

Sección

| XI |

Enfermedades infecciosas

- 60** Farmacología de las enfermedades infecciosas: principios generales, selección y asociaciones de antibióticos **945**
- 61** Antibióticos β -lactámicos **967**
- 62** Antibióticos aminoglucósidos **990**
- 63** Antibióticos glucopéptidos. Oxazolidinonas. Streptograminas **1000**
- 64** Macrólidos. Cetólidos. Lincosamidas. Tetraciclinas. Cloranfenicol. Otros antibióticos **1008**
- 65** Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína. Antisépticos **1027**
- 66** Farmacología de las infecciones por micobacterias **1044**
- 67** Fármacos antifúngicos **1055**
- 68** Farmacología de las infecciones por virus, no VIH **1068**
- 69** Farmacología de las infecciones por virus, VIH **1083**
- 70** Fármacos antiparasitarios: protozoos, helmintos y ectoparásitos **1104**

Farmacología de las enfermedades infecciosas: principios generales, selección y asociaciones de antibióticos

A. Mediavilla, J. Flórez y J.M. García-Lobo

I. Estado actual de la farmacología antiinfecciosa

A diferencia de los fármacos hasta ahora estudiados con acción sobre las células del paciente, los antiinfecciosos actúan sobre células distintas de las del paciente, a las que se pretende eliminar. Es, por tanto, una acción eminentemente etiológica, cuyo objetivo es eliminar el organismo infectante sin lesionar las células infectadas. Afortunadamente, las diferencias biológicas entre ambos tipos de células son suficientes como para que esto, que es la base de la farmacología antiinfecciosa, sea posible.

La terapéutica auténticamente antiinfecciosa comienza con la síntesis de las sulfamidas (1936), hasta entonces basada en la acción de iones metálicos, tan nocivos para el agente infectante como para el organismo infectado. Con las sulfamidas se inicia un método de ataque específico contra la biología propia de la bacteria (v. cap. 65). Pero es con la aparición de la penicilina (1941) cuando surge la explosión de nuevos agentes antiinfecciosos (antibióticos), con una investigación que siguió dos caminos diferentes: a) aislamiento de nuevas moléculas, a partir de hongos, modificando los núcleos esenciales del producto original, y b) síntesis de nuevas moléculas, capaces de actuar contra los agentes patógenos, no solo bacterias, sino también hongos, virus y diversos parásitos. En el primer procedimiento, la síntesis química introduce numerosas variaciones en las moléculas, que modifican el espectro antibacteriano del antibiótico original de forma sustancial; el ejemplo más característico es el de penicilinas y cefalosporinas (v. cap. 61). Por esto, el término *antibiótico*, originalmente aplicado al compuesto antiinfeccioso producido por un microorganismo, ha perdido su significado restrictivo. Por el segundo procedimiento se consigue la producción de moléculas que muestran una eficacia específica (isoniazida y etambutol frente a las micobacterias; v. cap. 66), derivados imidazólicos frente a hongos (v. cap. 67) o antivíricos (v. caps. 68 y 69). En este largo proceso surgen nuevas familias, como es el caso de las oxazolidinonas (v. cap. 63), o ligeras variaciones en la estructura química de un grupo ya existente, que puede mejorar su eficacia en determinados casos de resistencias, como es el caso de los nuevos lipopeptídicos (v. cap. 63).

La actividad de un fármaco antiinfeccioso está definida por su espectro antibacteriano, antivírico, antifúngico o antiparasitario; es decir, el conjunto de agentes patógenos que resultan afectados por el antibiótico. En condiciones ideales, el fármaco deberá alcanzar

en el paciente concentraciones eficaces sin causar toxicidad. Habitualmente, los antibióticos actúan sobre varios microorganismos, y, a su vez, numerosos microorganismos se ven afectados por varios antibióticos, lo que obliga a elegir para obtener el mejor beneficio/riesgo. De manera paralela al desarrollo de nuevos productos con potente actividad, adquiere mayor importancia el desarrollo de *resistencias*. Bajo la presión selectiva de los antibióticos se desarrollan gérmenes sobre los que, con frecuencia creciente, los antibióticos carecen de acción (v. más adelante), lo que obliga a valorar la sensibilidad del germen al antibiótico.

II. Principios generales de la acción antiinfecciosa

1. Actividad antiinfecciosa

Los agentes antimicrobianos pueden producir dos tipos de efectos:

- Bactericida:** producen la muerte de los microorganismos responsables del proceso infeccioso. Esto ocurre con β -lactámicos, aminoglucósidos, rifampicina, vancomicina, polimixinas, fosfomicina, quinolonas y nitrofurantoínas.
- Bacteriostático:** inhiben el crecimiento y la replicación, aunque el microorganismo permanece viable, de forma que, una vez suspendido el antibiótico, puede recuperarse y volver a multiplicarse. La eliminación de los microorganismos exige la colaboración del sistema inmunológico del paciente. Pertenecen a este grupo: tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, lincosaminas, sulfamidas y trimetoprima.

Que un fármaco sea bactericida o bacteriostático depende principalmente de su mecanismo de acción y, por tanto, de su estructura, pero contribuyen otros factores, tanto por parte del antibiótico como por parte del germen: concentración alcanzada en el sitio de infección, tipo de germen, tamaño del inóculo, tiempo de acción y fase de crecimiento de la bacteria; por ejemplo, los β -lactámicos solo son bactericidas en la fase de crecimiento activo de la bacteria, mientras que las polimixinas son bactericidas en cualquier fase. El concepto de bactericida o bacteriostático no es absoluto, puesto que un antibiótico puede comportarse de una u otra forma en determinadas condiciones.

Es fundamental valorar la *relación entre farmacocinética y farmacodinamia*, es decir, la relación entre actividad antibacteriana y concentración alcanzada por el antibiótico en el lugar de la infección. De acuerdo con esto, se sugieren dos categorías de agentes antimicrobianos:

- Con acción dependiente de la concentración* (p. ej., aminoglucósidos o quinolonas). En ellos, la mayor actividad bactericida se obtiene en concentraciones superiores a la concentración mínima inhibidora (CMI) en el lugar de la infección. Si esta aumenta entre 0,25 y 64 veces por encima de la CMI, el efecto bactericida aumenta en la misma proporción. La relación entre la máxima concentración plasmática que alcance el antibiótico ($C_{\text{máx}}$) y la CMI para la bacteria responsable de la infección ($C_{\text{máx}}/CMI$) es el parámetro que mejor refleja la potencial respuesta al tratamiento. El efecto bactericida que produce este grupo de antibióticos presenta un bajo grado de saturabilidad, es decir, a mayor concentración, mayor actividad bactericida.
- Con acción dependiente del tiempo* (p. ej., β -lactámicos, glucopéptidos). Su concentración en el lugar de la infección debe superar la CMI durante, al menos, la mitad del intervalo de administración. El efecto bactericida es saturable, es decir, concentraciones muy altas no aumentan la actividad antibacteriana. En este caso es el tiempo en que el antibiótico permanece por encima de la CMI ($t > CMI$) el parámetro más útil para predecir la eficacia del tratamiento.

Un mismo antibiótico puede mostrar actividad diferente frente a diversos microorganismos, e incluso su actividad puede ser distinta sobre el mismo microorganismo, pero en áreas geográficas distintas, lo que depende del grado de resistencias adquiridas en cada área. Por esto, conocer la actividad antibacteriana en casos concretos exige su cuantificación, que se logra con los métodos *in vitro*, como antibiograma y técnicas de dilución. Con estos métodos se define:

- La CMI: menor concentración de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento de 10^5 bacterias en 1 mL de medio de cultivo, tras 18-24 h de incubación.
- La *concentración mínima bactericida* (CMB): menor concentración capaz de destruir o matar 10^5 bacterias en 1 mL de medio de cultivo, tras 18-24 h de incubación.
- El *punto de corte de sensibilidad*: concentración de antibiótico por debajo de la cual se considera sensible una determinada especie bacteriana.

Los valores obtenidos *in vivo* no se identifican necesariamente con los obtenidos *in vitro*, ya que el tamaño del inóculo, las condiciones de vida, la existencia de sustancias endógenas, etc., modifican la respuesta del germen al antibiótico. Sin embargo, la CMI y la CMB poseen un alto valor orientativo, clasificándose la sensibilidad de un germen frente a un antibiótico en función de sus respectivas CMI. El objetivo primario del tratamiento es conseguir una concentración tisular de antibiótico que supere las CMI; esto no es siempre posible por varias causas: a) dificultad para el acceso del antibiótico al sitio de la infección (necrosis, presencia de exudado, etc.); b) porque la CMI para un determinado germen puede ser excesivamente alta, y c) porque el índice terapéutico, o relación entre la concentración tóxica para el paciente y la CMI, sea muy pequeño.

Desde un punto de vista clínico, una cepa bacteriana es *sensible* a un antibiótico cuando las infecciones causadas por ella y tratadas con las dosis habituales del antibiótico responden de forma satisfactoria. Son *resistentes* las cepas en las que es improbable un buen

resultado terapéutico con las dosis máximas. Y son *moderadamente sensibles* las cepas bacterianas que, con un incremento de la dosis habitual, se puede conseguir su eliminación. El ejemplo de mayor interés terapéutico actualmente es *Streptococcus pneumoniae* y su sensibilidad a la penicilina (v. cap. 61).

También es preciso considerar el factor *tiempo*, o duración del contacto del antibiótico con el germen. Para ello, además de la accesibilidad del antibiótico al órgano o tejido en el que se asienta la infección, se deben tener en cuenta las propiedades farmacocinéticas que establecen las constantes de distribución y, sobre todo, de eliminación, que condicionan el ritmo de administración.

Hoy sabemos que la inhibición del crecimiento bacteriano se mantiene durante un tiempo determinado aun después de que el antibiótico sea indetectable en el sitio de la infección. Este efecto persistente, denominado *efecto postantibiótico* (PAE), se observó poco tiempo después de la introducción de la penicilina en terapéutica, al comprobar que estafilococos expuestos a penicilina G durante 20 min y transferidos después a un medio libre de antibiótico no recuperaban el crecimiento normal hasta pasadas 1-3 h. Este hecho ha sido demostrado posteriormente para otros antibióticos y diferentes especies bacterianas, constituyendo la base para la administración de antibióticos de $t_{1/2}$ de eliminación corta, a intervalos de 12 o 24 h. El PAE parece ser mayor para los fármacos que inhiben la síntesis de proteínas que para los que inhiben la síntesis de la pared bacteriana.

La duración del PAE se ha relacionado, como ocurre con la actividad antibacteriana, con la concentración que un determinado antibiótico alcanza en el lugar de la infección; aminoglucósidos y fluoroquinolonas son buenos ejemplos de agentes con marcada actividad bactericida y PAE dependientes de la concentración, pero también el tiempo durante el cual el microorganismo está expuesto a la acción del antibiótico parece que es importante. De hecho, en mutantes de *E. coli* deficientes en bombas de eflujo (salida), se ha demostrado mayor duración del PAE. En la actualidad, la mayor parte de los investigadores considera que ambos parámetros, *concentración de antibiótico y tiempo de exposición*, influyen de forma similar en el PAE.

Asimismo, se ha sugerido que cuando se administran asociaciones de antibióticos, el PAE resultante podría ser la suma del producido por cada uno de los antibióticos por separado y que las bacterias previamente tratadas con concentraciones suprainhibidoras de antibióticos, mientras se encuentran en la fase de PAE, son muy sensibles a concentraciones subinhibidoras (sub-MIC) de agentes antibacterianos.

La duración del PAE *in vivo* puede ser modificada por varios factores: tamaño del inóculo, pH, tiempo de exposición al antibiótico, concentración de antibiótico alcanzada en el sitio de la infección, medio en el que se encuentra el antibiótico, etc. El mecanismo por el que se produce no se conoce bien en la actualidad, aunque en el caso de la eritromicina, las tetraciclinas o el cloranfenicol, se ha sugerido que podría reflejar el tiempo requerido para que el fármaco se libere de su unión al ribosoma y difunda al espacio extracelular. En el caso de los β -lactámicos que se unen a proteínas, muchas de las cuales son enzimas que intervienen en la síntesis de la pared bacteriana, el PAE podría reflejar el tiempo requerido por la bacteria para sintetizar nuevas enzimas. En la [tabla 60-1](#) se indican algunos antibióticos y sus correspondientes PAE sobre diferentes especies bacterianas.

2. Mecanismo de acción

En los capítulos siguientes se detallan los mecanismos bioquímicos por los que los antibióticos alteran la biología de los microorganismos. Se pueden resumir en los siguientes:

Tabla 60-1 Duración del efecto postantibiótico *in vitro*

Antibiótico	Estafilococos	<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>
1. Inhibidores de la síntesis de la pared								
Aztreonam	—	—	—	—	+	—	+	—
Cefalosporinas	+/++	++			+/++	0/+	+/++	+/++
Glucopéptidos	++	—	++	—	—	—	—	—
Imipenem	+++	+++			+++	+++	++/+++	+++
Penicilinas	++/+++	++/+++	+/++	++	—	—	—	—
2. Inhibidores de la síntesis de proteínas o ácidos nucleicos								
Aminoglucósidos	++/+++	—	—		+++	+++	++	++
Fluoroquinolonas	++/+++	—	+/++	—	+++	+++	+++	++/+++
Macrólidos	+++	+++	—	+++	—	—	—	—
Rifampicina	+++	—	—	—	+++	++/+++	++/+++	—
Sulfamidas	++	—	—	—	-/+	—	-/+	—
Tetraciclinas	++	—	++	—	++/+++	—	—	—
Trimetoprima	++	—	—	—	-/+	—	-/+	—

—: <0,5 h; +: 0,5-1,5 h; ++: 1,5-3,0 h; +++: >3 h.

Modificado de Zhanel y Craig, 1994.

- Inhibición de la síntesis de la pared celular en fases diversas: β -lactámicos, fosfomicina, cicloserina, vancomicina, bacitracina (v. fig. 61-5).
- Alteración de la membrana citoplásmica, lo que conduce a cambios en la permeabilidad y a la lisis celular: polimixinas, anfotericina B y nistatina.
- Inhibición de la síntesis de proteínas, por actuar sobre ribosomas; en la iniciación (subunidad 30 S): tetraciclinas; en la elongación (subunidad 50 S): cloranfenicol, eritromicina y lincosaminas; en ambas, con muerte bacteriana: aminoglucósidos (v. fig. 62-2).
- Interferencia en la síntesis y/o el metabolismo de los ácidos nucleicos: rifampicina (ARN-polimerasa dependiente de ADN), quinolonas (ADN-girasas), metronidazol y antivíricos.
- Antimetabolitos que bloquean la síntesis de ácido fólico: sulfamidas, sulfonas, pirimetamina y trimetoprima (v. cap. 65).

3. Resistencia bacteriana

Algunas bacterias son insensibles al efecto de determinados antibióticos. Esto se explica por la inexistencia de los sitios de acción (receptores o dianas) o por la imposibilidad del antibiótico para acceder a ellos. Esta situación se denomina *resistencia natural*. En cambio, otras especies son inicialmente susceptibles al antibiótico, pero, por diferentes razones, se aíslan variantes que no lo son y que crecen normalmente en presencia del antibiótico. En este caso se habla de *resistencia adquirida*.

La resistencia adquirida se detectó al poco tiempo de iniciarse el empleo de las sulfamidas y los antibióticos. Su aparición es

consecuencia de la capacidad de las bacterias, como todos los seres vivos, de evolucionar y adaptarse al medio en que habitan. La aparición de cepas resistentes puede ocurrir localmente en una determinada especie y en una situación geográfica. Sin embargo, la capacidad bacteriana para compartir su información genética acaba diseminando la resistencia a otros géneros, y la movilidad actual de la población se encarga de diseminar por el planeta las cepas resistentes.

Actualmente, la incidencia de cepas resistentes en algunas especies bacterianas es tan alta que frecuentemente conlleva graves problemas terapéuticos. Los datos sobre resistencias, variables en los diferentes países e incluso en diferentes zonas de un mismo país, son alarmantes y motivo de preocupación para las autoridades sanitarias.

Hay pocas dudas de que la principal causa de este problema ha sido el abuso y mala utilización de los antibióticos en la práctica médica y en otros sectores, como la ganadería, en donde los antibióticos se han usado como aditivo en los piensos. Datos publicados indican que más de un 50% de los antibióticos usados en medicina y más del 80% de los usados en veterinaria son, al menos, cuestionables.

3.1. Origen de la resistencia

Una mutación que confiere resistencia implica necesariamente un cambio genético en la bacteria. Se denomina *gen de resistencia* a aquel que posee la nueva capacidad de conferir resistencia a un antibiótico en la bacteria que lo posee. Su aparición puede explicarse por dos mecanismos:

- Mutación* de un gen bacteriano que posee una actividad diferente. Por ejemplo, un gen que codifica para una acetilasa

puede producir por mutación una proteína con especificidad alterada que es capaz de acetilar el cloranfenicol. La bacteria que posee ese gen mutado será resistente al cloranfenicol.

- b) Otro posible origen de los genes de resistencia a antibióticos son las propias *bacterias productoras de antibióticos*.

No se debe olvidar que antibióticos como la estreptomycinina son producidos por bacterias del género *Streptomyces* que se encuentran normalmente en el suelo y son naturalmente resistentes a los antibióticos que ellas mismas producen. Los estreptomicetos coexisten en el suelo con otras especies a las que han podido transferir sus genes de resistencia, lo que les ha permitido sobrevivir en presencia de antibióticos naturales, de ahí que los genes de resistencia puedan diseminarse a cualquier otra bacteria.

La *mutación y la movilidad de la información genética* en bacterias son mecanismos clave en la *aparición y diseminación* de la resistencia a antibióticos.

