

Descripción general de los principales grupos de fármacos antimicrobianos. Antibióticos.

Pablo Obando Pacheco^a, M.^a del Carmen Suárez-Arrabal^b, M.^a Jesús Esparza Olcina^c

^aPediatra. Hospital Nuestra Señora de la Merced. Osuna, Sevilla.

^bPediatra. Centro de Salud Sardinero [Servicio Cántabro de Salud]. Santander, Cantabria

^cPediatra. Centro de Salud Barcelona [Servicio Madrileño de Salud, Área 8]. Móstoles, Madrid.

Fecha de actualización: 20/10/2020
(V.2.0/2020)

Cita sugerida: Obando Pacheco P, Suárez-Arrabal MC, Esparza Olcina MJ. Descripción general de los principales grupos de fármacos antimicrobianos. Antibióticos. (v.3/2020). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 20/10/2020; consultado el dd/mm/aaaa]. Disponible en: <https://www.guia-abe.es>

Introducción / puntos clave

El propósito de este texto es ofrecer una visión general actualizada de los distintos grupos de antibióticos disponibles, con información esquemática sobre cuestiones como su estructura química, modo de acción, farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD); se excluyen los fármacos antivirales, antimicóticos y antiparasitarios.

**** Para ampliar información sobre farmacocinética y farmacodinamia, se puede visitar el documento de la Guía ABE [Generalidades sobre antibioticoterapia. Bases para un tratamiento empírico racional](#).

Principales grupos de antibióticos

1. Aminoglucósidos: estreptomina, neomicina, amikacina, kanamicina, tobramicina, gentamicina, capreomicina, paromomicina
2. Betalactámicos:
 - A. Penicilinas:
 - Bencilpenicilinas: bencilpenicilina (penicilina G); fenoximetilpenicilina (penicilina V).
 - Isoxazolilpenicilinas: cloxacilina
 - Aminopenicilinas: amoxicilina; ampicilina.
 - Ureidopenicilinas: piperacilina.
 - B. Cefalosporinas:
 - 1.^a generación: cefadroxilo, cefalexina, cefazolina sódica.
 - 2.^a generación: cefaclor, cefuroxima, cefonicida, cefoxitina, cefminox.

- 3.^a generación: cefixima, cefpodoxima proxetilo, cefditoreno pivoxilo, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona.
 - 4.^a generación: cefepima.
 - 5.^a generación: ceftarolina fosami, ceftobiprole medocaril, ceftolozano.
- C. Monobactámicos: aztreonam.
- D. Carbapenemes: imipenem, meropenem, ertapenem.
- E. Inhibidores de las beta-lactamasas (entre paréntesis el betalactámico al que se asocia):
(amoxicilina)/ácido clavulánico; (ampicilina)/sulbactam; (piperacilina)/tazobactam;
(ceftazidima)/avibactam; (ceftolozano)/tazobactam.

3. Anfenícoles: cloranfenicol.
4. Glucopéptidos: vancomicina, teicoplanina, dalvabancina.
5. Lincosamidas: clindamicina, lincomicina.
6. Macrólidos:

- Macrólidos de 14 átomos: eritromicina, claritromicina, roxitromicina.
- Macrólidos de 15 átomos: azitromicina.
- Macrólidos de 16 átomos: espiramicina acetil, josamicina, midecamicina diacetil.

7. Nitroimidazol: metronidazol, tinidazol.
8. Oxazolidinona: linezolid, tedizolid.
9. Quinolonas:

- 1.^a Generación: ácido nalidíxico
- 2.^a Generación: ciprofloxacino; norfloxacino; ofloxacino; ozenoxacino.
- 3.^a Generación: levofloxacino.
- 4.^a Generación: moxifloxacino; nadifloxacino.

10. Rifamicinas (ansamicinas): Rifabutina, rifampicina, rifaximina.
11. Sulfonamidas (entre paréntesis el antibiótico al que se asocian): (trimetoprima)-sulfametoxazol, conocido como cotrimoxazol; (trimetoprima)-sulfadiazina, conocido como cotrimacina; sulfacetamida; sulfadiazina argéntica.
12. Tetraciclinas:

- 1.^a Generación: tetraciclina clorhidrato.
- 2.^a Generación: doxiciclina, minociclina.
- 3.^a Generación: oxitetraciclina, tigeciclina.

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

Cambios más importantes respecto a la versión anterior: Se ha revisado la disponibilidad de fármacos en el mercado español, retirando del documento aquellos que ya no están comercializados y añadiendo nuevos antibióticos que sí están disponibles, como las cefalosporinas de 5.^a generación. Se han añadido tres nuevas familias de antibióticos: nitroimidazoles, oxazolidinonas y rifamicinas. Por último, se ha añadido información resumida relativa a farmacocinética y farmacodinámica en los principales grupos antibióticos.

1. Aminoglucósidos. Gentamicina; amikacina; estreptomina; neomicina; kanamicina; tobramicina; capreomicina; paromomicina.

| Características generales | | | | | |
|---|--|------------------------|---|-------------------------|------------------------------|
| Modo de acción | Se unen a los ribosomas bacterianos (fracción 30S), lo que ocasiona la producción de proteínas bacterianas defectuosas, o bien la inhibición total de la síntesis proteica de la bacteria. También alteran la permeabilidad de membrana externa (dependientes de oxígeno) | | | | |
| Estructura química | Son compuestos policatiónicos que contienen un aminociclitol con aminoazúcares cíclicos unidos por enlaces glicosídicos | | | | |
| Toxicidad | Ototoxicidad y nefrotoxicidad dosis-dependientes. Neurotóxicidad/bloqueo neuromuscular, especialmente susceptibles pacientes con miastenia, hipocalcemia o hipomagnesemia. Dosis altas espaciadas son menos tóxicas que dosis bajas repetidas, sin menoscabo de la acción antimicrobiana, de ahí la recomendación de administrar, en general, dosis únicas diarias | | | | |
| PK/PD | No se absorben por vía oral. Neomicina se usa por vía oral para tratar infecciones intestinales. Actividad bactericida concentración-dependiente, poco influida por el efecto inóculo. Tienen un efecto posantibiótico (EPA) prolongado, oscilando entre 0,5 y 7 h. Producen resistencia adaptativa (resistencia reversible cruzada al resto de aminoglucósidos que persiste más allá del EPA), por lo que la siguiente dosis tiene que retrasarse hasta que dicho efecto haya desaparecido (duración aprox. 5h). Penetran poco en el LCR. Se excretan en la orina por filtración glomerular | | | | |
| Espectro antibacteriano | Bacilos gram negativos aerobios. Estreptomina, kanamicina y amikacina son activos frente a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Los antibióticos que alteran la pared celular facilitan su penetración: esta es la explicación del sinergismo que presentan con los betalactámicos | | | | |
| Resistencias | La resistencia bacteriana a la estreptomina puede ocurrir por mutación, mientras que con los demás aminoglucósidos se asocia a la producción, mediada por plásmidos o transposones, de enzimas inactivadoras | | | | |
| Espectro antimicrobiano, vía de administración, toxicidad | | | | | |
| Familia | Antibióticos | Vías de administración | Espectro antimicrobiano | | Toxicidad |
| Estreptomina | Estreptomina | IM | <i>M. tuberculosis</i> , <i>Brucella</i> spp. | Gram negativos aerobios | Ototoxicidad, nefrotoxicidad |
| Neomicina | Neomicina | VO | | | |
| Kanamicina | Amikacina | IM, IV | <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium complex</i> | | |
| | Kanamicina | IV | | | |

