *B. fragilis* y *B. no-fragilis*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.* y *Eubacterium spp.*

Rifamicinas

(rifampicina, rifabutina, rifocina)

Ejercen su efecto antimicrobiano al inhibir la subunidad beta de la enzima ARN polimerasa ADN dependiente, mediante la unión a la subunidad beta, lo que impide la iniciación de la cadena polipeptídica.

La rifampicina es activa frente a diversas bacterias grampositivas (excepto *E. faecalis*) y en algunos casos sobre el *S. aureus* MR. También es activa sobre gramnegativos como gonococo, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Brucella spp.* y *Legionella spp.* Es muy activa frente a *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. leprae*.

La rifabutina tiene mayor actividad que la rifampicina frente a micobacterias atípicas, incluidas *M. avium-intracellulare* y *M. fortuitum*.

La rifocina es para uso tópico. También es activa contra grampositivos, micobacterias y moderada actividad sobre gramnegativos.

Nitrofuranos

(nitrofurantoina, furazolidona, nitrofurazona)

Al igual que los nitroimidazoles, estos compuestos se reducen en el citoplasma bacteriano para generar derivados tóxicos que dañan el ADN por un mecanismo no bien conocido. También parece que interfieren con la síntesis proteica bacteriana al unirse a la subunidad 30S del ribosoma, con lo que bloquean el reconocimiento del codón-anticodón.

Presentan actividad contra bacilos gramnegativos como *E. coli* y *Klebsiella spp.*, con excepción de *Proteus spp.*, *P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. También presentan actividad frente a cocos grampositivos como *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae* y *S. pneumoniae*.

La furazolidona, además, tiene actividad sobre *H. pylori* y *G. lamblia*. La nitrofurazona, de utilidad tópica, tiene alta actividad contra *S. aureus*, incluso MR.

ANTIBIÓTICOS QUE BLOQUEAN LA SÍNTESIS DE FACTORES METABÓLICOS

Los folatos son esenciales para obtener determinados elementos vitales como los aminoácidos o las bases purínicas y pirimidínicas de los nucleótidos. También se les denomina quimioterápicos de actividad antimicrobiana.

Sulfamidas

(sulfametoxazol, sulfisoxazol, sulfadiazina, sulfacetamida)

Son análogos del ácido para-aminobenzoico, y por tanto, compiten por la enzima dihidropteroato-sintetasa, impidiendo así la formación de ácido dihidropteroico, precursor del ácido fólico.

Tienen actividad antibacteriana contra *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, *Nocardia*, *Actinomyces spp.*, *Calymmatobacterium granulomatis* y *C. trachomatis*. La sulfadiazina de plata, para uso tópico, tiene un amplio rango de acción sobre bacterias grampositivas y gramnegativas, incluidos *S. aureus* MR y *P. aeruginosa*.

Diaminopirimidinas

(trimetoprima, pirimetamina, iclaprima)

Compiten por la enzima dihidrofolato-reductasa que cataliza la conversión de ácido dihidrofólico en ácido tetrahidrofólico.

La trimetoprima tiene moderada acción bacteriana contra grampositivos y algunos gramnegativos, como *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.* y *Shigella spp.*, con alto nivel de resistencia en la actualidad. Iclaprima es un nuevo agente con alta actividad los cocos grampositivos, incluidos *S. aureus* MR y VR, *Enterococcus spp.* y estreptococo beta-hemolítico.

Combinación de una sulfamida con una diaminopirimidina

- **COTRIMOXAZOL**

(combinación trimetoprima-sulfametoxazol)

Actúa en dos etapas de la síntesis de ácido folínico, pudiendo llegar a tener efecto bactericida por la sinergia entre sus dos componentes.

Tiene actividad sobre grampositivos como *S. aureus*, neumococo, *L. monocytogenes* y *B. anthracis*; y

sobre gramnegativos, como meningococo, gonococo, *H. influenzae*, *Brucella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* También es activo sobre *C. trachomatis* y *Pneumocystis jirovecii*.

- **COMBINACIÓN PIRIMETAMINA-SULFADIAZINA**

Es activa contra *Toxoplasma gondii*.

- **COMBINACIÓN PIRIMETAMINA-SULFADOXINA**

Es activa contra *P. falciparum*.

Ácido aminosalicílico

Similar a las sulfonamidas, es un inhibidor competitivo de la sintetasa de dihidropteroato, un precursor inmediato del ácido fólico.

El ácido aminosalicílico tiene acción bacteriostática sobre *M. tuberculosis*.