Las mutaciones son cambios en la secuencia de nucleótidos que ocurren naturalmente por fallos de las polimerasas o por efecto de agentes, como mutágenos químicos o la luz ultravioleta a la que las bacterias están frecuentemente expuestas. Un cambio en el ADN puede producir una alteración en la secuencia de aminoácidos de una proteína y, en consecuencia, modificar su actividad. Las mutaciones pueden ocurrir en regiones no codificantes, sino reguladoras, como los promotores, que promueven y regulan la transcripción de los genes. Estas mutaciones pueden producir la síntesis de una cantidad inusualmente alta o baja de una enzima, lo que también puede resultar en un fenotipo de resistencia.

Se acepta que las mutaciones ocurren al azar sin ser favorecidas por la existencia de un antibiótico. El papel del antibiótico es seleccionar las mutaciones al constituir una fuerza selectiva que solo favorece a los mutantes resistentes al antibiótico. Por lo tanto, en sentido estricto, el uso de los antibióticos no ha determinado la aparición de mutantes resistentes, sino que *los ha seleccionado* y ha producido su éxito evolutivo.

En algunos casos, una sola mutación es suficiente para la aparición del fenotipo resistente de alto nivel, como es el caso de la resistencia ribosómica a la estreptomycinina; en otros casos, la aparición del fenotipo resistente requiere la aparición de mutaciones sucesivas, como ocurre con la resistencia a las nuevas penicilinas, por acumulación de mutaciones en un gen de resistencia inicial o en una serie de genes diferentes. Un mecanismo habitual es que los genes de resistencia más primitivos sirvan de sustrato para la aparición por mutación de nuevos genes que confieren resistencia a nuevos antibióticos desarrollados a partir del antibiótico original. Esto es particularmente notable en el caso de las β -lactamasas (v. [cap. 61](#)).

En ocasiones puede observarse un tipo de resistencia fenotípica, ligada o no a cambios genéticos. Esto da lugar, por ejemplo, a un tipo de bacterias llamadas persistentes. La característica principal de estas variantes resistentes es que son transitorias. Cuando una bacteria persistente se recupera y crece en ausencia de antibióticos, recupera su susceptibilidad. Se trata de cambios fenotípicos adaptativos, aunque puedan existir genes que intervienen en este proceso.

3.2. Movilidad de los genes de resistencia

Pensemos que los genes de resistencia a antibióticos originalmente se encuentran localizados en el cromosoma bacteriano. Esto continúa siendo cierto para determinados genes de resistencia, como es el caso de la resistencia a rifampicina, y para todos los antibióticos en especies como *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, una característica habitual de muchos genes de resistencia es su localización en elementos extracromosómicos autónomos que se denominan

plásmidos, y específicamente plásmidos R. Los plásmidos tienen la capacidad de transferirse de una bacteria a otra por *conjugación bacteriana*. La conjugación es posible entre bacterias de diferentes géneros e incluso de diferente carácter Gram (conjugación inter-Gram). Los plásmidos son un mecanismo general de transferencia genética cuya existencia se demostró en bacterias de la era preantibiótica, que los albergaban tan frecuentemente como las bacterias actuales. Por lo tanto, los plásmidos han servido simplemente de vehículo para la diseminación de los genes de resistencia.

Es importante determinar cómo los genes de resistencia han «desembarcado» en plásmidos desde su posición cromosómica original. El principal mecanismo para esto lo han proporcionado los *trasposones* o elementos trasponibles. Un trasposón es un elemento genético presente en la mayoría de las bacterias (si no en todas), capaz de moverse de una posición a otra del cromosoma o de un cromosoma a un plásmido dentro de una misma bacteria. Los trasposones inicialmente no poseen genes de resistencia, pero no es difícil explicar la incorporación de uno o varios genes de resistencia en un trasposón. En las bacterias actuales encontramos trasposones que contienen uno o varios genes de resistencia, en innumerables combinaciones, tanto en plásmidos como en el cromosoma.

Otro tipo de elemento genético que se asocia frecuentemente a los genes de resistencia son los *integrones*. Se denomina integrón a un elemento genético especializado en la asociación de genes de resistencia en una especie de operón que optimiza su expresión y, por tanto, la de la resistencia a antibióticos. Los integrones de resistencia en enterobacterias pueden contener hasta 8-10 genes de resistencia organizados en un solo integrón.

Los diferentes elementos que hemos descrito a menudo se asocian para formar elementos complejos que combinan las propiedades de los módulos que los componen. Así encontramos trasposones conjugativos, elementos conjugativos integrativos, etc.

3.3. Mecanismos generales de resistencia a antibióticos

El número de genes de resistencia a antibióticos identificados hasta la fecha es inmenso, pero los mecanismos por los que se produce se pueden agrupar en unos pocos:

- Bloqueo del transporte del antibiótico.** En la fosfomicina, la pérdida del sistema de transporte del glicerol-fosfato impide alcanzar el interior de la bacteria.
- Modificación enzimática del antibiótico.** Es el más frecuente: ocurre en los β -lactámicos, aminoglucósidos, cloranfenicol etc.
- Expulsión del antibiótico por un mecanismo activo de bombeo.** Por ejemplo, las tetraciclinas se expulsan de forma activa del interior de las bacterias resistentes.
- Modificación de la diana o sitio de acción del antibiótico.** La metilación del ARN23S en una posición específica confiere resistencia a los macrólidos al impedir su fijación al ribosoma y, por tanto, su efecto. Entre los β -lactámicos, la modificación de las proteínas fijadoras de proteínas (PBP) es causa de resistencia a la penicilina en *Streptococcus pneumoniae*.
- Producción de una enzima alternativa que evita el efecto inhibidor (bypass).** La resistencia a trimetoprima se consigue produciendo una dihidrofolato reductasa nueva que deja sin efecto la inhibición de la dihidrofolato reductasa normalmente inducida por la bacteria.

Puede ocurrir que un mismo gen confiera resistencia a varios antibióticos del mismo grupo (un gen *bla* produce una β -lactamasa que inactiva varios antibióticos β -lactámicos) o a varios antibióticos diferentes (genes *mar* que producen resistencia a varios antibióticos por alteración del transporte). En

estos casos hablamos de resistencias cruzadas. No hay que confundir esta situación con otra en que se observa resistencia a varios antibióticos por acumulación de varios genes de resistencia diferentes. En estos casos hablamos de resistencia múltiple o multiresistencia. Tampoco es extraño que en una misma bacteria concurren simultáneamente dos mecanismos diferentes de resistencia al mismo antibiótico produciendo CMI muy elevadas. La resistencia a fosfomicina se consigue por bloqueo del transporte o por inactivación del antibiótico. En ambos casos, la CMI de las cepas resistentes es del orden de 0,1 mg/mL. Cuando en una bacteria concurren los dos mecanismos de resistencia a fosfomicina, la CMI puede ser mayor de 5 mg/mL.

3.4. Identificación de los mecanismos de resistencia

Las determinaciones de susceptibilidad bacteriana a los antibióticos se pueden complementar con determinaciones genéticas destinadas a identificar los genes responsables de la resistencia. Esta estrategia mejora las pruebas de susceptibilidad y nos permite elegir el mejor tratamiento para cada caso. Simultáneamente, nos informa de la epidemiología de los genes de resistencia, nos alerta de la aparición de brotes, etc.

3.5. Soluciones al problema de la resistencia

La resistencia bacteriana, como sabemos, constituye un problema sanitario muy grave. No es extraño aislar cepas resistentes a todos los antibióticos utilizados y, especialmente, en los pacientes más graves (UCI). Durante las últimas décadas se desarrollaron nuevos antibióticos con actividad antibacteriana ampliada, a lo que las bacterias han respondido generando nuevas versiones de genes de resistencia. Si se tiene en cuenta que el problema de la resistencia es el resultado de la capacidad innata de las bacterias de adaptarse al medio, esto no debería extrañarnos y, además, permite predecir que, por muy ingeniosos que seamos diseñando nuevos antibióticos, existen pocas posibilidades de evitar la aparición de gérmenes resistentes.

El conocimiento de los mecanismos de resistencia sugirió el diseño de fármacos que inhibiesen esos mecanismos (p. ej., inhibidores de enzimas: β -lactamasa). Las bacterias evolucionaron produciendo nuevas enzimas inactivantes que no eran inactivadas por los inhibidores. Sin embargo, el aumento de la resistencia a antibióticos no se ha acompañado del desarrollo de antibióticos nuevos, lo que ha generado una situación de emergencia contra la que solo se puede luchar tratando de evitar nuevas resistencias, utilizando adecuadamente los antibióticos (dosis y duración de tratamiento correctos), evitando el uso innecesario especialmente de antibióticos de amplio espectro y desarrollando nuevas estrategias en terapéutica antiinfecciosa.

Entre estas estrategias de lucha contra las resistencias se están investigando productos que actúan inhibiendo los mecanismos de patogenidad bacterianos; no matan ni inhiben el crecimiento bacteriano, sino que, al bloquear mecanismos de patogenidad básicos, la bacteria deja de ser patógena y puede ser controlada por los mecanismos de defensa del huésped. Podrían considerarse como una tercera categoría de agentes, a los que podíamos llamar *agentes antivirulencia*.

Además, entre las nuevas sustancias en investigación se encuentran: a) derivados de plantas, como *flavonas*, con acción lítica sobre la membrana citoplasmática bacteriana, e inhibidores de la formación de *biofilm*, demostrada, por ejemplo, en *Staphylococcus aureus*; b) iones metálicos (de plata especialmente) y nanopartículas; c) enzimas líticas de bacteriófagos, capaces de inhibir bacterias resistentes a otros antibióticos, y d) uso de probióticos (según la OMS, microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, son favorables para la salud). Teniendo en cuenta que la flora bacteriana de nuestro organismo puede estar alterada en determinados procesos infecciosos y que los propios antibióticos la modifican, el uso de probióticos ha demostrado su utilidad en la prevención y tratamiento de algunos cuadros infecciosos (diarreas, gingivitis, vaginosis, dermatitis, etc.).

Más recientemente se han desarrollado compuestos dirigidos a inactivar sistemas de secreción de proteínas tipo III y IV (enterobacterias, *Brucella*, *Legionella* y *Helicobacter*), sistemas que bloquean el comportamiento social de las bacterias (*Pseudomonas* y *Vibrio*), etc. Se están descubriendo otras dianas a las que dirigir nuevos agentes, en parte con la ayuda de la genómica comparativa; sin embargo, no están dando lugar a nuevos fármacos con la rapidez esperada.

4. Selección del antibiótico

El aumento progresivo en el número de antibióticos disponibles dificulta el conocimiento detallado de su actividad antibacteriana, características farmacocinéticas, toxicidad, etc. No es de extrañar, por tanto, que se utilicen incorrectamente y que, como consecuencia, disminuya su eficacia terapéutica, se favorezca la aparición de resistencias bacterianas, aumente la incidencia de reacciones adversas, sobre todo las sobreinfecciones, y se incremente el coste de los tratamientos, al utilizar, de forma muchas veces innecesaria y al amparo de una intensa promoción, los antibióticos más recientes.

Antes de iniciar el tratamiento con antibióticos es necesario asegurar la etiología de la fiebre, ya que esta no es necesariamente signo de infección, y su etiología puede no requerir el tratamiento con antibióticos específicos (p. ej., infecciones víricas o algunas bacterianas, que son autolimitadas). Una vez confirmada, se debe investigar el microorganismo responsable por los datos clínicos y, siempre que sea posible, por estudios bacteriológicos. En las infecciones graves, establecida la etiología más probable y a la espera de los resultados microbiológicos, se iniciará el tratamiento empírico con el antibiótico más eficaz y menos tóxico, valorando la posibilidad de utilizar una asociación de antibióticos cuando se considere necesario (v. apartado VII). Ante los resultados del estudio bacteriológico se reevaluará el tratamiento, teniendo en cuenta que su cambio solo debe realizarse cuando la evolución clínica del paciente no sea favorable.

Una vez identificado el germen, se valorará el grado de sensibilidad a los diferentes antibióticos, dando preferencia a los bactericidas y de espectro reducido, siempre que sea posible, teniendo en cuenta su toxicidad y el precio del preparado.

Es importante señalar que en muchos casos es imposible identificar el microorganismo responsable de la infección antes de iniciar el tratamiento; por ello, este se establecerá de forma empírica, considerando la probabilidad para el tipo de infección y paciente del que se trate. En relación con el paciente, es imprescindible considerar los aspectos que a continuación se detallan.

4.1. Sitio de la infección

Es el factor más importante que debe tenerse en cuenta, ya que condiciona no solo el fármaco indicado, sino también la dosis y la vía de administración. El objetivo es conseguir que la concentración del antibiótico, en el sitio de la infección, alcance como mínimo la CMI adecuada para el germen infectante, lo que depende de varios factores (v. caps. 4 y 5); de todos ellos, los más importantes son la irrigación del tejido, la capacidad de difusión del fármaco en función de su liposolubilidad, el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas, su grado de ionización, la inactivación debida a la presencia de pus o fibrina, y la presencia de algún cuerpo extraño. La mala vascularización es la causa principal de fracaso terapéutico en la endocarditis por la presencia de vegetaciones, en las infecciones osteoarticulares y en las de tejidos desvascularizados. La mala penetración por la barrera hematoencefálica (BHE) impide la utilización de muchos antibióticos, en principio activos, sobre la bacteria responsable. Esto ocurre con los β -lactámicos, aminoglucósidos, macrólidos, vancomicina y anfotericina B (v. caps. correspondientes), pero la existencia de inflamación

meníngea favorece el paso al LCR de algunos (p. ej., penicilina G y cefalosporinas de tercera generación), mientras que con otros es necesario recurrir a la administración intratecal o intraventricular (p. ej., aminoglucósidos y vancomicina). Atraviesan bien la BHE el cloranfenicol, sulfamidas, isoniazida, rifampicina y cotrimoxazol. La penetración de la BHE es más fácil en el recién nacido.

En otras ocasiones, como ocurre en las infecciones urinarias, la concentración de ciertos antibióticos en el lugar de la infección puede ser muy superior a la alcanzada en plasma y en tejidos, por lo que pueden ser suficientes dosis mucho más bajas, y, por tanto, menos tóxicas, que las requeridas para el tratamiento de infecciones, por la misma bacteria, en otra localización (p. ej., el caso de los aminoglucósidos).

La necesidad de alcanzar una concentración bactericida en el sitio de la infección y la existencia de bacterias muy resistentes a una amplia gama de antibióticos han hecho necesaria la *administración de antibióticos por vía inhalatoria* en el tratamiento de las infecciones respiratorias. Con este método se alcanzan concentraciones suficientes en el sitio de la infección, evitando los efectos adversos asociados a concentraciones plasmáticas y titulares elevadas.

El tratamiento de la neumonía nosocomial por bacterias multirresistentes (*Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*) y la fibrosis quística constituyen, en la actualidad, el mejor ejemplo de esta nueva forma de tratamiento. Se dispone de datos suficientes que demuestran la buena respuesta obtenida tras la administración de aminoglucósidos y colistina en forma de aerosoles o por vía endotraqueal (v. cap. 62). Aunque las dosis necesarias no están totalmente establecidas, se han obtenido resultados favorables con dosis de 300 mg/12 h de gentamicina o tobramicina y de 1-6 mU diarias (divididas en tres o cuatro dosis) de colistina (1 mg = 10.000 U). En general, el tratamiento por vía inhalatoria se acompaña de tratamiento sistémico con diferentes antibacterianos.

4.2. Edad

La edad influye de varias maneras: modificando las características farmacocinéticas del producto o variando la sensibilidad del paciente frente a determinados efectos adversos del antibiótico.

La función renal varía con la edad (v. cap. 4): está disminuida en el prematuro y el recién nacido, se normaliza entre los 2 y los 12 meses, y vuelve a disminuir a medida que el organismo envejece (v. cap. 8); es preciso recordar que el aclaramiento de creatinina puede estar reducido en el anciano aun cuando el nitrógeno ureico o la creatinina sérica sean normales, o incluso esté disminuida, como consecuencia de la pérdida de masa muscular; de ahí que en el anciano se deban vigilar los efectos adversos dependientes de la concentración: alteraciones neurológicas (convulsiones) que pueden ser provocadas por concentraciones altas de β -lactámicos, la neutropenia de las penicilinas o la ototoxicidad de los aminoglucósidos.

Hay que considerar también la escasa capacidad metabólica del recién nacido. Como ejemplo, el menor metabolismo del cloranfenicol administrado a dosis habituales puede desencadenar el síndrome del niño gris (v. caps. 8 y 64). En el recién nacido, las sulfamidas pueden competir con la bilirrubina en su fijación a la albúmina, desplazarla y provocar hiperbilirrubinemia capaz de ocasionar ictericia nuclear (v. caps. 8 y 65). Las tetraciclinas, debido a su afección por el tejido óseo y dentario en formación, pueden perturbar el desarrollo y el crecimiento de estas estructuras de modo irreversible; por ello, se deben evitar durante el embarazo, ya que pasan a la placenta, y en los niños, hasta que se completa el desarrollo óseo (v. caps. 8 y 64).

La capacidad metabólica del hígado puede estar disminuida en el anciano, aun cuando no se objetive lesión alguna; se sabe, por ejemplo, que la hepatotoxicidad de la isoniazida aumenta con la edad.

Finalmente, la edad puede contribuir a que haya variaciones en la secreción ácida del estómago, condicionando así la absorción de los antibióticos que pueden ser inactivados en un pH ácido. Se sabe que la acidez gástrica es menor en los niños menores de 3 años y que la frecuencia de aclorhidria se eleva a partir de los 40 años; por lo tanto, y puesto que la penicilina, por ejemplo, es inactivada a pH ácido, la absorción de este antibiótico y de otros β -lactámicos por vía oral puede estar aumentada en los niños pequeños y en una proporción elevada de ancianos.