| | | | | | |
|--|--------------|--------|---|------------|--|
| | Tobramicina | IM, IV | | | |
| Gentamicina | Gentamicina | IM, IV | | | |
| Tuberactinomycinas | Capreomicina | IM | <i>M. tuberculosis</i> | - | |
| Paromomicina | Paromomicina | VO | Parásitos intestinales | Leishmania | |
| Interacciones | | | | | |
| Fármacos | | | Efectos | | |
| Anfotericina B, AINEs, cefalosporinas, ciclosporina A, cidofovir, cisplatino, colisitina, foscarnet, vancomicina | | | Potenciación de nefrotoxicidad | | |
| Acidoetacrínico, bumetanida y furosemida | | | Potenciación de ototoxicidad | | |
| Anticoagulantes orales | | | Riesgo de hemorragia con kanamicina y neomicina | | |
| Bloqueantes neuromusculares | | | Aumento del bloqueo neuromuscular | | |
| Digoxina | | | Riesgo de ineficacia de la neomicina y gentamicina | | |
| Metotrexato | | | Riesgo de toxicidad renal y de ineficacia de metotrexato oral | | |
| Indometacina | | | Riesgo de toxicidad en neonatos | | |
| Penicilinas | | | Asociación a menudo sinérgica. Reducción de la efectividad del aminoglucósido si la concentración de la penicilina es muy alta. Puede haber antagonismo si ambos antibióticos se administran en la misma solución IV | | |

2. Betalactámicos

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

| | |
|----------------------------------|--|
| Características generales | |
| Modo de acción | Son antibióticos bactericidas que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. Inhiben la transpeptidación en las etapas finales de la síntesis del peptidoglicano, polímero esencial para la pared bacteriana. La alteración de la |

| | |
|--------------------|--|
| | pared produce la activación de enzimas autolíticas que provocan la destrucción de la bacteria. Por su modo de acción, actúan siempre en la fase de reproducción celular, no son efectivos contra formas latentes ni contra gérmenes que no posean pared bacteriana (por ejemplo micoplasmas) |
| Estructura química | Presentan un anillo central llamado anillo betalactámico que da nombre al grupo |

2. A. Penicilinas

| Características generales | |
|--|---|
| Modo de acción | El general de los betalactámicos |
| Estructura química | Poseen un anillo betalactámico asociado a un anillo tiazolidínico, lo que forma el núcleo responsable de su actividad biológica, el ácido 6-amino-penicilánico. A él se asocia una cadena lateral variable responsable de las características antibacterianas y farmacocinéticas de cada penicilina. La penicilina natural es la penicilina G; añadiendo precursores a los cultivos de <i>penicillium</i> se obtienen las penicilinas semisintéticas |
| Toxicidad | Tienen capacidad de producir reacciones alérgicas en un 5% de la población al combinarse la estructura betalactámica con proteínas orgánicas, que actúan como haptenos inductores de la formación de anticuerpos. Presentan alergia cruzada entre las distintas penicilinas y 8-10% de alergia cruzada con las cefalosporinas |
| PK/PD | Son bactericidas, con actividad tiempo-dependiente. Activos sólo en fase de crecimiento bacteriano (efecto inóculo). Efecto bactericida máximo a concentraciones 4-5 veces la CIM. EPA bajo, mayor para gram positivos. Actividad bactericida si tiempo de persistencia de antibiótico libre por encima de CIM es alrededor del 50-60% del intervalo entre dosis, y un 30% para efecto bacteriostático. La penicilina natural (penicilina G) sólo se absorbe un 30% por vía oral y es destruida por el pH del estómago; por vía IM los niveles de su preparado acuoso disminuyen un 50% en una hora, por lo que para la vía IM se usan preparados de liberación prolongada (penicilina G procaína o benzatina). Biodisponibilidad VO: excelente, >80-90% en el caso de la amoxicilina. Cloxacilina se absorbe mal con alimentos. Con las meninges íntegras, las penicilinas penetran mal al LCR, mientras que en situación de inflamación meníngea aguda y fiebre su penetración es mayor. Se eliminan principalmente por vía renal |
| Espectro antibacteriano | Son efectivas frente a gérmenes gram positivos en general, y las penicilinas de amplio espectro también lo son frente a gram negativos |
| Resistencias | La base principal es la producción de penicilinas, una betalactamasa que rompe el anillo betalactámico. La elaboran diferentes microorganismos: estafilococo, <i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , etc. Por otro lado, la producción de PBP es el mecanismo principal de resistencia contra neumococos. |
| Penicilinas; vías e intervalos de administración; espectro antimicrobiano | |

| Penicilinas | | Vías de administración | Intervalo entre dosis (horas) | Espectro |
|---|---|------------------------|-------------------------------|---|
| Activas frente a gram positivos (sensibles a betalactamasa/penicilinas) | Bencilpenicilinas | | | |
| | Bencilpenicilina (penicilina G) | IV ó IM | 4 | Gram positivos (sobre todo) Algunos gram negativos Anaerobios |
| | Bencilpenicilina-procaína (penicilina G-procaína) | IM | Dosis única – semanal | |
| | Bencilpenicilina-benzatina | IM | 24 | |
| | Fenoximetilpenicilina (penicilina V) y Fenoximetilpenicilina-benzatina (penicilina V-benzatina) | VO | 6-12 | |
| Resistentes a penicilinas | Isoxazolilpenicilinas | | | |
| | Cloxacilina | VO | 6 | <i>S. aureus</i> metilín sensible; estreptococos (<i>S. pyogenes</i> , <i>S. viridans</i> y <i>S. pneumoniae</i> , aunque bastante menos actividad que otros betalactámicos) |
| | | IM, IV | 6 | |
| Penicilinas de amplio espectro | Aminopenicilinas | | | |
| | Amoxicilina | VO, IV, IM | 8 | Gram positivos y negativos (actividad limitada para estos últimos por producción de betalactamasas) |
| | Ampicilina | VO, IM, IV | 6 | |
| | Ureidopenicilinas | | | |
| | Piperacilina | IV | 6-8 | Gram negativos (incluyendo <i>P. aeruginosa</i>) |
| Penicilinas; interacciones | | | | |
| Fármacos | Efectos | | | |
| Alopurinol | . | | | |