ANTIFÚNGICOS: MECANISMO DE ACCIÓN Y ESPECTRO ANTIMICROBIANO

ANTIFÚNGICOS QUE ACTÚAN SOBRE LA PARED DEL HONGO

La pared de las células micóticas está compuesta por proteínas y polisacáridos como glucano, manano y quitina, los cuales dan una estructura rígida a la célula y la protegen de los cambios osmóticos. La pared celular del hongo es fundamental en su viabilidad y patogenicidad. Sirve como cubierta protectora, provee morfología celular, facilita intercambio de iones, la filtración de proteínas y participa en metabolismo y catabolismo de nutrientes complejos.

Lipopéptidos

(papulacandinas, triterpenos glucosilados, equinocandinas)

Inhiben la síntesis de los glucanos a través de la inactivación de la enzima 1,3-beta-glucano sintetasa. La falta de glucanos en la pared celular la debilita, no soporta el estrés osmótico y muere.

EQUINOCANDINAS

(caspofungina, anidulafungina, micafungina, bifungina)

Son fungicidas para todas las especies de *Candida*, incluidas las resistentes a itraconazol y a fluconazol, como *C. glabrata*. Son fungistáticas frente a *Aspergillus spp.*, debido a que el β -(1,3)-d-glucano es solo incorporado en el crecimiento apical de ramas e hifas, por lo cual solo se lisan en fase activa de crecimiento. Las equinocandinas poseen una actividad limitada



contra otros hongos como *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Paracoccidioides brasiliensis*; y no son activas contra especies de *Cryptococcus*, *Fusarium* y cigomicetos.

ANTIFÚNGICOS QUE ACTÚAN SOBRE LA MEMBRANA CELULAR DEL HONGO

La membrana celular de los hongos desempeña una importante función en la división celular y en el metabolismo. En la estructura de esta membrana el esterol que predomina es el ergosterol, de ahí que una alteración en su síntesis generará un grave trastorno en el funcionamiento e integridad del hongo.

Alilaminas (terbinafina)

Impiden la biosíntesis del ergosterol mediante la inhibición específica y selectiva de la enzima escualeno epoxidasa en la membrana celular fúngica. Esto conlleva a una deficiencia de ergosterol y a la acumulación intracelular del escualeno, con lo que se interrumpe la función de la membrana fúngica.

Es fungicida contra dermatofitos, tales como *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Aspergillus spp.*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *H. capsulatum*, *Candida parapsilosis* y levaduras *Pityrosporum*. La terbinafina también ha mostrado actividad *in vitro* contra los protozoarios *Tripanosoma cruzi* y *Leishmania mexicana*.

Azoles (imidazólicos, triazoles)

Inhiben a la enzima citocromo P-450-3-A de la célula fúngica, a través de la inactivación de la enzima C-14-alfa-dimetilasa, con lo cual se interrumpe la síntesis del ergosterol en la membrana celular y su consiguiente deterioro.

IMIDAZÓLICOS

(ketoconazol, bifonazol, econazol, terconazol, miconazol, clotrimazol, isoconazol)

Espectro de acción: dermatofitos (*T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes*, *M. canis*, *E. floccosum*); levaduras (*Candida spp.*; *Pityrosporum ovale*); filamentosos (*Aspergillus spp.*) y dimórficos (*H. capsulatum*, *B. dermatitides*).

Además de la acción antifúngica, los agentes imidazólicos también tienen actividad sobre algunas bacterias grampositivas, como estafilococo y estreptococo, y

sobre *T. vaginalis*. Con excepción de ketoconazol, los imidazoles son de uso exclusivamente tópico.

TRIAZOLES

(fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ravuconazol)

El fluconazol es activo contra *C. albicans*, *Criptococcus neoformans*, *C. immitis*, *C. posadasii* y *Paracoccidioides brasiliensis*, pero con baja o nula actividad sobre *C. krusei*, *C. glabrata* y *Aspergillus spp.*

El itraconazol es más activo que fluconazol contra *Candida albicans*, *Candida no-albicans* (incluidas *Candida fluconazolresistente*) y *C. neoformans*. Además, también es activo contra *Aspergillus spp.*

El voriconazol, el posaconazol y el ravuconazol son activos contra *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *C. neoformans*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *E. floccosum*, *H. capsulatum* y *Coccidioides spp.*

Polienos

Se fijan en los esteroides de la membrana citoplasmática y alteran su permeabilidad por la formación de poros.

NISTATINA

Espectro restringido sobre *Candida albicans*. De uso tópico.

ANFOTERICINA B

Espectro antifúngico: *H. capsulatum*, *C. immitis*, *Candida spp.* (menor acción sobre *C. no-albicans*), *B. dermatitidis*, *Rhodotorula*, *C. neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* y *Aspergillus fumigatus*.