4.3. Embarazo y lactancia

Todos los antimicrobianos atraviesan la barrera placentaria en grado diverso, por lo que se debe valorar su posible acción sobre el feto. En la *tabla 60-2* se resumen los principales efectos observados y podemos apreciar el alto grado de incertidumbre que existe en muchas ocasiones, ya que los efectos observados en animales no son transferibles de modo lineal a la especie humana (v. cap. 8), y los datos en mujeres solo pueden obtenerse tras la utilización justificada de los diferentes antibióticos.

Con escasas excepciones, β -lactámicos, macrólidos y fosfomicina se consideran de elección en el tratamiento de infecciones durante el embarazo. El metronidazol y la ticarcilina son teratógenos en animales, por lo que es mejor evitarlos; no se conoce la potencialidad teratogénica de la rifampicina y la trimetoprima. Ya se ha indicado la acción tóxica de las tetraciclinas sobre los dientes y huesos del feto; a ello se suma la hepatotoxicidad que pueden provocar en embarazadas, sobre todo si existe insuficiencia renal previa. Teóricamente, los aminoglucósidos pueden llegar a lesionar la función auditiva fetal, pero esto solo se ha comprobado en el caso de la tuberculosis que requiere tratamiento muy prolongado. En esta última patología hay datos suficientes que indican que todos los fármacos de primera línea (rifampicina, etambutol, isoniazida y pirazinamida) presentan un alto índice de seguridad (v. cap. 66).

Además de los potenciales efectos sobre el feto, algunos parámetros farmacocinéticos están también alterados en el embarazo: cambios en la absorción oral por aumento del pH gástrico, mayor V_d , menor unión a proteínas plasmáticas, y aumento en el metabolismo y el aclaramiento renal de los antibióticos (v. cap. 8). Estos cambios obligan a un aumento considerable de las dosis de la mayoría de antibióticos para lograr un efecto terapéutico favorable.

Aunque todos los antimicrobianos pasan a la leche, la mayoría se encuentra en concentraciones inferiores a las del plasma materno. Puesto que el pH de la leche es más ácido que el del plasma, se concentrarán más los fármacos que se ionicen como bases, lo que ocurre con la eritromicina, el metronidazol, el cotrimoxazol, la lincomicina y la isoniazida. Pero, aunque su concentración sea baja, se debe evitar la presencia en la leche de sulfamidas y ácido nalidíxico por el riesgo de producir hemólisis en lactantes con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD) (v. cap. 7), de cloranfenicol en las primeras semanas del lactante y de metronidazol por el peligro de toxicidad neurológica. Las tetraciclinas presentes en la leche materna se absorben con dificultad, por formar quelatos con el Ca^{2+} .

4.4. Función renal

El impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de los antibióticos depende del grado en que estos son excretados en forma activa por el riñón, sea por filtración, por secreción o por ambos mecanismos. El hecho de no tener en cuenta la reserva funcional renal del paciente ha sido y es origen de numerosas complicaciones asociadas a elevadas concentraciones de antibióticos; con ello no se pretende desaconsejar la utilización de un antibiótico si está

Tabla 60-2 Utilización de fármacos antimicrobianos durante el embarazo^a

Fármacos	Toxicidad en el embarazo	Riesgo ^b
Antibacterianos		
Ácido nalidíxico	Desconocida. En animales inmaduros produce artropatía. En recién nacidos, aumento de presión intracraneal	C
Aminoglucósidos	Dosis altas pueden producir ototoxicidad	D
Azitromicina	Ninguna conocida	B
Aztreonam	Ninguna conocida	B
Cefalosporinas	Ninguna conocida	B
Claritromicina	Toxicidad en animales	C
Clindamicina	No se conoce	B
Cloranfenicol	Desconocida. En el niño, «síndrome gris»	C
Cotrimoxazol	Véase trimetoprima y sulfamidas	
Dapsona	No se conoce; carcinógena en ratas y ratones; reacciones hemolíticas en recién nacidos con deficiencia en G-6-PD	C
Doripenem	Ninguna conocida	B
Eritromicina	No se conoce	B
Espectinomicina	No se conoce	B
Fosfomicina	Ninguna conocida	B
Fluoroquinolonas	Artropatía en animales	C
Imipenem-cilastatina	Tóxico en algunos animales embarazados	C
Linezolid	No bien conocidos	C
Meropenem, doripenem, ertapenem	Ninguna conocida	B
Metenamina	No se conoce	C
Metronidazol	Ninguna conocida	B
Nitrofurantoina	Anemia hemolítica en recién nacidos con déficit de G-6-PD	B
Norfloxacin	Artropatía en animales inmaduros	C
Penicilinas	Ninguna conocida	B
Penicilina + inhibidores β -lactamasas	Ninguna conocida	B
Sulfamidas	Hemólisis en recién nacidos con deficiencia de G-6-PD; aumento de riesgo de ictericia nuclear en recién nacidos; teratogenia en algunos animales	C
Tetraciclinas	Decoloración y displasia dentaria, inhibición de crecimiento óseo en fetos. Toxicidad hepática y uremia en uso intravenoso (i.v.) a embarazadas con mala función renal o por sobredosificación	D
Trimetoprima y cotrimoxazol	Teratógeno en ratas; antagonista de folatos	C
Vancomicina y teicoplanina	Ninguna conocida	B
Antimicobacterias		
Capreomicina	No se conoce ninguna	C
Cicloserina	No se conoce	C
Dapsona	Toxicidad en animales	C
Estreptomicina	Posible lesión ototóxica en el feto	D
Etambutol	No se conoce ninguna	B

(Continúa)

Tabla 60-2 Utilización de fármacos antimicrobianos durante el embarazo^a (cont.)

Fármacos	Toxicidad en el embarazo	Riesgo^b
Etionamida	Teratogena en animales	C
Isoniazida	Embriocida en algunos animales	C
Pirazinamida	Se desconoce	C
Rifabutina	Ninguna conocida	B
Rifampicina	Ninguna conocida	B
Antifúngicos sistémicos		
Anfotericina B	No se conoce ninguna	B
Anidulafungina	Ninguna conocida	C
Caspofungina	Ninguna conocida	C
Flucitosina	Teratogena en ratas	C
Fluconazol	Toxicidad en animales	C
Griseofulvina	Embriotóxica y teratogena en animales; carcinógena en roedores	C
Itraconazol	Toxicidad en animales	C
Ketoconazol	Teratogeno y embriotóxico en ratas	C
Micafungina	Ninguna conocida	C
Miconazol	No se conoce ninguna	C
Nistatina	No se conoce	C
Terbinafina	Ninguna descrita	B
Voriconazol	Sin datos	D
Antivíricos sistémicos		
Abacavir	Toxicidad en animales	C
Aciclovir	Ninguna conocida	B
Amantadina	Teratogena y embriotóxica en ratas	C
Amprenavir	Toxicidad en animales	C
Cidofovir	Efectos carcinogénicos y embriotóxicos en ratas	C
Delavirdina	Toxicidad en animales	C
Didanosina	Ninguna conocida	B
Efavirenz	Toxicidad en animales	C
Estavudina	Toxicidad en animales	C
Foscarnet	Toxicidad en animales	C
Ganciclovir	Toxicidad en animales	C
Indinavir	Toxicidad en animales	C
Interferones	Aumento del número de abortos	C
Lamivudina	Toxicidad en animales	C
Nelfinavir	Ninguna descrita	B
Nevirapina	Toxicidad en animales	C
Oseltamivir	Muy pocos datos	C
Ribavirina	Mutágena, teratogena, embrioletal en casi todas las especies y, posiblemente, carcinógena en animales	X

Tabla 60-2 Utilización de fármacos antimicrobianos durante el embarazo^a (cont.)

Fármacos	Toxicidad en el embarazo	Riesgo ^b
Ritonavir	Retraso en desarrollo, menor peso. No descrita teratogenicidad	B
Saquinavir	Ninguna conocida	B
Vidarabina	Teratógena en animales	C
Zalcitabina	Toxicidad en animales	C
Zanamivir	Ninguna descrita	B
Zidovudina	Toxicidad en animales	C
Antiparasitarios		
Albendazol	Toxicidad en animales	C
Cloroquina	Ninguna conocida a dosis recomendadas para la profilaxis de la malaria. A dosis altas: efectos embriotóxicos y teratógenos en animales	C
Emetina	No está establecida, pero se sabe que es cardiotoxica	C
Furazolidona	No se conoce ninguna. Hemólisis en recién nacidos con deficiencia en G-6-PD	C
Hidroxiclороquina	No se conoce ninguna a dosis recomendadas para la profilaxis de la malaria. A dosis altas: teratígeno en ratas	C
Lindano	Se absorbe por la piel. Toxicidad potencial en el sistema nervioso central (SNC) del feto	B
Mebendazol	Teratígeno y embriotóxico en ratas	C
Mefloquina	Ninguna conocida a dosis bajas (profilácticas). A dosis altas, embriotoxicidad y teratogenicidad en animales	C
Metronidazol	No se conoce ninguna. Carcinógeno en ratas y ratones	B
Niclosamida	No se absorbe; se desconoce toxicidad en el feto	B
Paromomicina	Se absorbe mal; se desconoce toxicidad en el feto	B
Pentamidina	No está definida su seguridad	C
Permetrina	Se absorbe mal; se desconoce toxicidad en el feto	B
Piperazina	Ninguna conocida	B
Pirantel	Se absorbe mal; se desconoce toxicidad en el feto	B
Piretrinas y butóxido de piperonilo	Se absorben mal; se desconoce toxicidad en el feto	B
Pirimetamina	Teratógena en animales	C
Pirimetamina + sulfadoxina	Teratógena en animales; aumenta el riesgo de ictericia nuclear en recién nacidos	C
Praziquantel	No se conoce ninguna	B
Primaquina	Hemólisis en déficit de G-6-PD	C
Quinacrina	No está definida su seguridad	C
Quinina	Dosis altas provocan aborto; hipoplasia del nervio acústico y sordera en el feto; se han descrito alteraciones visuales, anomalías de extremidades y viscerales	X
Suramina	Teratógena en ratones	C
Tiabendazol	No se conoce ninguna	B
Yodoquinol	No se conoce	B

^aModificado de Briggs, 2002 y Gilbert et al., 2006.

^bClasificación de la Food and Drug Administration (FDA): A: sin riesgo. B: estudios en animales no han demostrado riesgo, pero no hay datos en mujeres o descrita toxicidad en animales, pero estudios en mujeres embarazadas no los confirman (fármaco probablemente inocuo). C: toxicidad demostrada en animales, pero sin datos en mujeres embarazadas o sin datos tanto en animales como en mujeres (usar solo si el potencial beneficio supera al potencial riesgo). D: existen datos en embarazadas que demuestran el riesgo de toxicidad para el feto. (Su uso puede aceptarse asumiendo el riesgo del tratamiento. Por ejemplo, si el tratamiento es imprescindible y no existe mejor alternativa terapéutica.) X: el riesgo del tratamiento es superior al potencial beneficio (contraindicados).

indicado realmente, cuando basta con adaptar la dosis al grado de insuficiencia renal. Esto se consigue mediante la reducción de cada dosis o la prolongación del intervalo interdosas, la reducción de la dosis total diaria o una combinación de ambos, siendo este último procedimiento el más utilizado. Puesto que la eliminación renal difiere según los antibióticos, conviene clasificarlos en función del grado de excreción.

Existen diversos nomogramas para calcular la dosis según el grado de insuficiencia renal (v. [cap. 9](#)), la mayoría de los cuales se basa en el cálculo del aclaramiento de creatinina a partir de la concentración de creatinina plasmática sin considerar que esta puede estar disminuida por déficit de producción, como ocurre en las situaciones en que existe una reducción significativa de masa muscular (p. ej., pacientes caquéticos o ancianos). En las [tablas 60-3 y 60-4](#) se exponen, a

Tabla 60-3 Modificación en la dosificación de antibióticos en la insuficiencia renal

Antibiótico	t _{1/2} plasmática (h)		Dosis	Intervalo entre dosis (h)
	Normal	IR ^a		
1. Reducción importante de la dosis requerida				
Amantadina	15-20	>168	200 mg	7 días
Amikacina	2	44-86	7,5 mg/kg	>36 (monitorización)
Estreptomicina	2-3	>100	0,5 g (i.m.)	36
Flucitosina	3-6	70	28,5 mg/kg	24
Gentamicina	2	24-60	1,7 mg/kg	48 h (monitorización)
Kanamicina	3	30-80	7,5 mg/kg	>36 h
Netilmicina	2,5	33	2 mg/kg	48 h (monitorización)
Tobramicina	2-3	56-72	2,0 mg/kg	48 h (monitorización)
Vancomicina	6	240	15 mg/kg	7 días
2. Reducción moderada de la dosis requerida				
Aciclovir	2-2,5	20	6,2 mg/kg	24
Azlocilina	1	5	45 mg/kg	12
Aztreonam	1,7-2	6-8,7	30 mg/kg	24
Carbenicilina	0,5-1	12,5	75 mg/kg	8
Cefalexina	1	5-30	15 mg/kg	12
Cefalotina	0,5	3-18	30 mg/kg	12
Cefapirina	0,9	2,4	15 mg/kg	12
Cefazolina	1,9	32	15 mg/kg	12
Cefmenoxima	0,8	7,6	15 mg/kg	24
Cefmetazol	0,8	15	15 mg/kg	24
Cefoxitina	0,7-1	22	15 mg/kg	24
Cefradina	0,7	8-15	15 mg/kg	12
Cefsulodina	1,9	13	30 mg/kg	12
Ceftazidima	1,8	16-25	30 mg/kg	24
Ceftizoxima	1,7	25-36	30 mg/kg	24
Cefuroxima	1,4-1,8	20	15 mg/kg	24
Fluconazol	30	—	200-400 mg	24
Ganciclovir	2,7	29	5 mg/kg	24
Imipenem	0,8-1	3,5	15 mg/kg	12
Moxalactam	2,2	19	25 mg/kg	12
Norfloxacinó	4	8	400 mg	24

Tabla 60-3 Modificación en la dosificación de antibióticos en la insuficiencia renal (cont.)

Antibiótico	t _{1/2} plasmática (h)		Dosis	Intervalo entre dosis (h)
	Normal	IR ^a		
Ofloxacino	8	35	400 mg	48
Penicilina G	0,5	7-10	30.000 U/kg	8
Teicoplanina	45	61	6 mg/kg	24
Ticarcilina	1-1,5	13	45 mg/kg	12
Trimetoprima (TMP)	11	25	2 comprimidos (400 mg de SMX y 80 mg de TMP)	12
Sulfametoxazol (SMX)	9	27		
3. Reducción escasa o nula de la dosis requerida				
Amoxicilina	1	16	30 mg/kg	24
Ampicilina	0,5-1	8-12	30 mg/kg	24
Anfotericina B	10-18	40	0,5 mg/kg	1-2 días
Cefixima	3,1	—	400 mg	24
Cefoperazona	1,6-2,4	2,2	30 mg/kg	12
Cefotaxima	1,5	2,7	30 mg/kg	12
Ceftriaxona	8	12-15	15 mg/kg	24
Ciprofloxacino	3-5	5-10	750 mg	24
Clindamicina	2,4	6	8,5 mg/kg	6
Cloranfenicol	2-3	3-4	10 mg/kg	6
Cloxacilina	0,5	0,8	15 mg/kg	4-6
Doxiciclina	18,5	20,9	200 mg/kg	24
Eritromicina	1,4	5,6	7 mg/kg	6
Etambutol	4	8	15 mg/kg	24
Etionamida	2-4	7	0,5-1 g	24
Isoniazida	1,5	1,3-10,7	5 mg/kg	24
Ketoconazol	8	7	200 mg	24
Metronidazol	6-14	8-15	7,5 mg/kg	6
Mezlocilina	1,1	1,6	50 mg/kg	6
Oxacilina	0,5	2	15 mg/kg	6
Pefloxacino	7-10	12	400 mg	12
Piperacilina	1,3-1,5	1,2-3,1	50 mg/kg	12
Rifampicina	2-3	2-5	600 mg/día	24
Zidovudina	1	1,6	200 mg	4
4. Antibióticos contraindicados				
Ácido nalidíxico	1,5	21		
Bacitracina	1,5	¿?		
Metenamina	3-6	¿?		
Nitrofurantolna	0,3	1		
Tetraciclina	8,5	57-108		

^aInsuficiencia renal grave (Cl_{cr} < 10 mL/min) (anuria).

*Insuficiencia renal grave ($Cl_{cr} < 10$ mL/min) (anuria).

Tabla 60-4 Dosis de antibióticos en hemodiálisis y diálisis peritoneal (CAPD)

Antibiótico	Hemodiálisis (posdiálisis)	Diálisis peritoneal
Aciclovir	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Amikacina	5-7 mg/kg	15-20 mg/L/día
Amoxicilina	1 dosis normal	250 mg/12 h
Anfotericina B	No necesita	1 dosis para GFR < 10
Aztreonam	0,5 g	1 dosis para GFR < 10
Cefazolina	0,5-1 g	0,5 g/12 h
Cefepima	1 g	—
Cefotaxima y ceftizoxima	1 g	1 g/día
Cefoxitina	1 g	1 g/día
Ceftazidima	1 g	0,5-1 g/día
Ciprofloxacino	250 mg/12 h	250 mg/8 h
Claritromicina	1 dosis normal	No necesita
Clindamicina	No necesita	No necesita
Didanosina	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Eritromicina	No necesita	No necesita
Ertapenem	150 mg (si 6 h antes de diálisis)	—
Etambutol	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Etionamida	No necesita	No necesita
Famciclovir	No hay datos	No hay datos
Flucitosina	1 dosis normal	0,5-1 g/24 h
Fluconazol	200 mg	1 dosis para GFR < 10
Foscarnet	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Ganciclovir		
<i>Inducción: 5 mg/kg/12 h (i.v.)</i>	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
<i>Mantenimiento: 5 mg/kg/24 h (i.v.)</i>	0,6 mg/kg	—
Gatifloxacino	200 mg/24 h	200 mg/24 h
Gentamicina	1-2 mg/kg	3-4 mg/L/día
Imipenem	250 mg (repetir/12 h)	1 dosis para GFR < 10
Levofloxacino	500 mg (1 dosis)	Igual que en hemodiálisis
Linezolid	600 mg/12 h	—
Meropenem	500 mg	500 mg/24 h
Metronidazol	1 dosis normal	1 dosis para GFR < 10
Mezlocilina	No necesita	No necesita
Netilmicina	2 mg/kg	3-4 mg/L/día
Ofloxacino	100 mg/12 h	GFR < 10

Tabla 60-4 Dosis de antibióticos en hemodiálisis y diálisis peritoneal (CAPD) (cont.)