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

2. B. Cefalosporinas.

| Características generales | |
|----------------------------------|---|
| Modo de acción | El general de los betalactámicos |
| Estructura química | Son antibióticos semisintéticos derivados de la cefalosporina C (antibiótico natural). El núcleo activo es el ácido 7-amino-cefalosporánico, que por modificación de sus cadenas laterales ha dado lugar a numerosos derivados. Está muy extendida la clasificación de las cefalosporinas en generaciones, lo cual tiene una base cronológica, pero también conlleva sucesivas aportaciones en su espectro y farmacocinética. |

| | | |
|--|--|--|
| Espectro antibacteriano y toxicidad | Tienen un margen terapéutico amplio y en general carecen de actividad frente a enterococos, <i>Listeria monocytogenes</i> y estafilococos resistentes a la cloxacilina. Las reacciones adversas son similares a las de las penicilinas | |
| PK/PD | Como el resto de betalactámicos, son tiempo-dependientes, con efectividad clínica cuando la concentración de antibiótico libre es 4-5 veces la CIM. Efecto bacteriostático si tiempo de persistencia de antibiótico libre por encima de CIM es alrededor del 40% del intervalo entre dosis, y un 60-70% para bactericida. Biodisponibilidad oral entorno al 40-80%; Aceptable, 37%, en el caso de cefuroxima (52% con comida). Los β -lactámicos no penetran bien en el interior celular, aunque las cefalosporinas de 3ª generación son adecuadas para el tratamiento de <i>Salmonella</i> . Mejora la penetrancia en SNC a dosis altas. Valorar dosis de carga en ciertas infecciones (cefixima VO en ITU, ceftriaxona en meningitis). Eliminación renal con buena concentración biliar para cefixima y ceftriaxona. | |
| Cefalosporinas; generación y espectro antibacteriano | | |
| | Orales | Parenterales |
| 1ª generación (Cef-1ªG) | Cefadroxilo Cefalexina | Cefazolina |
| <ul style="list-style-type: none"> Las más activas frente a cocos gram positivos (poca actividad frente a neumococo) Actividad aceptable frente a <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>P. mirabilis</i> | | |
| 2ª generación (Cef-2ªG) | Cefaclor Cefuroxima axetilo | Cefuroxima Cefonicida Cefoxitina Cefminox |
| <ul style="list-style-type: none"> Similar actividad frente a cocos gram positivos que las Cef-1ªG Más activas frente a enterobacterias gram negativas También activas frente a <i>H. influenzae</i>, <i>M. catarrhalis</i> y <i>S. pneumoniae</i>, aunque con menor actividad que amoxicilina por vía oral a dosis altas y que penicilina, ampicilina, cefotaxima y ceftriaxona por vía parenteral Anaerobios (cefoxitina y cefminox) | | |
| 3ª generación (Cef-3ªG) | Cefixima Cefpodoxima proxetilo Cefditoreno | Cefotaxima Ceftazidima Ceftriaxona |
| <ul style="list-style-type: none"> Menos activas frente a cocos gram positivos (excepto cefotaxima y ceftriaxona, con excelente actividad frente a <i>S. pneumoniae</i>) Mayor actividad frente a enterobacterias gram negativas, <i>H. influenzae</i> y <i>N. gonorrhoeae</i> Ceftazidima activa frente a <i>P. aeruginosa</i> | | |
| 4ª generación (Cef-4ªG) | | Cefepima |
| <ul style="list-style-type: none"> Similar actividad que las Cef-3ªG frente a gram positivos y enterobacterias gram negativas Igual actividad que ceftazidima frente a <i>P. aeruginosa</i> | | |

| | | | | | | | | | |
|--|-----------------------|---|---|---|----|----|----|----|----|
| | <i>N. gonorrhoeae</i> | - | + | + | ++ | ++ | + | ++ | ++ |
| | <i>P. aeruginosa</i> | - | - | - | - | + | ++ | ++ | - |
| | <i>Serratia</i> | - | - | + | + | ++ | ++ | ++ | ++ |

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

*Incluyendo *S. aureus* metilicín resistentes

Interacciones de las cefalosporinas

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

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

| Características generales | |
|---------------------------|--|
| Modo de acción | Son bactericidas, y actúan de forma similar a las cefalosporinas, inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana |
| Estructura química | Tienen un anillo betalactámico monocíclico, es decir, los dos anillos se han reducido a uno solo. Al principio se aislaron a partir de bacterias pero ahora se fabrican sintéticamente |

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

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

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

| Fármacos | Efectos |
|-----------------|--|
| Ácido valproico | Disminución concentración sérica del ácido valproico |
| Betalactámicos | Inducción potente de la producción de betalactamasas |
| Ciclosporina A | Convulsiones y alteraciones del sistema nervioso central e insuficiencia renal |
| Haloperidol | Hipotensión transitoria (imipenem) |
| Probenecid | Disminución excreción renal de meropenem |
| Teofilina | Convulsiones |

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

| Características generales | |
|---------------------------|--|
| Modo de acción | Su actividad antibacteriana es muy limitada, pero tienen una gran afinidad por las betalactamasas, fijándose a ellas de forma irreversible. Se usan asociados a los betalactámicos; potencian su actividad bloqueando uno de los principales mecanismos de resistencia que desarrollan las bacterias |
| Estructura química | Son análogos estructurales de las penicilinas, conservan el anillo betalactámico |
| Toxicidad | Las reacciones adversas son en general leves. Las más frecuentes son diarrea, náuseas, vómitos, exantemas cutáneos y elevación transitoria de transaminasas |
| PK/PD | Hay cinco asociaciones comercializadas: amoxicilina con ácido clavulánico, VO/IV; ampicilina con sulbactam, IV/IM; piperacilina con tazobactam, IV; ceftazidima-avibactam, IV; ceftolozano-tazobactam, IV. Ácido clavulánico tiene una biodisponibilidad media del 75%, aunque presenta gran variabilidad interindividual con amplio metabolismo hepático (50%). En general, tienen una pobre penetración en LCR, con una excreción renal mayoritaria |
| Espectro antibacteriano | Los cuatro inhibidores de penicilinas comercializados (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam y avibactam) siempre se usan asociados a una penicilina de amplio espectro. Su espectro incluye a los organismos que inicialmente eran susceptibles a los betalactámicos y que han dejado de serlo por la difusión de cepas productoras de penicilinasas (<i>Staphylococcus aureus</i> e incluso <i>Klebsiella</i> spp. y <i>Bacteroides fragilis</i>). Los dos primeros tienen un espectro similar (aunque sulbactam es activo frente a <i>Acinetobacter</i>); el tercero y cuarto tienen un espectro antibacteriano más amplio y mayor actividad frente a gram negativos, incluyendo bacilos gram negativos multirresistentes |
| Resistencias | Ácido clavulánico y sulbactam son capaces de inactivar algunas betalactamasas (clase molecular A, grupo 2 de la clasificación Bush-Jacoby-Medeiros), pero no son activos |

| Características generales | |
|---------------------------|--|
| | frente a las betalactamasas cromosómicas inducibles tipo AmpC (grupo 1) de <i>Serratia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Morganella</i> y algunas cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Las combinaciones con tazobactam y avibactam presentan actividad variable frente a betalactamasas tipo AmpC, BLEE y otras, pero no frente a metalobetalactamasas. Ácido clavulánico es un inductor de betalactamasas del grupo 1, mientras que sulbactam, tazobactam y avibactam, no. |