ANTIFÚNGICOS QUE ALTERAN LA SÍNTESIS DEL ADN

Pirimidinas

(flucitosina)

Antimetabolito que en la forma de 5-fluorouracilo, interrumpe la síntesis del ADN y de las proteínas. La flucitosina también puede ser convertido a ácido fluorodeoxiuridílico, que inhibe la enzimas timidilato sintasa y que también interrumpe la síntesis del ADN. Espectro antifúngico: *Candida spp.* y *C. neoformans*.

OTROS

Ciclopirox olamina

Tiene acción mixta. Altera la permeabilidad de la membrana, lo que impide el transporte celular de elementos esenciales para el hongo, y puede interferir con la síntesis de proteínas, ARN y ADN en las células fúngicas

en crecimiento. Espectro antifúngico: *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *E. floccosum*, *M. canis*, *C. albicans*, *Malassezia furfur*, *Pityrosporum orbiculare* y *P. ovale*.

Tolnaftato

No se conoce su mecanismo exacto. Puede distorsionar a las hifas y retrasar el desarrollo de los micelios. Activo contra los dermatofitos (*E. floccosum*, *Microsporum spp.*, y *Trichophyton spp.*). No es activo contra *Candida spp.*

Griseofulvina

Acción mixta: interfiere en la síntesis de las proteínas y los ácidos nucleicos de la pared celular de hongos en crecimiento activo. Actúa sobre dermatofitos *Microsporum spp.*, *Trichophyton spp.* y *Epidermophyton spp.* Ha generado alta resistencia fungal y ya es poco usado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdallah M, et al. Activity of eravacycline against Enterobacteriaceae and Acinetobacter baumannii, including multidrug-resistant isolates, from New York City. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:2426-27.
2. Award S, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocartil versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2014;59:51-61.
3. Becker D. *Antimicrobial Drugs.* Anesth Prog. 2013;60:111-123.
4. Beltrán C. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrob-anos: Utilidad práctica. *Rev Chil Infect.* 2004;21(Supl 1):S39-S44.
5. Calvo J, Martínez Martínez L. Antimicrobial mechanisms of action. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:44-52
6. Canut A, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate ceftaroline fosamil dosing regimens for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia and complicated skin and skin-structure infections in patients with normal and impaired renal function. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45:399-405.
7. Cuenca Estrella M. Antifungal agents in the treatment of systemic infections: Relevance of mechanism of action, activity profile and resistances. *Rev Esp Quimioter.* 2010;23(4):169-76.
8. Deresinsky S. Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data. *Clin Infect Dis.* 2007;45:S177-83.
9. Kimberly D, et al. Clinical efficacy of dalbavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12: 931-940.
10. Lapuebla A, et al. Activity of imipenem with relebactam against gram-negative pathogens from New York City. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5029-31
11. Lapuebla A, et al. Activity of meropenem combined with RPX7009, a novel - lactamase inhibitor, against gram-negative clinical isolates in New York City. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:4856-60.
12. Lodise T, Drusano GL. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Optimal Antimicrobial Therapy in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin.* 2011;27:1-18
13. Mansour H, et al. Cethromycin: a new ketolide antibiotic. *Ann Pharmacother.* 2013;47(3):368-79.
14. Marin M, Gudiol F. Beta-lactam antibiotics. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21(1):42-55.
15. Sader HS, et al. Ceftazidime-avibactam activity against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated in U.S. medical centers in 2012 and 2013. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:3656-9.
16. Sucher AJ, Chahine EB, Balcer HE. Echinocandins: the newest class of antifungals. *Ann Pharmacother* 2009;43:1647-57.
17. Trexler M, Kaye D. Principles of use of antibacterial agents. *Infect Dis Clin N Am.* 2004;18: 435-450.
18. Varley A, Sule J, Absalom A. Principles of antibiotic therapy. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain.* 2009;9(6):184-188.
19. Walky EA, et al. In vitro activity of plazomicin against 5,015 gram-negative and gram-positive clinical isolates obtained from patients in Canadian hospitals as part of the CANWARD Study, 2011-2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:2554-63.
20. Zhanel GG, et al. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs.* 2014;74(1):31-51.
21. Bases de datos recomendadas:
 - a. Drugs.com. Monograph for Professionals. URL disponible en: www.drugs.com
 - b. FDA Approved Drug Products (Drugs@FDA). URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>
22. The top 10 causes of death. Fact sheet N.º 310. Update May 2014. World Health Organization. URL disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>

CORRESPONDENCIA: Aland Bisso Andrade.
albian44@yahoo.es