Antibiótico	Hemodiálisis (posdiálisis)	Diálisis peritoneal
Penicilina G	1 dosis normal GFR < 10	1 dosis para GFR < 10
Pirazinamida	Si diálisis 3/semana: 40 mg/kg 24 h antes de diálisis	—
Piperacilina	1 dosis normal GFR < 10	1 dosis para GFR < 10
Teicoplanina	1 dosis normal para GFR < 10	1 dosis para GFR < 10
Ticarcilina	3 g si GFR < 10	3 g/12 h
Trimetoprima	1 dosis normal	1 dosis/24 h
Valaciclovir	1 dosis para GFR < 10	1 dosis para GFR < 10
Vancomicina	1 g/semana	1 g/semana
Zidovudina	100 mg	1 dosis para GFR < 10

GFR: tasa de filtrado glomerular; i.v.: vía intravenosa.
Tomado de Sanford, 2010.

título orientativo, las dosis recomendadas para los diversos grupos de antibióticos en la insuficiencia renal grave y en situaciones que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal. En cualquier caso, y especialmente para los antibióticos con toxicidad dependiente de la dosis, el ajuste de esta debe hacerse de forma individualizada mediante la *monitorización de las concentraciones plasmáticas*, siempre que sea posible.

4.5. Función hepática

La importancia de la metabolización por diferentes sistemas enzimáticos hepáticos es conocida y analizada en los correspondientes capítulos. Sin embargo, es importante destacar el gran número de antibióticos que son metabolizados por enzimas del sistema P450 y el importante número de interacciones derivadas de este hecho que debe ser conocido y analizado antes de iniciar el tratamiento. Aunque el hígado tiene una gran capacidad de reserva, en la insuficiencia hepática grave se debe reducir la dosis de los antibióticos que se eliminan por metabolismo hepático; caso, por ejemplo, del cloranfenicol, macrólidos y lincosaminas. La $t_{1/2}$ de la rifampicina y de la isoniazida está prolongada también en los pacientes con cirrosis. Asimismo, la concentración biliar de los antibióticos que se eliminan por esta vía puede disminuir en los pacientes con enfermedad hepática o con obstrucción biliar, como es el caso de algunas penicilinas (tabla 60-5).

Debe considerarse también la posibilidad de tener que administrar antibióticos potencialmente hepatotóxicos en pacientes con patología hepática. No existen normas definidas por falta de datos, pero es aconsejable prescindir de estos fármacos, tanto más cuanto mayor sea la alteración existente. En las tablas 60-6 y 60-7 se exponen los datos farmacocinéticos y la dosificación de los antibióticos en la enfermedad hepática.

4.6. Peculiaridades idiosincrásicas

La existencia de peculiaridades genéticas o metabólicas influye sobre el comportamiento terapéutico o tóxico del antibiótico (v. cap. 8). Tal ocurre, por ejemplo, con los pacientes que tienen un déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa en los que pueden ocasionar hemólisis las sulfamidas, nitrofurantoina, furazolidona, sulfonas o cloranfenicol. En los acetiladores lentos, la isoniazida muestra

Tabla 60-5 Antibióticos cuya dosis debe modificarse en la disfunción hepática grave

1. Antimicrobianos	
Cefoperazona	Cloranfenicol
Eritromicina	Isoniazida
Clindamicina	Metronidazol
Rifampicina	Pirazinamida
2. Antifúngicos	
Intraconazol	Ketoconazol
3. Antivíricos	
Didanosina	
4. Antiparasitarios	
Praziquantel	

mayor tendencia a producir neurotoxicidad. Por causas no bien conocidas, la administración intramuscular de antibióticos en los pacientes diabéticos presenta menor biodisponibilidad.

4.7. Obesidad

El progresivo aumento de pacientes con peso elevado en los países desarrollados y la mala respuesta terapéutica a diferentes antibióticos han hecho necesario valorar las causas de esta ineficacia y su relación con los potenciales cambios farmacocinéticos que se producen en este grupo de población, muy especialmente en los casos de obesidad mórbida. En diferentes estudios se ha demostrado la dificultad para ajustar las dosis necesarias, analizando si esto debe hacerse de acuerdo con el peso corporal total, el peso ideal o el peso corporal ajustado. Los resultados son todavía poco concluyentes por la dificultad para reunir un número suficiente de pacientes con características

Tabla 60-6 Variaciones farmacocinéticas de algunos antibióticos en la enfermedad hepática

Antibiótico	Cl _R	Cl _{NR}	V _d	t _{1/2}
Aztreonam	±	±	↑	↑
Cefoperazona	↓	↓	↑	↑↑
Cefotaxima	↓	↓	↑	↑↑
Ceftriaxona	—	↑	↑	↑
Eritromicina	↓	↓	↑	↑
Metronidazol	↓			↑↑
Mezlocilina	↓			↑
Ofloxacino	↓			↑
Pefloxacino	↓			↑↑
Vancomicina	↓	↓	↓	↑↑↑

Cl_{NR}: aclaramiento extrarrenal; Cl_R: aclaramiento renal; t_{1/2}: semivida de eliminación; V_d: volumen de distribución.

similares, no solo en peso, sino por grupos de edad, pero se sabe que, en el caso de los antibióticos que, como los aminoglucósidos y los β-lactámicos, se eliminan sin modificar por la orina, tanto el V_d como el aclaramiento están aumentados y, en consecuencia, la dosis necesaria para alcanzar la concentración adecuada, tanto en el pico (C_{max}) como en el valle (C_{min}), son significativamente mayores. En estos pacientes, está especialmente indicada la monitorización para el ajuste individual de la dosis.

4.8. Otros factores

Además, algunos factores locales pueden impedir la adecuada respuesta al tratamiento: a) la existencia de pus o tejido necrótico representa una dificultad para que el antibiótico alcance la concentración suficiente en el sitio de la infección, siendo necesaria, en la mayor parte de los casos, la limpieza quirúrgica de la zona; b) la existencia de procesos obstructivos (litiasis renal o biliar) que favorecen el estasis y el crecimiento bacteriano, dificultando la llegada del antibiótico al sitio de la infección; c) la presencia de cuerpos extraños (material de sutura, prótesis, catéteres y sondas) que contribuyen a mantener la infección, quizá porque alteran localmente los mecanismos de defensa, y d) la presencia de microorganismos anaerobios puede reducir la actividad de algunos antibióticos (p. ej., aminoglucósidos).

5. Monitorización

De lo expuesto se desprende la conveniencia de controlar las concentraciones plasmáticas de los antibióticos, especialmente en pacientes graves, en los que existan factores que alteren la respuesta, y en los de mayor toxicidad concentración-dependiente. En el caso de los antibióticos, como para los restantes grupos terapéuticos, el objetivo de la monitorización es «lograr la mayor eficacia terapéutica con la menor toxicidad», cuando ambos están relacionados con la concentración de fármaco alcanzado; sin embargo, mientras que para los restantes fármacos la correcta dosificación debe basarse exclusivamente en las características del paciente, que condicionan el comportamiento cinético del fármaco en el organismo, en el caso de los antibióticos, además, hay que tener en cuenta el tipo de

Tabla 60-7 Antibióticos con concentración biliar igual o mayor a la plasmática

1. Antibacterianos	
Ampicilina	Ciprofloxacino
Mezlocilina	Clindamicina
Piperacilina	Eritromicina
Cefoxitina	Metronidazol
Cefmetazol	Rifampicina
Ceftriaxona	Tetraciclinas
Cefoperazona	
2. Antifúngicos	
Anfotericina B	

microorganismo responsable, su sensibilidad a los antibióticos y la localización de la infección.

La monitorización de los antibióticos es necesaria: a) para antibióticos de índice terapéutico pequeño (p. ej., aminoglucósidos y vancomicina); b) en pacientes en los que, a pesar de una dosificación aparentemente adecuada, la respuesta al tratamiento no es favorable; c) cuando existen variables por parte del paciente que puedan incidir sobre el nivel en equilibrio estacionario, incrementándose el riesgo de toxicidad (p. ej., insuficiencia renal, recién nacidos y ancianos), y d) en tratamientos muy prolongados con antibióticos de toxicidad potencial elevada.

Las concentraciones plasmáticas de antibióticos deben medirse en dos muestras de sangre: la primera (concentración mínima o valle) debe extraerse al final del intervalo de administración, inmediatamente antes de la administración de la dosis siguiente; la segunda muestra (C_{max} o pico), a los 30 min de la administración de una dosis intravenosa en el caso de los aminoglucósidos y a los 60 min de la administración intravenosa de una dosis de glucopéptidos. La primera determinación debe realizarse una vez que el fármaco ha alcanzado la fase de equilibrio estacionario, lo que en la mayor parte de los antibióticos ocurre muy rápidamente (aproximadamente a las 24 h de haber iniciado el tratamiento). El intervalo terapéutico es difícil de precisar, puesto que la concentración de antibiótico necesaria dependerá del germen responsable, de la CMI para un determinado antibiótico y de la localización de la infección; es fácil comprender que la concentración plasmática necesaria para el tratamiento de una infección urinaria con aminoglucósidos puede ser mucho más baja que si lo que se pretende tratar es una infección localizada en un tejido al que este grupo de antibióticos accede con dificultad (p. ej., una endocarditis o una osteomielitis). La concentración tóxica está, sin embargo, bastante bien establecida (para la gentamicina, por ejemplo, en el mínimo, nunca debe superar los 2 mg/L en el caso de la administración de varias dosis al día y ser inferior a 1 mg/L en la administración de una única dosis diaria; v. cap. 62), pero el fracaso terapéutico, en el caso de las infecciones, no siempre puede atribuirse a concentraciones plasmáticas insuficientes, sino a otros factores, como el desarrollo de resistencias, alteraciones en el órgano afectado que impidan la penetración del antibiótico, etc.

III. Asociaciones de antibióticos

En principio, es preferible utilizar un único antibiótico para el tratamiento de una infección. Sus ventajas son claras: se evitan riesgos tóxicos innecesarios, se reduce el coste, disminuye la posible

aparición de resistencias, aunque, en casos de resistencia por un solo escalón, puede ocurrir exactamente lo contrario (p. ej., tratamiento de la tuberculosis).

Cuando se analiza la acción de dos antibióticos sobre un cultivo bacteriano puro *in vitro*, aparecen las siguientes respuestas:

- a) **Sinergia:** la acción combinada de los antibióticos es mayor que la suma de ambas cuando se administran por separado.
- b) **Adición:** la acción combinada es igual a la suma de las acciones independientes.
- c) **Antagonismo:** la acción combinada es inferior a la del producto más eficaz cuando se emplea solo.
- d) **Indiferencia:** la acción combinada no es más potente que la del producto más eficaz cuando se emplea solo.

Está justificada la asociación de antibióticos en las siguientes situaciones:

- a) **Para impedir la aparición de resistencias a antibióticos.** Se ha demostrado claramente su utilidad en el tratamiento de micobacterias, tanto la tuberculosa como la leprosa y otras atípicas (v. cap. 66). Es posible que evite también la resistencia a rifampicina en infecciones estafilocócicas.
- b) **Como terapia inicial.** En pacientes inmunodeprimidos o en infecciones graves cuya etiología aún no está determinada y se desea cubrir el espectro más amplio posible.
- c) **En infecciones mixtas.** Se dan, sobre todo, en infecciones peritoneales, pélvicas, en abscesos cerebrales, en infecciones de inmunodeprimidos y en algunas otras.
- d) **Para reducir la toxicidad.** En el caso de que la dosis completa de un antibiótico produzca un efecto tóxico, cabría reducir el riesgo mediante una disminución de la dosis, completando el efecto con otro antibiótico. En la práctica, este caso es raro, pero ocurre con la asociación de rifampicina y anfotericina B en el tratamiento de micosis sistémicas; con la asociación se requieren dosis menores del antifúngico, que, como se sabe, produce una elevada nefrotoxicidad.
- e) **Producción de sinergias.** Existen combinaciones sinérgicas, bien demostradas en la clínica, aunque en menor cantidad que las que se observan *in vitro*. Son de destacar las siguientes:
 - a) infecciones por enterococos en que las penicilinas facilitan la penetración de aminoglucósidos en las bacterias. Se admite que la dosis de aminoglucósido necesaria puede ser claramente inferior a la utilizada en otras indicaciones;
 - b) infecciones por *Streptococcus viridans*, asociando penicilina G y gentamicina, aunque en muchas de estas infecciones basta la penicilina G sola;
 - c) infecciones por *Staphylococcus aureus*: la asociación de la rifampicina con vancomicina aumenta la acción bactericida, evitando el desarrollo de resistencias a la rifampicina sola; también es sinérgica la asociación de cloxacilina o vancomicina a los aminoglucósidos;
 - d) infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*: los aminoglucósidos muestran sinergia con penicilinas y cefalosporinas antipseudomonas,
 - y e) infecciones graves por *Klebsiella*: puede apreciarse sinergia entre cefalosporinas y aminoglucósidos.

La sinergia de ciertas combinaciones ha podido diseñarse previamente a partir del análisis de los mecanismos de acción. Es lo que ocurre con la combinación de inhibidores de la dihidrofólico reductasa y las sulfamidas: trimetoprima-sulfametoxazol (v. cap. 65) y la pirimetamina con sulfadoxina en la malaria (v. cap. 70). Otra sinergia de interés es la combinación de inhibidores de β -lactamasas con antibióticos

β -lactámicos, como es el caso del ácido clavulánico con amoxicilina y del sulbactam con la ampicilina (v. cap. 61).

La anfotericina B, al desestructurar la membrana de ciertos hongos, puede facilitar la penetración de la flucitosina, de modo que sean necesarias dosis menores de anfotericina B; la asociación de caspofungina que altera la pared fúngica facilita la acción de derivados imidazólicos (p. ej., voriconazol) por favorecer su acceso a los sitios de acción intracelular, pudiendo, de esta manera, aumentar la eficacia en tratamientos resistentes a otros antifúngicos, como ocurre en el caso de la aspergilosis invasiva (v. cap. 67).

Antagonismos. En estudios *in vitro*, y basándose en el mecanismo de acción de los diferentes antibióticos, se han observado numerosos antagonismos, especialmente entre los antibióticos que actúan en la fase de multiplicación bacteriana, como los β -lactámicos, y los antibióticos bacteriostáticos (p. ej., tetraciclinas). *In vivo*, el antagonismo no siempre se manifiesta como una falta de respuesta clínica de manera tan clara; pero, en general, debe evitarse la asociación bacteriostático-bactericida, sobre todo para los antibióticos que actúan en la fase de multiplicación bacteriana.

Por último, no hay que olvidar la posible inactivación de antibióticos si se mezclan en el líquido de infusión con otros antibióticos u otros fármacos, por lo que, como norma general, hay que administrarlos por separado. Esta inactivación puede ocurrir *in vivo* cuando dos antibióticos, cuya inactivación *in vitro* ha sido demostrada, se encuentran juntos en el plasma durante un tiempo prolongado; es el caso de los aminoglucósidos y las penicilinas en pacientes con insuficiencia renal.

Los mecanismos generales por los que los antibióticos pueden interactuar con otros fármacos, que son comunes con los restantes grupos terapéuticos, se analizan en el capítulo 10.

Además, en cada uno de los capítulos de esta sección se indican los de mayor interés clínico (v. caps. siguientes).

IV. Profilaxis con antibióticos

Una de las principales causas del consumo exagerado de antibióticos en todo el mundo es su utilización con fines profilácticos, muchas veces injustificada. Se aplica profilaxis en las siguientes situaciones:

- a) Para evitar la adquisición de microorganismos exógenos que no forman parte, en condiciones normales, de la flora humana habitual y a los que el individuo sano ha estado expuesto con seguridad; por ejemplo, *Plasmodium* y *Neisseria meningitidis*.
- b) Para evitar el acceso a zonas estériles del organismo de gérmenes de otras zonas (p. ej., infecciones urinarias por bacterias habituales de la vagina o del intestino).
- c) Para evitar o disminuir la gravedad de procesos agudos en pacientes crónicos; por ejemplo, agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- d) Para disminuir la aparición de infecciones en pacientes de alto riesgo; por ejemplo, inmunodeprimidos.
- e) Para impedir recaídas en infecciones graves que el paciente ha tenido previamente; por ejemplo, endocarditis bacterianas.
- f) Para prevenir la aparición de infecciones como consecuencia de intervenciones quirúrgicas.