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

| Características generales | |
|---|--|
| Modo de acción | Interfieren con la síntesis proteica bacteriana (unión a la subunidad 50S del ribosoma) y son bacteriostáticos |
| Estructura química | Cloranfenicol es un derivado del ácido dicloroacético y contiene un anillo nitrobenzeno. Hay otros componentes de este grupo que son derivados químicos del cloranfenicol |
| Toxicidad | Depresión de la médula ósea causando pancitopenia, a veces grave Síndrome gris del recién nacido, con alta mortalidad |
| PK/PD | Es activo por vía oral (en forma de palmitato) y difunde al LCR aunque las meninges no estén inflamadas. Se metaboliza en el hígado. La forma parenteral es el succinato. |
| Espectro antibacteriano | Cloranfenicol fue el primer antibacteriano de amplio espectro descubierto. Es efectivo frente a bacterias gram positivas y gram negativas, incluyendo microorganismos anaerobios, espiroquetas, <i>Chlamydomphila</i> , <i>Mycoplasma</i> y <i>Rickettsia</i> . Por su potencial toxicidad no debe usarse más que cuando no haya una alternativa eficaz. En muchos países se utiliza contra la fiebre tifoidea. Es muy eficaz en la meningitis por <i>Haemophilus influenzae</i> y en los abscesos cerebrales por anaerobios como <i>Bacteroides fragilis</i> (es de segunda elección en estas patologías). Los preparados tópicos oftálmicos son usados con frecuencia en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana |
| Resistencias | Son frecuentes y se deben a la presencia de una acetiltransferasa específica que inactiva la droga |
| Interacciones | |
| Fármacos | Efectos |
| Anticoagulantes orales | Aumenta el tiempo de protrombina |
| Anticonceptivos orales | Reducción del efecto anticonceptivo |
| Sulfonilureas | Aumenta el efecto hipoglucemiante |
| Barbitúricos, fenitoína, rifampicina, etionamida, | Disminuye el metabolismo y aumenta la vida media de |

ciclofosfamida

estos fármacos

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

| Características generales | |
|---------------------------|---|
| Modo de acción | Actúa a través de la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana |
| Estructura química | Glicopéptidos. Dalvabancina es un lipoglicopéptido semisintético. |
| Toxicidad | Nefrotoxicidad (excepcional con teicoplanina); la ototoxicidad es excepcional. "Síndrome del hombre rojo" (vancomicina); neutropenia y/o trombocitopenia reversibles tras la retirada del fármaco. |
| PK/PD | Efecto bactericida lento (tiempo-dependiente). Actúan en fase replicativa. Efecto posantibiótico moderado. La eficacia clínica se correlaciona con el tiempo de permanencia por encima de la CIM y especialmente con el área bajo de la curva de la concentración del fármaco que esté por encima de la CIM en 24 horas, que en el caso de la vancomicina tiene que ser ≥ 400 (si la CIM se determina por microdilución) y ≥ 300 (CIM determinada por E-test). Alcanza concentraciones subterapéuticas en LCR, aunque la vancomicina se puede administrar intratecal. Tienen un metabolismo hepático prácticamente inexistente, que en el caso de la vancomicina puede ser mayor en insuficiencia renal. Se pueden medir concentraciones séricas de vancomicina para mantenerlas en torno a 15-20 mg/L en valle. Excreción renal muy elevada, salvo dalvabancina, que se excreta parcialmente vía renal y otro tanto por las heces. Son fármacos para uso por vía parenteral |
| Espectro antibacteriano | Muy activos frente a cocos gram positivos. Vancomicina se utiliza para las infecciones por estafilococos meticilin-resistentes y para el tratamiento y profilaxis de la endocarditis cuando otros antibióticos no pueden usarse debido a hipersensibilidad o a resistencias bacterianas. Teicoplanina tiene un espectro similar pero mayor duración de acción y se puede administrar por vía IM. Teicoplanina es menos activa que vancomicina contra algunos estafilococos coagulasa negativos, pero más activa contra los estreptococos. Vancomicina por vía oral (no se absorbe) es el tratamiento de elección de la colitis pseudomembranosa (<i>Clostridium difficile</i>). Dalvabancina presenta actividad frente a estafilococos (incluyendo los resistentes a metilina), estreptococos, neumococos y enterococos sensibles a vancomicina, así como cocos gram positivos y anaerobios. Posee una vida media muy prolongada que posibilita una posología semanal o bisemanal. |
| Interacciones | |
| Fármacos | Efectos |
| Aminoglucósidos | Riesgo de toxicidad renal y auditiva Efecto sinérgico |

| | |
|-----------------------------|---|
| Bloqueantes neuromusculares | Aumento del bloqueo neuromuscular de suxametonio y vencuronio |
| Digoxina | Riesgo de ineficacia de la digoxina |
| Indometacina | Riesgo de toxicidad por vancomicina en neonatos |

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

| Características generales | |
|--------------------------------------|---|
| Modo de acción | Se unen a la fracción 50S de los ribosomas bacterianos interfiriendo la síntesis proteica, de forma similar a los macrólidos. Generalmente bacteriostáticos, pueden ser bactericidas dependiendo de su concentración y del microorganismo considerado |
| Estructura química | La lincomicina es un derivado del ácido propilhigrínico y la clindamicina de su derivado 7-desoxi 7-cloro |
| Toxicidad | Su principal riesgo es el de poder producir colitis pseudomembranosa |
| PK/PD | Biodisponibilidad del 90%. Penetra bien en la mayoría de los tejidos, y en las meninges si estas se encuentran inflamadas. Metabolismo hepático, con excreción sobre todo biliar (85%). EPA duradero. En el citoplasma de leucocitos y macrófagos, la concentración es superior a la sérica (transporte activo). |
| Espectro antibacteriano | Aunque no se relacionan estructuralmente, las lincosamidas tienen un espectro de acción muy similar a los macrólidos y se extiende además a cepas de estreptococos resistentes a macrólidos por mecanismo de bomba de expulsión. Principalmente son activas frente a gram positivos (excepto enterococos) y microorganismos anaerobios, incluyendo <i>Bacteroides</i> spp. Su principal indicación hoy día son las infecciones graves por anaerobios y como terapia combinada con betalactámicos en cuadros de shock tóxico por gram positivos. También tienen efectividad antiprotozoaria (<i>Plasmodium</i> spp. o <i>Toxoplasma gondii</i>). Se usan en el tratamiento del acné por vía tópica |
| Resistencias | La resistencia a lincosaminas (clindamicina) se encuentra mediada por la presencia de metilasas (determinantes MLS _B), las cuales dimetilan residuos de adenina en el rRNA 23S de la subunidad ribosomal 50S. Pueden aparecer resistencias cruzadas entre lincosamidas, macrólidos y estreptograminas |
| Interacciones de clindamicina | |
| Fármacos | Efectos |
| Relajantes musculares | Aumenta la acción miorelajante |
| Loperamida, caolina, | Aumenta el riesgo de colitis pseudomembranosa |

| | |
|---------------|--|
| pectina | |
| Cloranfenicol | Antagonismo |
| Macrólidos | Antagonismo, desarrollo de resistencias cruzadas |