En la práctica, la profilaxis con antibióticos se debe limitar a casos muy específicos en los que se pretende prevenir la infección por un germen conocido utilizando un antibiótico de actividad contrastada. Las formas de utilización se describirán al exponer las aplicaciones de los correspondientes antibióticos en la tabla 60-8,

Tabla 60-8 Profilaxis con antiinfecciosos en procesos médicos

Infección	Gérmenes responsables	Fármacos recomendados	Dosis en adultos	Dosis en niños
Meningitis	<i>Neisseria meningitidis</i>	Rifampicina	600 mg/12 h (4 dosis)	10 mg/kg/12 h (4 dosis)
		Alternativas		
		Minociclina	200 mg (primera dosis) y 100 mg/12 h (3 días)	4 mg/kg (primera dosis) y 2 mg/kg/12 h (3 días)
		Ciprofloxacino	750 mg (dosis única)	No recomendado
		Ceftriaxona	250 mg i.m. (dosis única)	<12 años: 125 mg (dosis única)
	<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo B	Rifampicina	600 mg/12 h (4 dosis)	20 mg/kg/24 h (4 días)
Oftalmía del recién nacido	Gonococo <i>Chlamydia trachomatis</i>	Eritromicina (0,5%) o tetraciclina (1%) o nitrato de plata (1%)		1-2 gotas
Tuberculosis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazida	300 mg/24 h	10 mg/kg/día (dosis máxima: 300 mg/día)
Celulitis recurrente	<i>Streptococcus</i> grupo A	Penicilina G benzatina	1.200.000 U/4 semanas	
Bacteriuria durante el embarazo	<i>Escherichia coli</i>	Amoxicilina	500 mg/24 h (10 días)	
Contacto sexual sospechoso de infección	Gonococo <i>Chlamydia trachomatis</i>	Doxiciclina	100 mg/12 h (7 días)	
		±		
		Ceftriaxona	125 mg	
		Alternativa		
		Ceftriaxona ^a	250 mg/24 h (7 días)	
	<i>Treponema pallidum</i>	Penicilina G benzatina ^a	2.400.000 U (dosis única)	
Fiebre reumática	<i>Streptococcus</i> grupo A	Penicilina G benzatina	1.200.000 U/4 semanas	<25 kg, 600.000 U >25 kg, 1.200.000 U (cada 4 semanas)
		Alérgicos a la penicilina: eritromicina	30 mg/kg/día	250 mg/12 h
Cólera	<i>Vibrio cholerae</i>	Tetraciclina	250 mg/6 h (5 días)	<10 años, 500 mg/día >10 años, 1 g/día (5 días)
Diarrea de los viajeros	<i>Escherichia coli</i>	Cotrimoxazol o doxiciclina	160 mg TMP y	10 mg TMP y
	<i>Campylobacter</i>		800 mg SMX/día	50 mg SMX/día
	<i>Shigella</i>		100 mg/día	No recomendada
	<i>Salmonella</i>			
		Alternativas		No recomendada
		Ciprofloxacino	500 mg/día	No recomendada
		Norfloxacino	400 mg/día	

Tabla 60-8 Profilaxis con antiinfecciosos en procesos médicos (cont.)

Infección	Gérmenes responsables	Fármacos recomendados	Dosis en adultos	Dosis en niños
Endocarditis bacteriana				
Manipulaciones dentarias y de las vías respiratorias superiores				
a) Vía oral		Amoxicilina	3 g, 1 h antes de la intervención y 1,5 g, 6 h después	50 mg/kg, 1 h antes de la intervención y 25 mg/kg, 6 h después
- En alérgicos a penicilinas		Eritromicina 6 h después ^b	1 g, 2 h antes y 1,5 g, 6 h después ^b	20 mg/kg, 2 h antes y 10 mg/kg, 6 h después
b) Vía parenteral (pacientes con alto riesgo)		Ampicilina	2 g i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención	50 mg/kg i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención
		+		
		gentamicina	1,5 mg/kg i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención	2 mg/kg i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención
- En alérgicos a las penicilinas		Vancomicina	1 g i.v. (infusión de 60 min), 1 h antes de la intervención	20 mg/kg i.v. (infusión de 60 min), 1 h antes de la intervención
Intervenciones gastrointestinales y genitourinarias				
a) Vía oral		Amoxicilina	3 g, 1 h antes de la intervención y 1,5 g 6 h después	50 mg/kg, 1 h antes de la intervención y 25 mg/kg, 6 h después
b) Vía parenteral (pacientes de alto riesgo)		Ampicilina	2 g i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención	50 mg/kg i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención
		+		
		gentamicina	1,5 mg/kg i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención	2 mg/kg i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención
- En alérgicos a penicilinas		Vancomicina	1 g i.v. (infusión de 60 min) 1 h antes de la intervención	20 mg/kg i.v. (infusión de 60 min) 1 h antes de la intervención
		+		
		gentamicina	1,5 mg/kg i.m. o i.v., 30-60 min antes de la intervención	2 mg/kg i.m. o i.v., 30 min antes de la intervención

i.m.: vía intramuscular; i.v.: vía intravenosa; SMX, sulfametoxazol; TMP: trimetoprima.

^aAlgunos autores recomiendan la asociación de doxiciclina y ceftriaxona, tanto en la profilaxis de la gonococia como en la de la sífilis.^bAlgunos autores consideran que una sola dosis es suficiente.

en que se resumen las situaciones clínicas de carácter médico en las que se realiza profilaxis. A pesar de ser práctica frecuente, no se debe emplear profilaxis antibiótica en las enfermedades crónicas del aparato respiratorio. Con ello no solo no se evitan las infecciones agudas, sino que estas son causadas por gérmenes frecuentemente resistentes. Lo correcto es el tratamiento precoz en cuanto aparezcan signos de infección.

La *profilaxis quirúrgica* presenta un problema mayor, por ser una práctica extraordinariamente extendida con administración de antibióticos en el preoperatorio y durante el postoperatorio, a veces

durante varios días. La profilaxis quirúrgica es correcta si se tienen en cuenta las siguientes normas:

- Existencia de riesgo importante de contaminación o infección postoperatoria. En cirugía limpia y salvo excepciones (cirugía cardíaca y vascular, ortopédica con prótesis, oftalmológica y neurocirugía) no está justificada la profilaxis.
- Elección del antibiótico considerando los gérmenes que con mayor probabilidad se encuentren en el lugar de la intervención.

- c) En el momento de la intervención deben existir concentraciones tisulares eficaces del antibiótico elegido, por lo que es fundamental el momento de administración de los antibióticos; en general, la primera dosis debe administrarse antes de iniciar la inducción anestésica, excepto en el caso de la vancomicina, que debe administrarse 60 min antes.
- d) Puesto que el objetivo de la profilaxis es proteger durante la intervención y en el postoperatorio inmediato, la administración de antibióticos debe limitarse al período más breve posible y más inmediato al comienzo de la intervención. Si la intervención es muy larga, se recomienda una segunda dosis a las 4 h de la primera. En cirugía sucia, la administración de antibióticos se considera terapéutica, por lo que su administración continuará 5 a 10 días durante el postoperatorio.
- e) No deben utilizarse profilácticamente los antibióticos más potentes y, por lo tanto, más eficaces en el tratamiento de una infección.
- f) Es importante que cada hospital tenga protocolos propios de profilaxis; así se aumenta la eficacia, se evitan resistencias y se disminuye el gasto.

V. Elección de antibiótico

En la [tabla 60-9](#) se expone un listado de aplicaciones de antibióticos en las principales infecciones bacterianas. Se señala el antibiótico de elección y las múltiples alternativas posibles, pero es evidente que la selección definitiva deberá hacerse teniendo en cuenta las circunstancias específicas de cada ambiente, que son las que marcan la sensibilidad y las resistencias desarrolladas para cada germen.

Tabla 60-9 Antibióticos de elección en las principales infecciones bacterianas^a

Bacteria	Antibiótico de elección	Alternativas
Cocos grampositivos		
<i>Staphylococcus aureus</i>		
- Sensibles a meticilina	Penicilina resistente a penicilinas	Cefalosporina de primera generación, carbapenemes, clindamicina, dalbavancina, daptomicina, diritromicina, fluoroquinolonas, macrólidos, quinupristina-dalfopristina, linezolid, vancomicina, teicoplanina, ceftarolina, ceftobiprol
- Resistentes a meticilina	Vancomicina con o sin rifampicina	Teicoplanina, cotrimoxazol, quinupristina-dalfopristina, linezolid, daptomicina, dalbavancina, ceftarolina, ceftobiprol
<i>S. epidermidis</i>	Vancomicina con o sin rifampicina	Teicoplanina, rifampicina + cotrimoxazol o fluoroquinolonas, dalbavancina, daptomicina
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupo A, B, C y G)	Penicilina G o V con o sin aminoglucósidos	Otros β-lactámicos, eritromicina, claritromicina, azitromicina, diritromicina, telitromicina
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ampicilina + gentamicina	Vancomicina + gentamicina, linezolid, daptomicina, tigeciclina (activa <i>in vitro</i>)
- En infecciones del tracto urinario	Nitrofurantoína, fosfomicina	
<i>Enterococcus faecium</i>	Ampicilina + gentamicina	Vancomicina + gentamicina, linezolid, quinupristina-dalfopristina
<i>Streptococcus anaerobius</i> (<i>Peptostreptococcus</i>)	Penicilina G	Clindamicina, eritromicina, vancomicina, doxiciclina
<i>Streptococcus pneumoniae</i> sensible a penicilina	Penicilina G	Amoxicilina, eritromicina, cefalosporina de primera generación
<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a penicilina	Vancomicina ± rifampicina, gatifloxacino, levofloxacino, moxifloxacino	Cefalosporinas de tercera o cuarta generación, carbapenemes, quinupristina-dalfopristina, linezolid, telitromicina
Cocos gramnegativos		
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicilina + ácido clavulánico	Cotrimoxazol, cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, eritromicina, azitromicina y claritromicina, diritromicina, telitromicina, doxiciclina
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Ceftriaxona, cefixima, cefpodoxima	Espectinomicina, cotrimoxazol, fluoroquinolonas
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina G, ceftriaxona o cefotaxima	Ceftizoxima, cotrimoxazol, sulfamidas, cloranfenicol
Bacilos grampositivos		
<i>Bacillus anthracis</i>	Doxiciclina o ciprofloxacino	Eritromicina y penicilina G, meropenem, vancomicina, claritromicina
<i>Clostridium perfringens</i>	Penicilina G	Cloranfenicol, metronidazol, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, penicilinas anti- <i>Pseudomonas</i> , carbapenemes
<i>Clostridium tetani</i>	Penicilina G, metronidazol	Doxiciclina, carbapenemes

Tabla 60-9 Antibióticos de elección en las principales infecciones bacterianas^a (cont.)

Bacteria	Antibiótico de elección	Alternativas
<i>Clostridium difficile</i>	Vancomicina (vía oral)	Metronidazol, bacitracina (vía oral), fidaxomicina
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Eritromicina	Penicilina G, clindamicina
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	Vancomicina	Penicilina G + aminoglucósido
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina con o sin gentamicina	Cotrimoxazol, tetraciclina y eritromicina
Enterobacilos gramnegativos		
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazol, clindamicina	Cefoxitina, carbapenemes, piperacilina-tazobactam, ticarcilina + ácido clavulánico, ampicilina + sulbactam, amoxicilina-ácido clavulánico
<i>Campylobacter jejuni</i>	Eritromicina, fluoroquinolonas	Doxiciclina, azitromicina, claritromicina, clindamicina
<i>Campylobacter fetus</i>	Imipenem	Aminoglucósidos, ampicilina, cloranfenicol, eritromicina
<i>Enterobacter</i>	Carbapenemes	Aminoglucósidos, ureidopenicilinas, ticarcilina, cotrimoxazol, fluoroquinolonas
<i>Escherichia coli</i>	Ampicilina, amoxicilina, fluoroquinolonas, aminoglucósidos	Cefalosporinas, penicilinas anti- <i>Pseudomonas</i> , cotrimoxazol, amoxicilina + ácido clavulánico, ticarcilina + ácido clavulánico, imipenem, ampicilina + sulbactam, y aztreonam
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>	Cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas, carbapenemes	Aminoglucósidos, amoxicilina + ácido clavulánico, ticarcilina + ácido clavulánico, cotrimoxazol, imipenem, penicilinas, tetraciclinas, temocilina, aztreonam
<i>Proteus mirabilis</i>	Ampicilina, cotrimoxazol	Cefalosporinas, penicilinas anti- <i>Pseudomonas</i> , imipenem, cloranfenicol
<i>Proteus</i> indol-positivo	Cefotaxima, ceftizoxima o ceftriaxona	Aminoglucósidos, penicilinas, anti- <i>Pseudomonas</i> , amoxicilina + ácido clavulánico, ticarcilina + ácido clavulánico, imipenem, cotrimoxazol, ampicilina-sulbactam, tetraciclinas, fluoroquinolonas, aztreonam y ceftazidima
<i>Providencia stuartii</i>	Amikacina, cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas	Ticarcilina + ácido clavulánico, aminoglucósidos, penicilinas anti- <i>Pseudomonas</i>
<i>Salmonella typhi</i>	Fluoroquinolonas, ceftriaxona	Ampicilina, amoxicilina, cotrimoxazol y cloranfenicol
<i>Serratia marcescens</i>	Cefalosporinas de tercera generación, carbapenemes	Aminoglucósidos, cotrimoxazol, ceftazidima, penicilinas anti- <i>Pseudomonas</i> , fluoroquinolonas y aztreonam
<i>Shigella</i>	Fluoroquinolonas	Cotrimoxazol, azitromicina, ampicilina
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Cotrimoxazol, fluoroquinolonas	Cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos
Otros bacilos gramnegativos		
<i>Acinetobacter</i>	Imipenem, meropenem, fluoroquinolonas + amikacina o ceftazidima	Ampicilina-sulbactam, sulbactam, colistina
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Fluoroquinolonas	Cotrimoxazol, cefalosporinas de 3.ª o 4.ª generación, aminoglucósidos, carbapenemes, tetraciclina
<i>Bordetella pertussis</i>	Eritromicina	Cotrimoxazol
<i>Brucella</i>	Doxiciclina + aminoglucósidos	Doxiciclina + rifampicina, cotrimoxazol, fluoroquinolonas + rifampicina, minociclina + rifampicina
<i>Eikenella corrodens</i>	Ampicilina o penicilina G	Eritromicina, tetraciclina, imipenem, amoxicilina-ácido clavulánico y ampicilina-sulbactam
<i>Francisella tularensis</i>	Estreptomina o gentamicina	Doxiciclina, cloranfenicol, ciprofloxacino
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Metronidazol	Clindamicina
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Ceftriaxona, eritromicina o azitromicina	Cotrimoxazol, fluoroquinolona y amoxicilina-ácido clavulánico

(Continúa)

Tabla 60-9 Antibióticos de elección en las principales infecciones bacterianas^a (cont.)

Bacteria	Antibiótico de elección	Alternativas
<i>Haemophilus influenzae</i>		
- Meningitis y otras infecciones graves	Cefotaxima y ceftriaxona	Cefuroxima, fluoroquinolonas, cotrimoxazol
- Otras infecciones	Amoxicilina ± ácido clavulánico, cefalosporinas de segunda o tercera generación, cotrimoxazol	Azitromicina, claritromicina, telitromicina
<i>Legionella</i> spp.	Eritromicina con o sin rifampicina, fluoroquinolonas, azitromicina	Cotrimoxazol, doxiciclina, claritromicina
<i>Pasteurella multocida</i>	Penicilina G, ampicilina, amoxicilina	Doxiciclina, ceftriaxona, amoxicilina + ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Penicilinas anti- <i>Pseudomonas</i> ceftazidima o cefoperazona, imipenem, meropenem, ciprofloxacino	Aminoglucósidos asociados a cualquiera de los señalados, en infecciones graves.
<i>Burkholderia (Pseudomonas) cepacia</i>	Cotrimoxazol, meropenem	Ciprofloxacino, minociclina
<i>Stenotrophomonas maltophilia (Xantomonas)</i>	Cotrimoxazol	Ticarclina-ácido clavulánico, minociclina, doxiciclina, ceftazidima
<i>Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei</i>	Ceftazidima, imipenem	Cotrimoxazol, doxiciclina
<i>Vibrio cholerae</i>	Doxiciclina, tetraciclina y fluoroquinolonas	Cloranfenicol, cotrimoxazol
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Cotrimoxazol, fluoroquinolonas	Cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos
Bacilos acidorresistentes		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> y otras micobacterias	Véase el capítulo 66	
Actinomicetos		
<i>Actinomyces israelii</i>	Penicilina G o ampicilina	Doxiciclina, ceftriaxona
<i>Nocardia</i>	Cotrimoxazol	Minociclina, amikacina + imipenem, ceftriaxona
Clamidias		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Doxiciclina	Eritromicina, claritromicina, azitromicina, fluoroquinolonas
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Doxiciclina, azitromicina	Eritromicina, ofloxacino, levofloxacino
Micoplasmas		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Eritromicina, claritromicina, azitromicina	Doxiciclina, fluoroquinolonas
<i>Rickettsias</i>	Doxiciclina	Cloranfenicol, fluoroquinolonas
Espiroquetas		
<i>Borrelia burgdorferi</i> (enfermedad de Lyme)	Doxiciclina, ceftriaxona y cefotaxima	Penicilina G o V, azitromicina, claritromicina
<i>Borrelia</i> spp.	Doxiciclina	Penicilina G, eritromicina
<i>Leptospira</i>	Penicilina G	Doxiciclina
<i>Treponema pallidum</i>	Penicilina G	Tetraciclinas y eritromicina
Virus		
Veánse los capítulos 68 y 69		
*Modificado a partir de Mandell, 2010 y Sanford, 2011.		

BIBLIOGRAFÍA

Textos de carácter general

Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Fichas técnicas. Disponibles en: www.aemps.es. CIMA.

AMA Drug evaluations. Annual; 1991.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.

Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Saag MS, editors. The Sanford guide to antimicrobial therapy; 2010; 40th ed.

Lewis K, Salyers AA, Taber HW, Wax RG. Bacterial resistance to antimicrobials. New York: Marcel Dekker; 2002.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010.

Artículos de carácter general

Adeboyeke D, Scott S, Hodson ME. Open follow-up study of tobramycin nebulizer solution and colistin in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006;5:561-5.

Anderson GD, Linn AM. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacology approach. *Pharmacotherapy* 2009;29:680-90.

Andes D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:165-72.

Azanza JR, García E, Sádaba B, Manubens A. Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. *Enf Infect y Microbiol Clin* 2009;27:593-9.

Barclay L, Murata P. Guidelines for drug dosing in chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 2007;75:1487-96.

Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:415-26.

Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick JM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:23-30.

Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:210-58.

Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy. Safety considerations. *Drug Safety* 2001;24:553-65.

Bundtzen RW, Gerber AU, Cohn DL, Craug WA. Postantibiotic suppression of bacterial growth. *Rev Infect Dis* 1981;3:28-37.

Butler DR, Kuhn RJ, Chandler MH. Pharmacokinetic of anti-infective agents in paediatric patients. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:374-95.

Butts JD. Intracellular concentrations of antibacterial agents and related clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:63-84.

Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:216-31.

Chow AW, Jewesson PJ. Pharmacokinetics and safety of antimicrobial agents during pregnancy. *Rev Infect Dis* 1985;7:287-313.

Craig WA. The postantibiotic effect. *Clin Microbiol Newsletter* 1991;13:121-4.

Dawling SH, Crome P. Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly: An update. *Clin Pharmacokinet* 1989;17:236-63.

DeRyke CA, Young Lee S, Kuti JL, Nicolau DP. Optimising dosing strategies of antibacterials utilising pharmacodynamic principles. Impact on the development of resistance. *Drugs* 2006;66:1-14.

Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs* 2007;67:351-68.

Falconer AB, Brown ED. New screens and targets in antibacterial drug discovery. *Current Opinion in Microbiology* 2009;12:497-504.

Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenes-Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumoniae (VAP) with intravenous

colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003;36:1111-8.

Gillum JG, Israel DS, Polk RE. Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial agents. *Clin Pharmacokinet* 1993;25:450-82.

Gilman JT. Therapeutic drug monitoring in the neonate and pediatric age group. Problems and clinical pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:1-10.

Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996;335:1445-54.

Gudmundsson S, Vogelmann B, Craig WA. Decreased bactericidal activity during the period of the postantibiotic effect. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:921-30.

Guglielmo BJ, Hohn DC, Koo PJ, Hunt TK, Sweet RL, Conte JE. Antibiotic prophylaxis in surgical procedures. A critical analysis of the literature. *Arch Surg* 1983;118:943-55.

Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:49-64.

Heineman J, Bubenik S, McClave S, Martindale R. Fighting fire with fire: is it time to use probiotics to manage pathogenic bacterial diseases? *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:343-8.

Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:143-60.

Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991;324:601-12.

Knight JA, Davis EM, Manouilov K, Hoie EB. The effect of postnatal age on gentamicin pharmacokinetics in neonates. *Pharmacotherapy* 2003;23:992-6.

Kutateladze M, Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends in Biotechnology* 2010;28:591-5.

Li RC, Zhu M, Schentag J. Achieving an optimal outcome in the treatment of infections. The role of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:1-16.

Liu P, Muller M, Derendorf H. Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus time concentrations. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:285-90.

Medical Letter. Safety of antimicrobial drugs in pregnancy 1987;29:61-3.

Medical Letter. Handbook of antimicrobial therapy. New York; 1990.

Mulheran M, Hyman-Taylor P, Tan KH, et al. Absence of cochleotoxicity measured by standard and high-frequency pure tone audiometry in a trial of once vs three times-daily tobramycin in cystic fibrosis patients. *Antimicrob. Ag. Chemother* 2006;50:2293-5.

Nathan C. Fresh Approaches to Anti-Infective Therapies. *Sci Transl Med* 2012;4:140sr2-140sr2.

Nau R, Sörgel F, Prange HW. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:223-46.

Nicolau DP. Predicting antibacterial response from pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles. *Infection* 2001;29(Supl. 2):11-5.

Paap CHM, Nahata MC. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:280-318.

Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy* 2007;27:1081-91.

Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompliano DL. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:29-40.

Rennie RP. Current and future challenges in the development of antimicrobial agents. *Handb Exp Pharmacol* 2012;45-65.

- Ricci S, Del Favero A, Longo VG. Central nervous system side-effects of anti-infectious drugs. *Drugs Today* 1986;22:283-300.
- Rockowitz J, Tunkel AR. Bacterial meningitis. Practical guidelines for management. *Drugs* 1995;50:838-53.
- Rybak MJ, McGrath BJ. Combination antimicrobial therapy for bacterial infections. Guidelines for the clinician. *Drugs* 1996;52:390-405.
- Sarkar P, Gould IM. Antimicrobial agents are societal drugs. How should this influence prescribing? *Drugs* 2006;66:893-901.
- Sefton AM. Mechanisms of antimicrobial resistance: their clinical relevance in the new millennium. *Drugs* 2002;62:557-66.
- Soriano F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2002;20:407-12.
- Stubbings W, Bostock J, Ingam E, et al. Deletion of the multiple-drug efflux pump AcrAB in *Escherichia Coli* prolongs the postantibiotic effect. *Antimicrob. Ag. Chemother* 2005;49:1206-8.
- Vallano A, Arnau JM. Antimicrobianos y embarazo. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27(9):536-42.
- Waldor MK. Disarming pathogens — a new approach for antibiotic development. *N Engl J Med* 2006;354:296-7.
- Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature* 2000;406:775-81.
- Wenk M, Vozeh S, Follath F. Serum level monitoring of antibacterial drugs: A review. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:475-92.
- Wise R. The clinical relevance of protein binding and tissue concentrations in antimicrobial therapy. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:470-82.
- Wolska KI, Grzes K, Kurek A. Synergy between novel antimicrobials and conventional antibiotics or bacteriocins. *Polish J. Microbiol* 2012;61:95-104.
- Wood GCh, Swanson JM. Aerosolised antibacterial for the prevention and treatment of hospital-acquired pneumonia. *Drug* 2007;67:903-14.
- Wright GD. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat Rev Micro* 2007;5:175-86.
- Zhanel GG, Craig WA. Pharmacokinetic contribution to postantibiotic effects. Focus on aminoglycosides. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:377-92.
- Zeitlinger BS, Zeitlinger M, Leiner I, et al. Clinical scoring system for the prediction of target site occupation of antimicrobials in patients with sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:75-83.

Antibióticos β -lactámicos

A. Mediavilla y J.M. García-Lobo

I. Importancia actual del grupo en la terapia antimicrobiana

La denominación de β -lactámicos agrupa un número de antibióticos cuyo origen se remonta a 1928, cuando Fleming descubrió la inhibición del crecimiento de *Staphylococcus aureus* alrededor de un hongo contaminante, el *Penicillium*, del que se obtuvo posteriormente la **penicilina**. Las **cefalosporinas** se iniciaron en 1948, cuando Botzu obtuvo, del hongo *Cephalosporium acremonium*, material activo frente a *S. aureus*. Actualmente, los β -lactámicos continúan siendo el grupo más numeroso e importante en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Esta importancia se debe a: a) su potente acción antibacteriana, de carácter bactericida; b) el amplio espectro alcanzado por muchos derivados; c) la existencia de preparados que resisten la inactivación enzimática por las bacterias, y de inhibidores enzimáticos con o sin actividad antibacteriana propia; d) favorables características farmacocinéticas: absorción oral, buena difusión tisular y aumento en la $t_{1/2}$ de eliminación de algunos derivados, y e) escasos efectos adversos.

II. Descripción de los antibióticos β -lactámicos

1. Clasificación y características químicas

Su nombre se debe a la existencia de un anillo β -lactámico en la molécula de todos los derivados (figs. 61-1 y 61-2). La estructura básica de las penicilinas contiene este anillo β -lactámico asociado a otro tiazolidínico de cinco componentes, lo que origina el **ácido 6-aminopenicilánico**, fundamental para su actividad; a él se asocia una cadena lateral, extraordinariamente variable, de la que dependen las diferencias en actividad y farmacocinética de las diversas penicilinas.

En las cefalosporinas, el anillo β -lactámico está asociado a otro dihidrotiazidínico de seis componentes, formando así el **ácido 7-aminocefalosporánico**, biológicamente activo; a diferencia de las penicilinas, son dos las cadenas laterales que se unen a este núcleo fundamental y modifican la actividad antibacteriana o características farmacocinéticas (v. más adelante).

1.1. Penicilinas

De las penicilinas producidas de modo natural, la **bencilpenicilina** o **penicilina G** es la única que se usa clínicamente (v. fig. 61-1). La asociación de procaína y benzatina prolonga su $t_{1/2}$, aunque solo se pueden administrar por vía intramuscular.

Las **fenoxialquilpenicilinas** (tabla 61-1; v. fig. 61-1) **penicilina V**, **feneticilina** y **propicilina** mejoraron la absorción oral, aumentando la resistencia a la hidrólisis ácida en el estómago. La **metecilina** y la **naftcilina** resisten la inactivación enzimática por las β -lactamasas de *S. aureus*, y lo mismo ocurre con las **isoxazolipenicilinas**: **oxacilina**, **cloxacilina**, etc.

Con las **aminopenicilinas**, **ampicilina**, **amoxicilina**, etc., se logró ampliar el espectro hacia algunas bacterias gramnegativas (p. ej., *Escherichia coli* y *Haemophilus influenzae*).

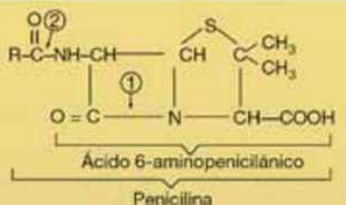
Las modificaciones en la molécula que originaron las **carboxipenicilinas**, como la **carbenicilina**, y de las **ureidopenicilinas**, como la **azlocilina**, consiguieron ampliar más el espectro, incluyendo la actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa*. Las **amidopenicilinas** **amidinocilina** o **mecilinam** son derivados del ácido 6-aminopenicilánico con afinidad exclusiva por la PBP-2 de enterobacterias (v. apartado III); su derivado **pivmecilinam** puede administrarse por vía oral. La presencia de un grupo metoxi en el anillo β -lactámico de la ticarcilina dio lugar a la **temocilina**, compuesto muy resistente a la inactivación enzimática por β -lactamasas de muchas bacterias gramnegativas, especialmente enterobacterias.

1.2. Cefalosporinas









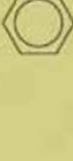

De *Cephalosporium* se obtuvieron las cefalosporinas C, N y P, de las cuales la C es la base de las nuevas cefalosporinas. A partir de ella se obtuvo el ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), que, con diferentes cadenas laterales, dio lugar a varias generaciones de cefalosporinas (v. tabla 61-1 y fig. 61-2). Las variaciones en C7 del 7-ACA modifican su actividad antibacteriana, la sustitución en posición 3 del anillo dihidrotiazidínico origina modificaciones farmacocinéticas, y la presencia del grupo metiltiotetrazol en posición 3 del anillo dihidrotiazolidínico está relacionada con alteraciones de la coagulación e intolerancia al alcohol. Las moléculas con un grupo metoxi en posición 7 del 7-ACA constituyen el grupo de las **cefamicinas**, generalmente no reconocido como independiente. Las más recientes, **ceftarolina** y **ceftobiprol**, son activas sobre *S. aureus* meticilínresistentes (Met-R), por lo que algunos las consideran de 5.ª generación.

1.3. Otros β -lactámicos

Son los **monobactámicos** y **carbapenemes** (fig. 61-3). Los primeros se caracterizan por la presencia de un anillo β -lactámico monocíclico, al cual se unen diferentes radicales que confieren al **aztreonam** una elevada resistencia a la inactivación por β -lactamasas de bacterias gramnegativas. En los carbapenemes (**imipenem**, **meropenem**, **doripenem**, etc.), el azufre endocíclico es sustituido por un grupo metileno, quedando el átomo de azufre en posición adyacente al anillo bicíclico (v. tabla 61-1).



① = β -lactamasa; ② = amidasa

R	Penicilina
	Penicilina G
	Penicilina V
	Meticilina
	Nafcilina
	Isoxazolipenicilinas $R_1 = R_2 = \text{H}$: oxacilina $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{H}$: cloxacilina $R_1 = R_2 = \text{Cl}$: dicloxacilina $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = \text{F}$: flucloxacilina
	Aminopenicilinas $R = \text{H}$: ampicilina $R = \text{OH}$: amoxicilina
	Carbenicilina
	Ticarcilina
	Ureidopenicilinas $R = \text{H}$: azlocilina $R = \text{SO}_2\text{CH}_3$: mezlocilina
	Piperacilina

1.4. Inhibidores de β -lactamasas

2. Mecanismo de acción

Para comprender el modo de acción de este grupo de antibióticos, es preciso recordar los aspectos básicos de la biología y la síntesis de la mureína, que se encuentran esquemáticamente representados en las [figuras 61-4 y 61-5](#).

La dificultad para alcanzar los sitios de acción puede explicar, al menos en parte, la ineficacia de los β -lactámicos sobre muchas especies bacterianas; por ejemplo, *clamidias* y *rickettsias* de localización intracelular, o bacterias acidorresistentes con una pared muy rica en lípidos impermeables a los β -lactámicos.

Aparte de estas bacterias, con resistencia natural a los β -lactámicos, en las bacterias potencialmente sensibles existen diferencias notables que condicionan la llegada de los β -lactámicos a los sitios de acción.

En organismos grampositivos, las membranas externas son fácilmente accesibles a moléculas polares, excepto en micobacterias donde la abundancia en lípidos y ceras constituye una barrera hidrofóbica a compuestos polares. Lo mismo ocurre en bacterias gramnegativas, por la existencia de una membrana externa. En esta membrana externa y en las de las micobacterias, se encuentran unas proteínas denominadas *porinas*, integradas en la membrana, que contienen un poro de carácter hidrofílico que permite el paso de compuestos polares por difusión. La mayoría de los β -lactámicos atraviesan la membrana externa a través de las porinas. En *E. coli* y en casi todas las enterobacterias, existen dos porinas principalmente: OmpF y OmpC, aunque en condiciones de crecimiento dentro del organismo humano se sintetiza casi exclusivamente OmpC.

La difusión a través de las porinas es un *proceso pasivo* y, por lo tanto, la concentración de antibiótico en el espacio extracelular y en el espacio periplasmático tenderá a igualarse. Sin embargo, en el espacio periplasmático existen enzimas capaces de inactivar los β -lactámicos (v. más adelante), por lo que la concentración de antibiótico en el espacio periplasmático dependerá de la difusión a través de la mem-

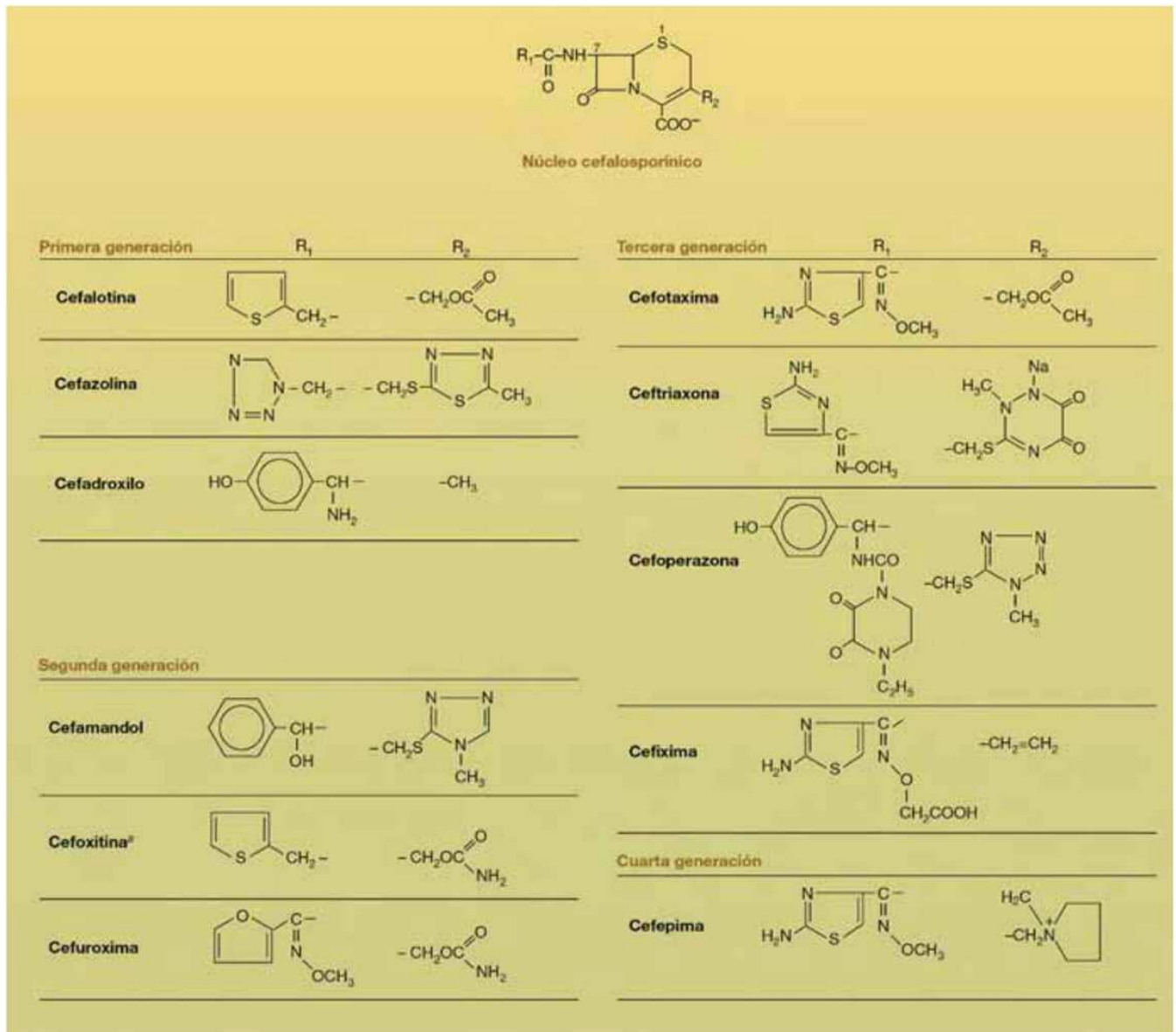


Figura 61-2 Estructura general de las cefalosporinas con el núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico. ^a Poseen además un radical $-\text{OCH}_3$ en posición 7.

brana externa y de la susceptibilidad a las enzimas inactivadoras (β -lactamasas); un β -lactámico puede ser activo sobre una bacteria poco permeable, si es resistente a la hidrólisis enzimática.