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

| Características generales | |
|--|--|
| Modo de acción | Inhiben la síntesis proteica bacteriana por fijación a la subunidad 50S de los ribosomas. Pueden ser bacteriostáticos o bactericidas |
| Estructura química | Están compuestos por un anillo lactónico macrocíclico que puede tener 14, 15 o 16 átomos de carbono, al que se unen diversos desoxiazúcares |
| Toxicidad | En general presentan buena tolerancia, siendo sus efectos adversos más frecuentes los relacionados con el aparato digestivo: dolor abdominal, náuseas y vómitos |
| PK/PD | Se absorben bien por el tracto digestivo. Se utilizan por vía oral, y algunos por vía IV. Pueden comportarse como bacteriostáticos o bactericidas tiempo-dependientes según su concentración en el medio, el microorganismo, la densidad de población bacteriana y la fase de crecimiento. Suelen ser más activos a pH alcalino. Tienen efecto posantibiótico prolongado. La eficacia clínica de los macrólidos se correlaciona con el tiempo de permanencia por encima de la CIM y el valor del cociente ABC _{24h} /CIM |
| Espectro antibacteriano | Es similar al de las penicilinas, pero también son efectivos frente a <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> y algunas Rickettsias y Clamidias. Fidaxomicina es un nuevo antibiótico macrocíclico oral autorizado para el tratamiento de infecciones por <i>C. difficile</i> , especialmente en pacientes con recurrencias o con riesgo de presentarlas. Su espectro de acción es reducido, ya que no actúa contra otras bacterias anaerobias ni contra los aerobios gramnegativos |
| Resistencias | Se han identificado 3 mecanismos de resistencia adquirida a los macrólidos: la aparición de modificaciones estructurales en el lugar de unión del macrólido al ribosoma, la existencia de bombas de expulsión activa y el desarrollo de enzimas inactivantes (muy raro). En España, alrededor del 25% de cepas de neumococos, estreptococos beta hemolíticos del grupo A (EBHGA) y estreptococos del grupo viridans son resistentes a eritromicina. La mayoría de los neumococos resistentes poseen una metilasa (fenotipo MLS); en cambio, el 93% de las cepas de EBHGA poseen una bomba de expulsión activa (fenotipo de resistencia M) y el 7% restante son resistentes por presencia de una metilasa, en general de tipo constitutivo. El porcentaje de neumococos resistentes a los macrólidos es significativamente superior entre las cepas resistentes a penicilina. |
| Vías de administración e intervalos | |

| Fármaco | Vía administración | Intervalo dosis (horas) |
|---|---|-------------------------|
| Azitromicina | VO, IV | 24 |
| Claritromicina | VO, IV | 12 |
| Eritromicina | VO, IV | 6-8 |
| Espiramicina | VO | 6-8 |
| Josamicina | VO | 6-8 |
| Midecamicina | VO | 8-12 |
| Roxitromicina | VO | 12 |
| Fidaxomicina | VO | 12 |
| Interacciones | | |
| Fármacos | Efectos | |
| Anticoagulantes orales | Potencian el efecto anticoagulante de los cumarínicos | |
| Anticonceptivos orales | Reducción del efecto anticonceptivo | |
| Cabergolina, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, ergotamina, metilprednisolona, midazolam, teofilina, triazolam, valproato | Aumenta el nivel plasmático y toxicidad potencial de estas drogas (efectos potenciales relacionados sobre todo con eritromicina y claritromicina) | |
| Loratadina, mizolastina, terfenadina | Aumentan los niveles plasmáticos de los antihistamínicos | |
| Omeprazol | Aumentan los niveles plasmáticos de omeprazol y claritromicina | |
| Quinidina | Aumenta el riesgo de arritmias | |
| Rifampicina y rifabutina | Disminución concentración sérica (eritromicina, claritromicina) | |
| Zidovudina | Eritromicina disminuye concentración sérica de zidovudina y claritromicina disminuye su absorción | |
| Efavirenz, ritonavir | Aumentan los niveles plasmáticos del macrólido | |

7. Nitroimidazoles. Metronidazol; tinidazol; benznidazol

| Características generales | | |
|---|---|-------------------------------|
| Modo de acción | Penetran en el citoplasma celular por difusión pasiva. En el interior de anaerobios o microaerófilos (bacterias y protozoos) originan un producto intermedio reducido que induce daño oxidativo en las cadenas de ADN. Tienen efecto bactericida rápido, dependiente de la concentración e independiente del tamaño del inóculo y de la fase de crecimiento de la población bacteriana | |
| Estructura química | Es un compuesto orgánico con la fórmula $O_2NC_3H_2N_2H$. El grupo nitro en la posición 5 en el anillo de imidazol es el isómero posicional más común | |
| Toxicidad | Síntomas gastrointestinales, sobre todo náuseas y, raramente, sabor metálico. Puede favorecer aparición de candidiasis. Se ha descrito leucopenia y pancreatitis reversibles al retirar tratamiento. La pigmentación oscura de la orina es un efecto secundario raro. Con dosis altas y tratamientos prolongados se han observado convulsiones y neuropatía periférica. Es preferible evitar el empleo de dosis altas durante períodos prolongados si se dispone de otra alternativa | |
| PK/PD | El metronidazol se distribuye ampliamente y alcanza todos los tejidos y líquidos por vía oral o intravenosa (saliva, bilis, huesos, hígado, pulmón, líquido peritoneal, semen y secreciones vaginales). Se une escasamente a proteínas (menos del 20%). Atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica. En el LCR alcanza niveles terapéuticos incluso sin inflamación meníngea. Se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda en madres lactantes. Se metaboliza en el hígado en un 30-60% de la dosis. Cerca del 60-80% se excreta en la orina | |
| Espectro antibacteriano | Efectivos frente a protozoos y bacterias anaerobias. También tienen actividad frente a <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Helicobacter pylori</i> y, en menor grado, <i>T. pallidum</i> . En condiciones de anaerobiosis estricta es activo frente a algunas cepas de <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> y <i>Klebsiella</i> . Benznidazol (medicamento extranjero) actúa frente a <i>Trypanosoma cruzi</i> , tanto en formas intracelulares como extracelulares | |
| Resistencias | El principal mecanismo de resistencia se produce por alteración de las enzimas implicadas en la activación intracelular del fármaco, necesaria para la producción de sus metabolitos activos. La resistencia adquirida en bacilos gramnegativos anaerobios es infrecuente. La resistencia frente a <i>Clostridium difficile</i> está en relación con la facilidad con que se seleccionan subpoblaciones resistentes, especialmente al no utilizar dosis elevadas. La resistencia en <i>H. pylori</i> se sitúa entre el 25-50% para metronidazol | |
| Nitroimidazoles; vías e intervalos de administración | | |
| Nitroimidazoles | Vías de administración | Intervalo entre dosis (horas) |
| Metronidazol | VO | 6-8-12 |
| | IV | 8 |

| | | |
|---|---|----|
| | Vaginal Tópica | 24 |
| Tinidazol | VO | 24 |
| Benznidazol | VO | 12 |
| Nitroimidazoles; interacciones | | |
| Fármacos | Efectos | |
| Alcohol | Puede producir calambres abdominales, náuseas, vómitos, dolor de cabeza o sofoco (reacción disulfirámica) hasta 3 días después de terminar el tratamiento | |
| Amiodarona | Aumenta concentración sérica de amiodarona | |
| Anticoagulantes dicumarínicos | Incremento de tiempo de protrombina | |
| Busulfán | Aumenta concentración sérica de busulfán | |
| Carbamazepina | Aumenta concentración sérica de carbamazepina | |
| Ciclosporina | Aumenta concentración sérica de ciclosporina | |
| Cimetidina | Prolonga la vida media y disminuye el aclaramiento plasmático de nitroimidazol | |
| Disulfiram | No usar en 2 semanas siguientes al uso de disulfiram, ya que puede producirse confusión y reacciones psicóticas | |
| Fenitoína y fenobarbital | Afectan mutuamente a la concentración del fármaco (disminución de nitroimidazol y aumento de fenitoína o fenobarbital) | |
| Litio | A dosis altas de litio, puede aumentar toxicidad | |
| Rifampicina | Disminuye concentración de nitroimidazol | |
| Vacunas BCG, cólera y oral de fiebre tifoidea | Disminuye efectividad de la vacuna (tinidazol) | |
| Tacrolimus | Aumenta concentración sérica de tacrolimus | |

8. Oxazolidinona: Linezolid; tedizolid.

| Características generales | | |
|--|--|--|
| Modo de acción | Inhibición de la síntesis proteica, fijándose a la subunidad 50S ribosómica, y de la formación del complejo de iniciación 70S | |
| Estructura química | Constan de una oxazolidinona básica con actividad antibacteriana aumentada por la adición de un grupo hidroxil-acetilo y la sustitución por flúor en posición 3 | |
| Toxicidad | Alteraciones gastrointestinales, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal. En tratamientos prolongados (>2 semanas) se ha observado trombocitopenia y anemia, reversibles al retirar el tratamiento. Pueden causar acidosis láctica, neuropatía periférica y neuritis óptica, especialmente en pacientes con tratamiento prolongado, e hiperpigmentación lingual. Es un inhibidor débil de la monoaminooxidasa: evitar el uso de otros agentes serotoninérgicos o consumo de alimentos ricos en tiaminas (algunos quesos, vino tinto, cerveza, soja) | |
| PK/PD | Son antibióticos tiempo-dependientes. El metabolismo es principalmente hepático, pero su oxidación es no enzimática, no interfiriendo con el citocromo P-450. Tienen gran biodisponibilidad (en el caso de tedizolid, en forma de sal) con excelente penetración en LCR. En el caso del linezolid, su excreción es principalmente renal y la del tedizolid, hepática | |
| Espectro antibacteriano | Actividad principalmente frente a gram positivos, tanto cocos (estafilococos, estreptococos, enterococos y neumococos), incluyendo cepas resistentes a penicilina, meticilina y vancomicina, como bacilos (<i>Clostridium</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Rhodococcus equi</i> , <i>Pediococcus</i> , <i>Listeria</i> , <i>Leuconostoc</i> y <i>Bacillus</i>). Se comportan como bacteriostáticos frente a estafilococos y enterococos y bactericida frente a estreptococos y neumococos. Poco activo frente a bacterias gramnegativas y tiene escasa actividad sobre <i>Chlamydia</i> spp. y <i>Mycoplasma pneumoniae</i> . Es activo contra algunas bacterias anaerobias, tales como <i>Clostridium difficile</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> y <i>Prevotella</i> spp. El linezolid es activo frente a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. avium</i> complex y otras micobacterias de crecimiento rápido | |
| Resistencias | La resistencia de los enterococos y los estafilococos a linezolid es infrecuente y se debe a una mutación ribosómica, ocurriendo sobre todo con terapias prolongadas. Los estafilococos resistentes a linezolid por presencia de una metiltransferasa pueden ser sensibles a tedizolid | |
| Oxazolidinonas; vías e intervalos de administración | | |
| | Vías de administración | Intervalo entre dosis (horas) |
| Linezolid | VO, IV | 8-12 (cada 8 en infecciones complicadas) |
| Fosfato de tedizolid | VO, IV | 24 |

| Oxazolidinonas; interacciones | |
|---|---|
| Fármacos | Efectos |
| Clindamicina | Evitar asociación, compiten por lugar de unión |
| Cloranfenicol | Evitar asociación, compiten por lugar de unión |
| Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (IRSS) + IMAO | inhibición de la monoaminoxidasa (IMAO), que ocasiona un aumento de la serotonina y aparición de síndrome serotoninérgico |
| Otros fármacos vasopresores | Pueden aumentar el efecto vasopresor |
| Pseudoepinefrina | Aumenta efecto vasopresor |
| Rifampicina | Puede disminuir la concentración sérica de linezolid |
| Warfarina | Aumenta levemente el INR |

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

| Características generales | |
|----------------------------------|--|
| Modo de acción | Son agentes bactericidas que actúan inhibiendo selectivamente la ADN-girasa bacteriana, enzima que interviene en el plegamiento de la doble hélice del ADN, y que es fundamental para la estructura tridimensional correcta del material genético |
| Estructura química | Son antibacterianos sintéticos con una estructura química básica común, 4-oxo-1,4-dihidroxiquinoleína, compuesta por dos anillos, uno de tipo piridona y otro aromático, que puede ser bencénico. La incorporación de un átomo de flúor en posición 6 dio origen a las fluorquinolonas |
| Toxicidad | En general son bien toleradas, con reacciones adversas leves y poco frecuentes que pueden afectar al aparato digestivo, sistema nervioso central (insomnio, nerviosismo, cefalea) y fototoxicidad. En ocasiones pueden producir artralgias (frecuente), artritis o tendinitis (menos frecuente). Su clásica potencial toxicidad en el cartílago en crecimiento solo se ha demostrado en modelos animales, y actualmente las quinolonas son de utilidad en pacientes alérgicos a la penicilina. Debe restringirse su utilización a aquellos casos en los que no haya mejores alternativas |
| PK/PD | Todas son efectivas por vía oral. Las de primera generación deben administrarse 4 veces al día, pero las fluorquinolonas sólo precisan una o dos administraciones diarias. Norfloxacino no alcanza niveles sanguíneos suficientes para ser útil en infecciones sistémicas, pero sí es útil en infecciones urinarias |
| Espectro | Dentro de las quinolonas de primera generación, el primer antibiótico y más |

| | |
|----------------|--|
| antibacteriano | representativo de este grupo es el ácido nalidíxico, el cual es activo frente a gramnegativos y muy poco efectivo frente a <i>Pseudomonas</i> spp. y grampositivos. Dado que solo consigue concentraciones bactericidas en orina, se usa habitualmente para el tratamiento de infecciones urinarias. Las fluorquinolonas aportan un espectro antibacteriano más amplio y mejores condiciones farmacocinéticas (excepto norfloxacino) para su uso en infecciones sistémicas (por ejemplo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> era difícil de tratar por vía oral antes de la aparición de estos fármacos). Ciprofloxacino puede valorarse como alternativa en algunas situaciones especiales (infecciones por <i>Shigella</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , micobacterias atípicas, en infecciones de orina por <i>Pseudomonas</i> spp. y nefropatía de base, niños con fibrosis quística, etc.) |
|----------------|--|

| | |
|--------------|---|
| Resistencias | La aparición de resistencia puede obedecer a uno o más de los siguientes mecanismos: 1) mutaciones cromosómicas en los genes que codifican la topoisomerasa II o ADN-girasa (en bacilos gram negativos) y la topoisomerasa IV (en bacilos grampositivos); 2) sobreexpresión de bombas de extracción de la quinolona solas o asociadas a pérdida de porinas; 3) producción de proteínas que compiten con la quinolona por su unión con la topoisomerasa II (codificadas por plásmidos y más prevalentes en bacterias portadoras de BLEEs); 4) presencia de un enzima que acetila e inactiva ciprofloxacino y norfloxacino (se trata de una variante de enzima modificante de los aminoglucósidos que además confiere resistencia a amikacina, kanamicina y tobramicina) |
|--------------|---|