El lipopolisacárido (LPS) también constituye una barrera de permeabilidad, ya que, al poseer un carácter iónico, puede bloquear la vía de entrada hidrofóbica a través de las bicapas lipídicas, evitando así la entrada de los compuestos *menos polares*. Las bacterias gram-negativas presentan resistencia natural a penicilinas muy grandes o muy cargadas, o que, por otras razones, no pueden atravesar la barrera impuesta por el LPS y la membrana externa.

La actividad de β -lactámicos requiere que las bacterias estén creciendo activamente. En estas condiciones, la falta de transpeptidación y la actividad normal de mureína hidrolasas (autolisinas) hace que la mureína se debilite y la bacteria se destruya por lisis osmótica.

En una población bacteriana susceptible a los β -lactámicos siempre existen algunas células que por diferentes razones no son lisadas. Este fenómeno se denomina *tolerancia* y puede producir el fracaso del tratamiento,

que se define como la respuesta bacteriostática en lugar de bactericida a los β -lactámicos. Esto es bien conocido en el neumococo, que requiere la actividad de una autolisina, dependiente de acetilcolina, para que se produzca la lisis por penicilina. El neumococo puede sustituir la colina por etanolamina en los lípidos de su membrana; esto no afecta a su crecimiento, pero deja inactiva la autolisina, por lo que la penicilina no actúa como bactericida, sino como bacteriostático. Estas variantes de neumococo mantienen una concentración mínima inhibidora (CMI) baja para penicilina, pero su concentración mínima bactericida (CMB) aumenta de forma considerable. En *S. aureus* se observa un fenómeno similar para la nafcilina: mientras que la relación CMB/CMI en cepas normales es de alrededor de 4, llega a ser superior a 100 en cepas tolerantes. Las bacterias tolerantes no son mutantes, sino el resultado de una adaptación fenotípica. Al retirar el antibiótico, las variantes tolerantes recuperan su susceptibilidad original.

3. Mecanismos de resistencia bacteriana

Se pueden resumir en tres tipos: alteraciones del transporte, modificación de los sitios de acción y producción de β -lactamasas. Este último es, sin duda, el más importante, aunque es habitual en las

Tabla 61-1 Clasificación de antibióticos β -lactámicos**A. Penicilinas**

1. *Naturales*
Penicilina G (bencil) (sódica, potásica)
Penicilina G procaína
Penicilina G benzatina
2. *Resistentes al ácido*
Penicilina V
Feneticilina
Propicilina
3. *Resistentes a β -lactamasas (anti-stafilocócicas)*
Meticilina
Nafcilina
Isoxazolilopenicilinas:
– Cloxacilina
– Dicloxacilina
– Flucloxacilina
– Oxacilina
4. *Aminopenicilinas (amplio espectro)*
Ampicilina:
– Bacampicilina
– Metampicilina
– Pivampicilina
– Talampicilina
Amoxicilina
Hetacilina
Epicilina
Ciclacilina
5. *De amplio espectro (anti-Pseudomonas)*
Carbenicilina:
– Carfecilina
– Carindacilina
Ticarcilina
Ureidopenicilinas:
– Azlocilina
– Mezlocilina
Apalcilina
Piperacilina
6. *Amidinopenicilinas*
Mecilinam
Pivmecilinam
7. *Resistentes a β -lactamasas (gramnegativas)*
Temocilina

B. Cefalosporinas

1. *Primera generación*
Cefalotina
Cefazolina
Cefapirina
Cefalexina
Cefadroxilo
Cefradina
2. *Segunda generación*
Cefuroxima
Cefamandol
Cefoxitina^a
Cefmetazola^a
Cefaclor
Cefonicida
Cefprozilo
3. *Tercera generación*
Cefminox
Cefotaxima
Ceftizoxima
Ceftazidima
Cefoperazona
Ceftriaxona
Cefotetán^a
Cefixima
Cefpodoxima
Ceftibuteno
4. *Cuarta generación*
Cefepima
Cefpiroma
Ceftarolina
Ceftobiprol

C. Monobactámicos

- Aztreonam
- Carumonam

D. Carbapenemes

- Imipenem
- Ertapenem
- Biapenem
- Faropenem
- Meropenem
- Doripenem

E. Inhibidores de β -lactamasas

- Ácido clavulánico
- Sulbactam
- Tazobactam

^aEstructura de cefamicina.

bacterias resistentes de origen clínico la presencia simultánea de más de un mecanismo de resistencia.

Por ejemplo, muchas cepas de *Acinetobacter baumannii* producen varias β -lactamasas y expresan bombas de expulsión activa como mecanismo adicional, siendo la coexistencia de ambos mecanismos responsable de un efecto sinérgico en la CMI que es mucho más alto que la suma de las CMI de bacterias con mecanismos individuales.

3.1. Alteración del transporte

Los β -lactámicos deben alcanzar sus puntos de fijación (PBP) en la cara externa de la membrana citoplasmática, lo que se consigue

fácilmente en bacterias grampositivas, y por difusión a través de las porinas (OmpC, principalmente) en las gramnegativas. Mutantes que no produzcan la porina OmpC son resistentes a penicilinas y son frecuentes en pacientes tratados previamente con cefalosporinas.

Esta forma de resistencia es frecuente en enterobacterias (*Salmonella*, *Klebsiella* y *Enterobacter*) y en *Pseudomonas*. La pérdida de las porinas constituye un mecanismo inespecífico de resistencia que con frecuencia produce resistencia cruzada para los compuestos que las utilizan como vía de entrada. Además de las llamadas porinas generales, se conocen otras específicas cuya apertura puede estar controlada por la unión de su ligando. Un ejemplo es la porina OprD de *Pseudomonas*, que también se utiliza para

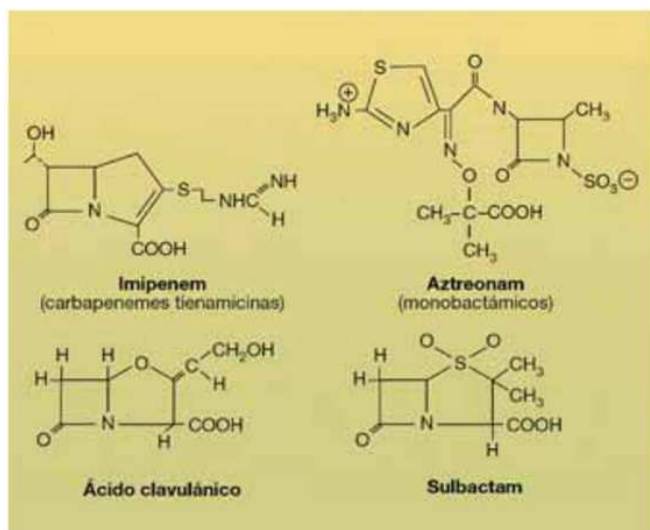


Figura 61-3 Estructura de otros β -lactámicos (tienamicinas y monobactámicos) y de inhibidores de β -lactamasas.

transporte de imipenem; su pérdida es un mecanismo habitual de resistencia a este antibiótico, aunque se requieran mecanismos adicionales (síntesis de β -lactamasas) para completar la resistencia. En el caso del meropenem y el doripenem se requiere, además, la intervención de bombas de expulsión que no son necesarias para producir resistencia al imipenem.

Otra forma de resistencia a β -lactámicos que puede incluirse en este punto está relacionada con las ya mencionadas bombas de salida (eflujo) o de expulsión, sistemas inespecíficos de bombeo

al exterior de moléculas diversas. La inactivación de una bomba de salida, en cepas resistentes de *Pseudomonas* productoras de β -lactamasas o con las PBP alteradas, da lugar a un notable descenso de su resistencia, lo cual indica que en este género, y probablemente en otros gramnegativos, la resistencia a β -lactámicos es el resultado de la cooperación entre estos mecanismos de resistencia, como se ha descrito en el caso de los carbapenemes. La inhibición de bombas de eflujo desempeña un papel importante en la resistencia de bacilos gramnegativos no fermentadores.

3.2. Alteración de los sitios de acción

La disminución de la afinidad de los β -lactámicos por las PBP es un mecanismo de resistencia frecuente en bacterias grampositivas, siendo la resistencia de *S. aureus* a meticilina el mejor ejemplo.

La meticilina se une con gran afinidad a la PBP2 de *S. aureus*, produciendo la lisis de la bacteria. Son frecuentes las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina que, además de su PBP2 normal, presentan una forma nueva de esta proteína llamada PBP2a o PBP2' con muy baja afinidad por la meticilina, y, por tanto, resistentes a este antibiótico. La proteína PBP2a es producto de un gen *mecA* presente solo en el cromosoma de *S. aureus* resistentes a meticilina, que se supone que lo ha adquirido de otra especie bacteriana. Además de estos mutantes resistentes a meticilina, se han aislado variantes de *S. aureus*, resistentes a diversos β -lactámicos, que producen una PBP2a con afinidad alterada por muchos β -lactámicos, incluidos carbapenemes, o una gran cantidad de PBP4, una de las PBP de bajo peso molecular. Está en investigación una molécula (cyslabdano) que altera la expresión o la función de esta PBP2'. Su unión a imipenem potencia la actividad del antibiótico sobre *S. aureus* MetR y, sin embargo, carece de actividad sobre β -lactamasas activas sobre penicilinas y cefalosporinas producidas por esta misma especie bacteriana.

Los enterococos presentan una resistencia natural a muchos β -lactámicos, especialmente cefalosporinas, debido a la baja afinidad de una de sus PBP

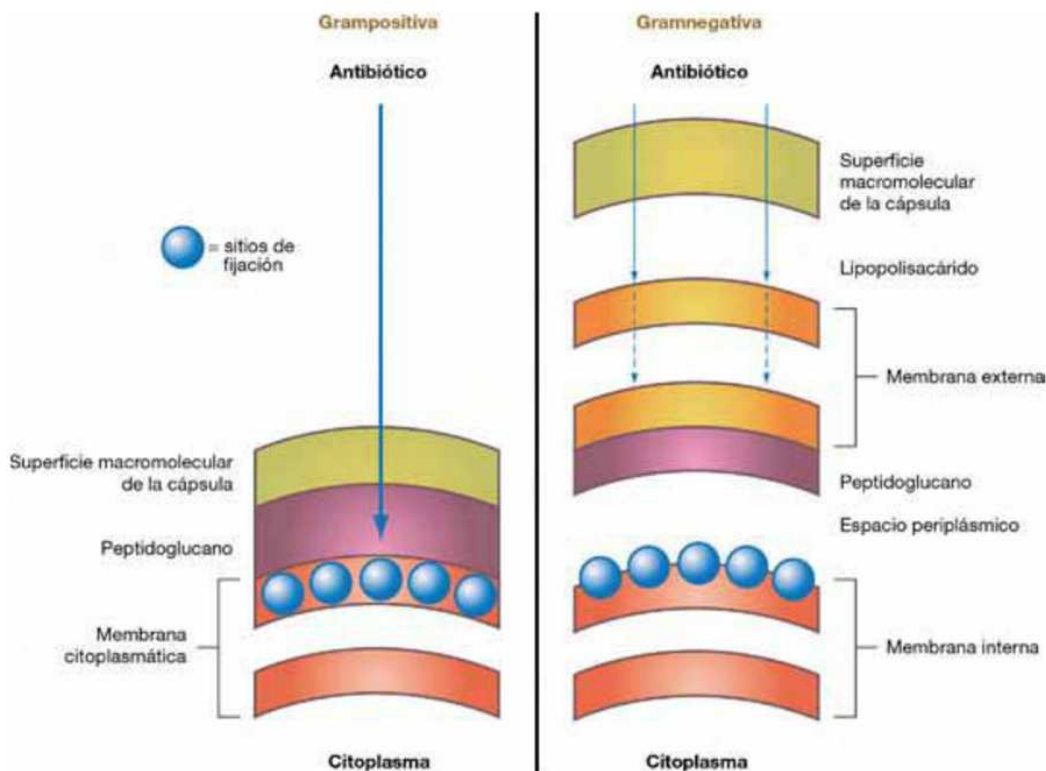


Figura 61-4 Esquema de la estructura de la pared celular en bacterias gramnegativas y grampositivas.

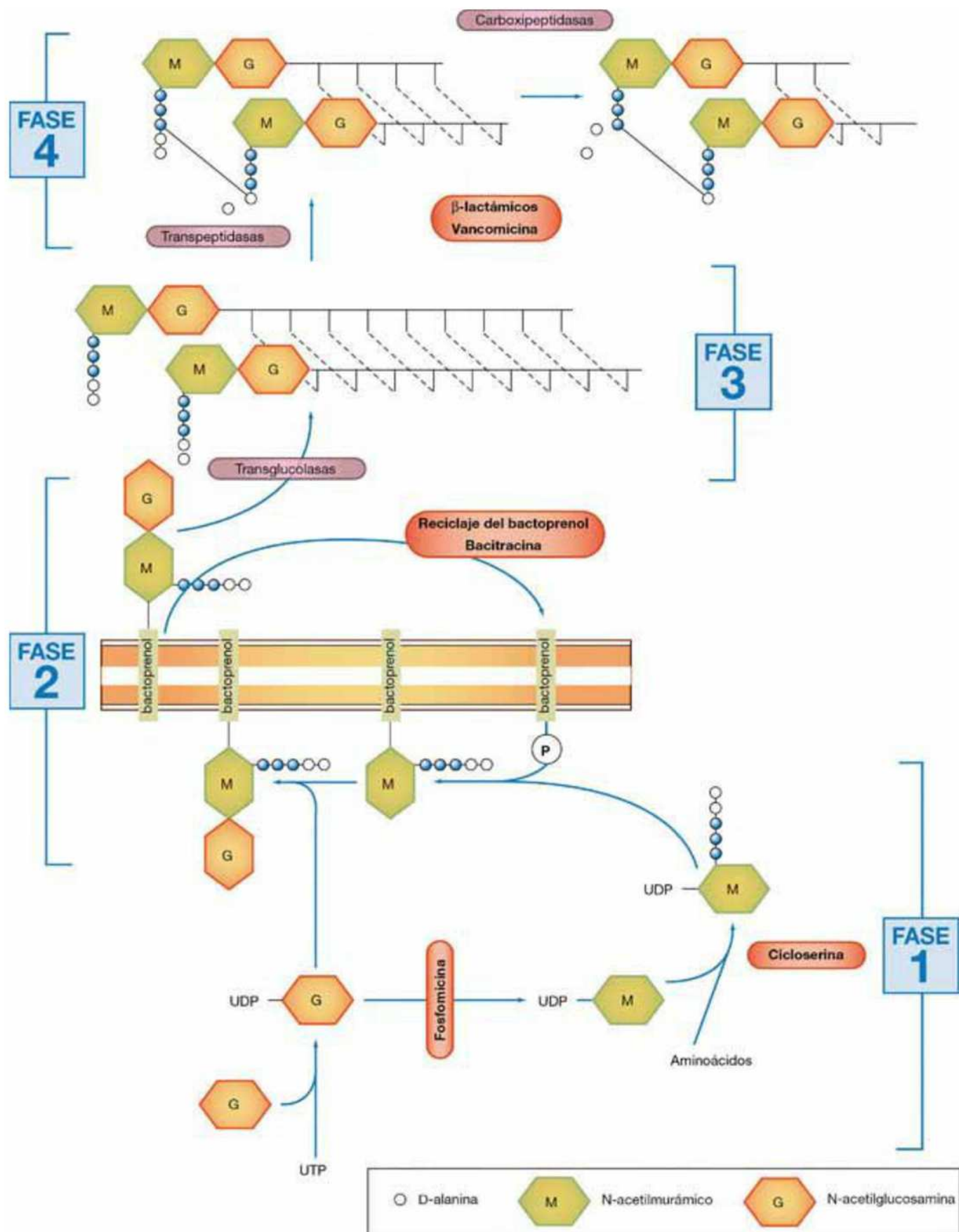


Figura 61-5 Esquema de las fases de la síntesis de mureína. La mureína de la membrana confiere a las bacterias su forma y resistencia. Sus unidades estructurales son la N-acetilglucosamina (G) y el ácido N-acetilmurámico (M). El grupo ácido de M está esterificado por un pentapéptido. Las unidades G y M se encuentran unidas por enlaces glucosídicos formando polímeros lineales. La mureína madura es una red bi o tridimensional que se forma a partir de los polímeros lineales, por los enlaces peptídicos cruzados entre los pentapéptidos que lleva el M. En la **fase 1**, que ocurre en el citoplasma, se sintetizan las unidades estructurales UDP-G y UDP-M. En la **fase 2**, el UDP-M se transfiere a un lípido de la membrana: el bactoprenol. La **fase 3** es la fase de polimerización: una unidad básica unida a la membrana por el bactoprenol se transfiere a un punto de crecimiento de la mureína. En la **fase 4** los polímeros lineales de unidades G y M forman enlaces cruzados mediante la acción de las transpeptidasas.