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

| Espectro de las quinolonas | Ciprofloxacino | Ofloxacino | Levofloxacino | Moxifloxacino |
|--|---|------------|---------------|---------------|
| <i>Treponema pallidum</i> | - | - | - | - |
| <i>Candida albicans</i> | - | - | - | - |
| Actividad: (-): nula o muy limitada; (+): moderada; (++) : elevada | | | | |
| Interacciones | | | | |
| Fármacos | Efectos | | | |
| Antiácidos orales o sucralfato | Disminuyen absorción de las fluorquinolonas | | | |
| Anticoagulantes orales | Riesgo hemorrágico (norfloxacino, ciprofloxacino) | | | |
| Cafeína | Riesgo toxicidad por cafeína (norfloxacino y ciprofloxacino) | | | |
| Ciclosporina A | Riesgo de toxicidad por ciclosporina (ciprofloxacino, norfloxacino) | | | |
| Diazepam | Riesgo de toxicidad por diazepam (ciprofloxacino) | | | |
| Fenitoína | Posible toxicidad por fenitoína (ciprofloxacino) | | | |
| Foscarnet | Riesgo de convulsiones | | | |
| Hierro | Riesgo de ineficacia de fluorquinolonas | | | |
| Metoprolol | Riesgo de toxicidad de metoprolol (ciprofloxacino) | | | |
| Pentoxifilina | Riesgo de toxicidad por xantinas | | | |
| Rifampicina | Riesgo de ineficacia de ciprofloxacino | | | |
| Teofilina | Riesgo de toxicidad (ciprofloxacino, enoxacino y norfloxacino) | | | |

10. Rifamicinas. Rifabutina, rifampicina y rifamixina.

| Características generales | | |
|--|---|-------------------------------|
| Modo de acción | Se unen a la subunidad b de la ARN-polimerasa responsable de la transcripción del ADN bacteriano a ARN. Actividad generalmente bactericida. | |
| Estructura química | Son derivados semisintéticos de antibióticos complejos macrocíclicos obtenidos de <i>Streptomyces mediterranei</i> | |
| Toxicidad | Lo más común son síntomas gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad cutánea, cansancio, mareos y aumento de transaminasas. Tiñe los líquidos corporales de color rojo-naranja. Hepatitis (1%), especialmente en pacientes con hepatopatía crónica o administración simultánea de otra medicación potencialmente hepatotóxica. Menos frecuente pero importante son la anemia hemolítica, trombocitopenia o insuficiencia renal aguda debidas a anticuerpos | |
| PK/PD | Actividad en general bactericida y concentración-dependiente. Tienen efecto postantibiótico prolongado. Inducen el citocromo CYP3A, sobre todo la rifampicina. Las rifamicinas alcanzan grandes concentraciones intracelulares, lo que explica su actividad frente a micobacterias. La rifamixina es un agente oral que no se absorbe vía gastrointestinal, alcanzando concentraciones intraluminales altas con poca toxicidad sistémica | |
| Espectro antibacteriano | Espectro amplio con actividad frente a <i>Staphylococcus</i> spp., <i>S. pyogenes</i> , <i>Neisseria</i> spp., <i>H. influenzae</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>H. pylori</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>Mycobacterias</i> <i>tuberculosas</i> y <i>no tuberculosas</i> , <i>Aspergillus</i> spp., y <i>Toxoplasma gondii</i> . La rifampicina se usa en combinación en infecciones por <i>S. aureus</i> (sobre todo resistentes a meticilina) o <i>Bartonella henselae</i> . Útil como quimioprofilaxis contra <i>N. meningitidis</i> y <i>H. influenzae</i> tipo B. La rifamixina es útil para tratar infecciones gastrointestinales por enteropatógenos | |
| Resistencias | Evitar monoterapia, ya que induce rápidamente resistencia por alteración de una región concreta del gen de la ARN-polimerasa (rpoB). La resistencia natural es secundaria a la presencia de pared bacteriana (especialmente en gram negativos), que dificulta la penetración en la bacteria | |
| Rifamicinas; vías e intervalos de administración. | | |
| | Vías de administración | Intervalo entre dosis (horas) |
| Rifabutina | VO | 24 |
| Rifampicina | VO, IV | 12-24 |
| Rifamixina | VO | 6-12 |
| Rifamicinas; interacciones | | |

| En general, las rifamicinas son inductores a nivel hepático de varios citocromos, por lo que aceleran el metabolismo de muchos fármacos que comparten esta vía metabólica, originando un descenso de sus concentraciones plasmáticas. Es importante revisar las fichas técnicas en pacientes que toman rifamicinas. | |
|---|---|
| Fármacos | Efectos |
| Praziquantel, inhibidores de la proteasa, artemeter | Contraindicado el uso concomitante, disminuye niveles de los fármacos |
| Voriconazol | Contraindicado el uso concomitante, probable disminución de niveles |
| Dabigatran, sirolimus, imatinib, quinina, efavirenz, nevirapina | Disminución importante de los niveles de los fármacos |
| Anticonceptivos orales | Disminución de niveles del anticonceptivo |
| Itraconazol, quetiapina, posaconazol, micofenolato de mofetilo, everolimus, tacrolimus, tolvactam, amiodarona, atovacuona, ciclosporina, fenitoína | Probable disminución importante de los fármacos |
| Nifedipino, nimodipino, nisoldipino o nitrendipino | Contraindicado el uso concomitante, disminuye niveles de los fármacos |
| Halotano | Hepatotoxicidad, intentar evitar |
| Isoniazida | Hepatotoxicidad, vigilar |
| Cefazolina | Induce trastornos de la coagulación |
| Saquinavir/ritonavir | Contraindicado, hepatotoxicidad. |

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

| Características generales | |
|---------------------------|--|
| Modo de acción | Son generalmente bacteriostáticas y actúan inhibiendo la síntesis del ácido fólico de los organismos susceptibles. Actividad concentración-dependiente |
| Estructura química | Son análogos del ácido paraaminobenzoico (PABA), que utilizan las bacterias para sintetizar ácido fólico |

| | |
|-------------------------|--|
| Toxicidad | Pueden producir importantes efectos secundarios como discrasias sanguíneas, reacciones de hipersensibilidad, hepatitis, etc. |
| PK/PD | Se clasifican según su tasa de excreción en sulfamidas de acción corta, intermedia, larga y ultra-larga. Algunas no se absorben por vía oral, por lo que se han utilizado para infecciones intestinales, mientras que otras se absorben muy rápidamente por esta vía. Se distribuye a todos los tejidos, incluyendo LCR. Sufren acetilación y oxidación a nivel hepático, con amplia variación individual, y se eliminan por vía renal |
| Espectro antibacteriano | Su inicial amplio espectro ha disminuido mucho por la aparición de resistencias (estreptococo, estafilococo, meningococo, gonococo, shigellas..., han dejado de ser susceptibles a las sulfonamidas), por lo que su uso clínico se ha visto muy reducido: en general están indicadas en el tratamiento de infecciones urinarias, algunas formas de gastroenteritis aguda y en alguna otra infección concreta como la nocardosis. Algunas se utilizan tópicamente en el tratamiento de las quemaduras. Sulfasalazina y sulfapiridina se usan en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Cotrimoxazol se utiliza para el tratamiento de las infecciones por SARM, ya que frente a estafilococo la resistencia es baja |
| Resistencias | La resistencia puede deberse tanto a mutación cromosómica como a transmisión de plásmidos, que determinan una sobreproducción de PABA, una disminución de la permeabilidad de la bacteria para la sulfonamida y/o, con mayor frecuencia, una alteración de la enzima "diana" (dihidropteroato sintetasa), que muestra menor afinidad para la sulfonamida |

Interacciones

| Fármacos | Efectos |
|---|---|
| Anticoagulantes orales | Riesgo de hemorragia |
| Antidiabéticos orales | Riesgo de hipoglucemia |
| Barbitúricos | Aumento del efecto de tiopental |
| Ciclosporina A | Riesgo de ineficacia de la ciclosporina A |
| Cloxacilina | Riesgo de ineficacia de la sulfamida |
| Digoxina | Riesgo de ineficacia de la digoxina |
| Fenilbutazona, indometacina, probenecid, salicilatos y sulfpirazona | Aumento de los efectos de la sulfamida |
| Fenitoína | Riesgo de toxicidad por fenitoína |
| Metotrexato | Riesgo de toxicidad por metotrexato |

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

| Características generales | |
|---|---|
| Modo de acción | A diferencia de las penicilinas y aminoglucósidos, son generalmente bacteriostáticas a las concentraciones que alcanzan en los tejidos humanos. Interfieren la síntesis proteica de los microorganismos susceptibles (se unen a la subunidad 30S del ribosoma—"diana"— e impiden la interacción de éste con el ARNt) |
| Estructura química | Originariamente eran derivados de ciertas cepas de <i>Streptomices</i> , y comparten el mismo núcleo tetracíclico. Las glicilciclinas (tigeciclina), derivan de la minociclina por sustitución de un resto de glicina |
| Toxicidad | Sus efectos secundarios son frecuentes e importantes. Su depósito en hueso y dientes en formación los contraindica en embarazadas y niños menores de 8 años; efectos antianabólicos especialmente en pacientes con insuficiencia renal; cambios grasos en hígado; fotosensibilidad; trastornos gastrointestinales |
| PK/PD | Son activas por vía oral. Presentan actividad tiempo-dependiente y efecto post-antibiótico. Las tetraciclinas más antiguas (tetraciclina y oxitetraciclina) precisan 3-4 tomas diarias, las demás permiten su administración cada 12 horas, incluso doxiciclina puede ser administrada cada 24 horas. Doxiciclina y minociclina se inactivan en el hígado y se eliminan por heces, mientras que las demás se eliminan de forma inalterada por el riñón, por lo que están contraindicadas en la insuficiencia renal (riesgo de acumulación). Tigeciclina sólo está comercializada para perfusión IV |
| Espectro antibacteriano | Todas ellas tienen un espectro muy amplio, que incluye bacterias gram positivas y gram negativas, clamidias, rickettsias, micoplasmas, espiroquetas, algunas micobacterias y algunos protozoos. Su amplio uso ha favorecido la aparición de resistencias, por lo que no suelen ser antibióticos de elección en infecciones por gram positivos y negativos. Mantienen un lugar en infecciones por clamidias, rickettsias, micoplasmas; acné grave, cólera, etc. Tigeciclina ha sido autorizada para el tratamiento de infecciones complicadas intraabdominales, de piel y de tejidos blandos. En adultos es usado como monoterapia contra varios patógenos multirresistentes: enterococos resistentes a vancomicina, <i>Klebsiella</i> BLEE y <i>Acinetobacter</i> carbapenem-resistente. Excelente actividad contra la mayoría de anaerobios |
| Resistencias | En general está mediada por plásmidos y se debe a la disminución de la concentración de antibiótico en el interior de la bacteria (reducción de la permeabilidad y especialmente bombeo hacia el exterior) por sobreexpresión de bombas pertenecientes a la superfamilia de los facilitadores mayores –MFS–. Con menor frecuencia, la resistencia se debe a la formación de proteínas que protegen el ribosoma y raramente a inactivación enzimática o a modificaciones de la diana. Tigeciclina, por su peculiaridad estructural, elude algunos mecanismos de resistencia a las demás tetraciclinas |
| Interacciones | |
| Fármacos | Efectos |
| Alcohol, antiácidos, barbitúricos, carbamazepina, hierro oral, fenitoína, productos lácteos, sucralfato y bismuto | Disminuyen la absorción de la tetraciclina |

| | |
|------------------------|---|
| Anticoagulantes orales | Riesgo de hemorragia |
| Anticonceptivos orales | Disminución de la eficacia de los anticonceptivos |
| Digoxina | Riesgo de intoxicación digitálica |
| Metotrexato | Riesgo de toxicidad por metotrexato |
| Rifampicina | Riesgo de ineficacia de la tetraciclina |
| Teofilina | Aumenta la toxicidad de teofilina |

13. Miscelánea (orden alfabético)

Ácido fusídico

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

Bacitracina, gramicidina y tirotricina

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

Bedaquilina, delamanid

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

Daptomicina

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

Fosfomicina

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

Isoniazida, pirazinamida, etambutol

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

Mupirocina

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

Nitrofurantoína

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

Polimixinas

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

Trimetoprima

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

Referencias bibliográficas

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fichas técnicas de medicamentos [en línea] [consultado el 10/10/2020]. Disponible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Base de Datos de medicamentos del Consejo General de Farmacéuticos (Bot PLUS 2.0) [en línea] [consultado el 10/10/2020]. Disponible en

<https://botplusweb.portalfarma.com/>

- European Medicines Agency [consultado el 10/10/2020]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- Fortuny Guasch C, Corretger Rauet JM, Noguera Julian A, et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana en Pediatría. 3ª Edición. Antares; 2019
- Hernanz Lobo A, Saavedra Lozano J. Bases para la elección racional de un tratamiento antimicrobiano. Guía_ABE (v.3/2018). Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 22/09/2018; consultado el 10/10/2020]. Disponible en <http://www.guia-abe.es>.
- Mensa J, Soriano A, García-Sánchez Jet al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2020. 30ª Edición. Antares; 2020.
- Olarte-Luis T, Cáceres-Galíndez D y Jorge Alberto Cortés JA. Nuevas cefalosporinas. Rev Chilena Infectol 2018; 35 (5): 465-475
- Pediamécum [consultado 10/10/2020]. Disponible en: <http://pediamecum.es/>
- Rodrigo C. Uso de los antimicrobianos en la población pediátrica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010 May;28(5):310-20.
- Sauberan JB, Bradley JS. Chapter 232: Antimicrobial Agents. En: Long SS, Prober CG, Fischer M. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed. Elsevier; 2018. P. 1508-1527.
- Vademecum Internacional, España. [en línea] [consultado el 10/10/2020]. Disponible en <http://www.vademecum.es/>

Abreviaturas: Cef-[n]^aG: cefalosporinas de [n]^a generación. EPA: efecto postantibiótico. IM: vía intramuscular. IV: vía intravenosa. LCR: líquido cefalorraquídeo. PBP: proteínas fijadoras de penicilina (*penicillin-binding-proteins*). VO: vía oral.

Notas: la *Guía ABE* se actualiza periódicamente (al menos cada 2 años). Los autores y editores recomiendan aplicar estas recomendaciones con sentido crítico en función de la experiencia del médico, de los condicionantes de cada paciente y del entorno asistencial concreto; así mismo se aconseja consultar también otras fuentes para minimizar la probabilidad de errores. Texto dirigido exclusivamente a profesionales.

[✉] Comentarios y sugerencias en: laguiaabe@gmail.com



Con la colaboración de:



[©] Guía_ABE, 2019. ISSN 2174-3568