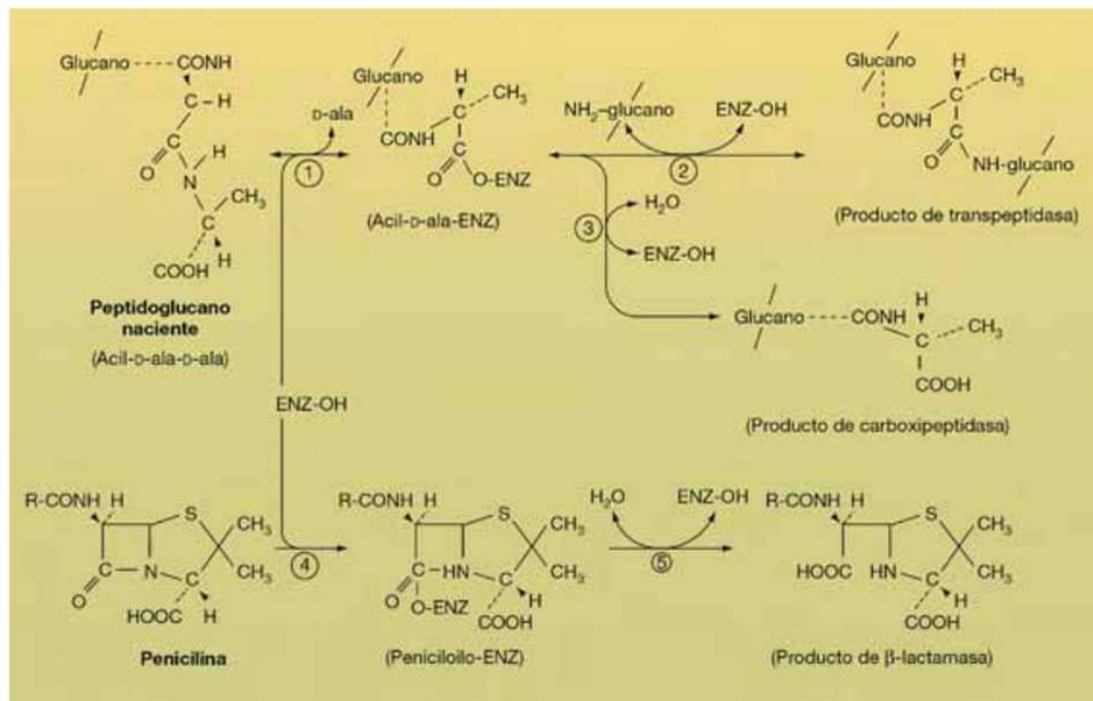


Figura 61-6 Procesos de transpeptidación y su inhibición por β-lactámicos. En 1, la subunidad de peptidoglucano polimerizado naciente se une a la transpeptidasa (ENZ-OH) para acilar el sitio activo que es un residuo de serina (acil-D-ala-ENZ) y libera el terminal D-ala. En 2, la unión del terminal N en el grupo aceptor con la subunidad del peptidoglucano adyacente origina la formación de enlace cruzado y liberación de ENZ-OH. En 3, la reacción es de una carboxipeptidasa. Los antibióticos β-lactámicos (reacción 4) actúan como donantes análogos del sustrato, fijándose y acilando el residuo de serina para producir peniciloilo-ENZ. La reacción 5 corresponde a la hidrólisis por β-lactamasas, que regenera la enzima.

(PBP5) que es capaz de sustituir la actividad de las otras PBP cuando son inhibidas por estos antibióticos. Se han aislado mutantes de enterococos con resistencia ampliada, que incluye penicilina y ampicilina, con mayor cantidad de PBP5 y afinidad disminuida para estos antibióticos.

En neumococos se han aislado mutantes resistentes a β-lactámicos, que presentan hasta tres de sus PBP de alto peso molecular (PBP1a, 2b y 2x) alteradas, con afinidad disminuida. En muchos casos, los cambios son tan numerosos que se cree que son el resultado de recombinación con un gen extraño adquirido por transformación. Otro tanto ocurre en *Haemophilus* y *Neisseria*.

3.3. Producción de β-lactamasas

Es el mecanismo más importante de resistencia a los β-lactámicos. Estas enzimas hidrolizan el anillo β-lactámico, convirtiéndolos en compuestos biológicamente inactivos. En organismos grampositivos, la síntesis de β-lactamasas suele ser inducible por la presencia de antibiótico y las enzimas se secretan al medio externo en gran cantidad, produciendo su destoxificación, con lo que la resistencia tiene un efecto poblacional; esto permite el crecimiento de otras bacterias no productoras de β-lactamasas. En bacterias gramnegativas, las β-lactamasas se sintetizan de forma constitutiva y en pequeña cantidad, secretándose posteriormente al periplasma. Su situación es estratégica, de tal forma que escasas moléculas de enzima pueden inactivar al antibiótico a su paso al periplasma a través de las porinas. Existen inhibidores de β-lactamasas que se analizarán más adelante.

3.3.1. Tipos de β-lactamasas

Actualmente se conocen varios cientos de β-lactamasas, cuyo número aumenta continuamente, por lo que resulta imposible disponer de una relación actualizada. Sin embargo, es frecuente que cada β-lactamasa recién descubierta proceda de otra ya conocida con ligeras modificaciones. Su relación puede conocerse gracias a la tecnología de determinación y análisis de secuencias del ADN y proteínas, lo que permite clasificar en grupos a

las β-lactamasas. Una relación actualizada de las β-lactamasas, oficialmente reconocidas, se encuentra en <http://www.lahey.org/Studies/>.

Son criterios de clasificación:

- Especificidad de sustrato:** la capacidad relativa de hidrólisis de benzilpenicilina o cefaloridina determina que una enzima se clasifique como penicilinasas o cefalosporinas. Hoy en día se habla también de oxacilinasas, carbapenemasas, etc.
- Clase molecular:** se establece a partir de comparaciones de las secuencias de aminoácidos de las proteínas y tiene valor filogenético real. Existen cuatro clases moleculares: A, representada por penicilinasas de tipo TEM; B, son metaloenzimas; C, representadas por cefalosporinasas cromosómicas de enterobacterias, y D, representadas por las enzimas capaces de hidrolizar cloxacilinas.
- Susceptibilidad a inhibidores:** se incluyen, con valor clasificatorio, la inhibición por EDTA y por ácido clavulánico (v. más adelante).

3.3.2. Evolución de las β-lactamasas

El origen evolutivo de las β-lactamasas puede estar en una PBP con actividad D-ala-D-ala-carboxipeptidasa, enzimas con las que las β-lactamasas conservan ciertas similitudes. Cualquiera que sea el origen de estas enzimas, es interesante destacar que las β-lactamasas actuales evolucionan a partir de otras más primitivas, como lo demuestra el hecho de que todas ellas se puedan incluir en cuatro únicas clases moleculares, de las que la A y la C tienen una incidencia mucho mayor que las otras dos. Como se ha demostrado para las enzimas del tipo CTX-M, es posible que los genes originales de las β-lactamasas residieran en los cromosomas de diferentes bacterias. Más tarde se habrían diseminado a través de elementos genéticos móviles.

Los primeros miembros de la clase A se describieron a mediados de la década de los sesenta del siglo xx. Son enzimas de tipo TEM muy frecuentes en los plásmidos de enterobacterias. Los primeros aislamientos (TEM1) solamente hidrolizaban penicilinas y cefalosporinas de primera generación. Actualmente se han aislado alrededor de 80 variantes de TEM1, algunas de las cuales pueden hidrolizar monobactámicos o cefalosporinas de tercera generación. Se han descrito en *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* enzimas

derivadas de TEM resistentes a la inhibición por ácido clavulánico, que se han denominado IRT. Otros tipos de enzimas de la clase A, como las SHV, han sufrido un proceso de evolución paralelo.

Las enzimas de la clase B son metalo-β-lactamasas que requieren la colaboración de un átomo de Zn en el centro activo para hidrolizar el antibiótico y, en consecuencia, son inhibidos por EDTA. Son el grupo más activo frente a los carbapenemes.

Las enzimas de la clase C son cefalosporinasas cromosómicas presentes en muchas enterobacterias, que pueden ser o no inducibles. El prototipo de estas enzimas, AmpC, no hidroliza cefalosporinas de tercera generación. Posteriormente, se aislaron mutantes con espectro expandido, comprobándose la localización de estas enzimas en plásmidos (FOX, MIR1).

Las enzimas de clase D presentan gran actividad frente a oxacilina y cloxacilina. Aunque guardan poca relación con las clases A y C, también presentan serina como residuo principal catalítico en su centro activo.

En la [tabla 61-2](#) se clasifican y se resumen las principales características de las β-lactamasas. Entre los tipos de β-lactamasas descritas hay algunas variantes a las que podemos considerar más importantes por su prevalencia e importancia clínica:

- a) β-lactamasas de espectro extendido (BLEES). Aunque todas las β-lactamasas son capaces de expandir su espectro de acción, se denominan así preferentemente a las enzimas de la clase A similares a TEM, SHV o CTX-M que, por mutaciones sucesivas, han adquirido la capacidad de hidrolizar la mayoría de anti β-lactámicos excepto los carbapenemes. De entre todas ellas podemos destacar, por su incidencia, los tipos CTX-M-14 y CTX-M-15.
- b) Carbapenemasas que hidrolizan carbapenemes; pertenecen sobre todo a las clases moleculares B y D. En la actualidad preocupa la diseminación de los enzimas OXA-48 y NMD-1 que producen fenotipos intratables
- c) β-lactamasas resistentes a los inhibidores. Son de clase A y su producción hace que las asociaciones β-lactámico-inhibidor pierdan su eficacia terapéutica.
- d) Enzimas de clase C (cefalosporinasas) plasmídicas. Esta clase de β-lactamasas era de localización cromosómica y, por tanto, no transmisible por conjugación, y su expresión solía estar reprimida. Cuando se desregula la expresión, pasan

Tabla 61-2 Principales tipos de β-lactamasas			
Grupo	Clase	Sustratos	Enzimas representativas
Grupo 1: cefalosporinasas no inhibidas por AC	C	Cefalosporinas + ampicilina y aztreonam	Enzimas AmpC de enterobacterias FOX-1 (<i>K. pneumoniae</i>)
Grupo 1e: cefalosporinasas no inhibidas por AC de espectro ampliado	C	Como 1 + oximino cefalosporinas	GC1, CMY-37
Grupo 2a: penicilinasas inhibidas por AC	A	Penicilinas	PC1
Grupo 2b: enzimas de amplio espectro inhibidas por AC	A	Penicilina, carbenicilina, cefaloridina	TEM-1, TEM-2 y SHV-1
Grupo 2be: enzimas de espectro expandido inhibidas por AC	A	Como 2b + cefotaxima	TEM-3 (hasta 26), CAZ-1 = TEM-5, CTX-M_15 y SHV-2 (hasta 6)
Grupo 2br: enzimas de amplio espectro resistentes a la inhibición por AC	A	Como 2b	TEM-30 (hasta 36). SHV-10
Grupo 2ber: enzimas de espectro expandido resistentes a la inhibición por AC	A	Como 2be	TEM50
Grupo 2c: carbenicilinasas inhibidas por AC	A	Penicilina, ampicilina, carbenicilina	PSE-1 y CARB-3 (<i>Pseudomonas</i>)
Grupo 2ce: carbecnilasa con espectro ampliado	A	Como 2c + cefepima y cefpiroma	RTG-4
Grupo 2d: enzimas activas sobre cloxacilina	D	Cloxacilina y oxacilina	OXA-1 (hasta 10) enterobacterias y <i>Pseudomonas</i>
Grupo 2de: enzimas activas sobre cloxacilina con espectro ampliado	D	Cloxacilina y oxacilina y oxymino cefalosporinas	OXA-11, OXA-15
Grupo 2df: enzimas activas sobre cloxacilina y carbapenemes	D	Cloxacilina, oxacilina y carbapenemes	OXA-23, OXA-48
Grupo 2e: cefalosporinasas inhibidas por AC	A	Cefalosporinas de primera generación	CepA
Grupo 2f: serin-carbapenemasas	A	Como 2be + aztreonam e imipenem	KPC-2, IMI-1
Grupo 3a: (metaló) carbapenemasas	B	Penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes	IMP-1, VIM-1
Grupo 3b: carbapenemasas inactivas sobre penicilinas y cefalosporinas	B	Carbapenemes	CphA, Sfh1
Adaptado de Bush and Jacoby, Antimicrob Agents and Chemother 2010; 54: 969-76.			

a plásmidos o amplían su espectro de acción por mutación y su presencia produce complicaciones clínicas.

3.3.3. Inhibidores de β -lactamasas

Poseen estructura química análoga a los β -lactámicos (v. fig. 61-3), lo que explica su efecto inhibidor competitivo de ciertas β -lactamasas, mediadas por plásmidos o por cromosomas. Estos compuestos carecen de actividad antibacteriana propia, pero, como consecuencia de su acción, bacterias que se han hecho resistentes por producir enzimas inactivadoras recuperan su sensibilidad a este grupo de antibióticos. Hay que tener en cuenta que la acción sinérgica con penicilinas y cefalosporinas, producida por estos inhibidores, solo se produce en aquellas especies bacterianas cuyas enzimas son sensibles a ellos, como, por ejemplo, estafilococos, *Klebsiella*,

Haemophilus, *E. coli*, etc. Este fenómeno ha encontrado clara aplicación clínica, mediante la asociación del ácido clavulánico a la amoxicilina o la ticarcilina, del sulbactam a la ampicilina y del tazobactam a la piperacilina (v. apartado II, 7).

4. Actividad antibacteriana

En las tablas 61-3 a 61-6 se indica la actividad de los β -lactámicos sobre una selección de especies bacterianas. Por motivos prácticos, en el caso de las penicilinas se ha separado la actividad sobre bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobios. En el caso de las cefalosporinas, en la tabla 61-4 no se expresa su espectro completo, sino que se destacan aquellas peculiaridades del espectro que tienen mayor interés para su correcta aplicación tera-

Tabla 61-3 Penicilinas: actividad antibacteriana*

	Penicilina G	Ampicilina, amoxicilina	Cloxacilina, oxacilina, meticilina	Carbenicilina, ticarcilina	Azlocilina, mezlocilina, piperacilina
Bacterias grampositivas					
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S ^b	S	S	S	S
<i>Strep.</i> grupos A, B, C y G	S	S	S	S	S
<i>Streptococcus S. viridans</i>	S	S	S	S	S
<i>Enterococcus faecalis</i>	—	S ^c	R	—	S
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina)	—	—	S	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a meticilina)	R	R	R	R	R
<i>Listeria monocytogenes</i>	S	S	R	S	S
Bacterias gramnegativas					
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S	S	R	S	S
<i>Neisseria meningitidis</i>	S	S	R	S	S
<i>Haemophilus influenzae</i>	R	S ^d	R	—	—
<i>Escherichia coli</i>	R	S	R	S	S
<i>Klebsiella sp.</i>	R	R ^d	R	R ^d	S
<i>Enterobacter</i>	R	R	R	S	S
<i>Citrobacter</i>	R	R	R	S	S
<i>Serratia</i>	R	R	R	S	S
<i>Salmonella</i>	R	S	R	S	S
<i>Shigella</i>	R	S	R	S	S
<i>Proteus mirabilis</i>	R	S	R	S	S
<i>Providencia</i>	R	S	R	S	S
<i>Morganella</i>	R	R ^d	R	S	S
<i>Aeromonas</i>	R	R ^d	R	S	S
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R	R	S	S

(Continúa)

Tabla 61-3 Penicilinas: actividad antibacteriana^a (cont.)

	Penicilina G	Ampicilina, amoxicilina	Cloxacilina, oxacilina, meticilina	Carbenicilina, ticarcilina	Azlocilina, mezlocilina, piperacilina
Anaerobios					
<i>Actinomyces</i>	S	S	R	—	—
<i>Plevotella melaninogenica</i>	S	S	R	S	S
<i>Clostridium perfringens</i>	S	S	—	S	S
<i>Peptostreptococcus</i>	S	S	S	S	S

R: resistentes; S: sensibles.
^aExpresada en términos generales (consultar datos locales).
^bExiste un porcentaje de cepas moderada o altamente resistentes (v. apartado VIII).
^cNecesaria asociación con aminoglucósido (efecto sinérgico).
^dPorcentaje muy variable. Valorar asociación con inhibidores de β -lactamasas.

péutica. En la [tabla 61-5](#) se indica la actividad antibacteriana del aztreonam (monobactámico), cuyo espectro no incluye bacterias grampositivas. Y en la [tabla 61-6](#) figura el espectro antibacteriano de los carbapenemes sobre un número de bacterias que se han seleccionado, como en los grupos anteriores, por su interés en la práctica clínica.

Es necesario considerar que, cuando no existan diferencias importantes entre los derivados de un mismo grupo, puede que solo se señale el nombre de uno de ellos, en general el más antiguo. Es inevitable indicar un número bastante elevado de cefalosporinas de tercera generación que se debe a la existencia de diferencias en el espectro y actividad antibacteriana de interés clínico o a peculiaridades farmacocinéticas que condicionan sus indicaciones terapéuticas.

De la actividad antibacteriana de los β -lactámicos es importante destacar:

- a) La gran actividad de la penicilina G sobre varias especies bacterianas, fundamentalmente grampositivas y sobre bacterias anaerobias (excepto *Bacteroides fragilis*), lo que justifica que se mantenga como tratamiento de primera elección en las infecciones producidas por ellas (v. indicaciones terapéuticas).
- b) La escasa sensibilidad de *Enterococcus faecalis* a los β -lactámicos; ninguna cefalosporina posee actividad sobre este germen, cuya sensibilidad a los β -lactámicos queda reducida a penicilina, aminopenicilinas, ureidopenicilinas y carbapenemes (con menor actividad).
- c) El amplio espectro que cubren las penicilinas con actividad anti-*Pseudomonas* (carbenicilina, ticarcilina y ureidopenicilinas).
- d) La mayor actividad de las cefalosporinas de primera generación sobre bacterias grampositivas, incluido *S. aureus* sensible a cloxacilina.
- e) La actividad de algunas cefalosporinas de tercera generación (cefoperazona, cefsulodina, ceftazidima y cefepima) sobre *Pseudomonas aeruginosa*.
- f) Muchas penicilinas son activas sobre bacterias anaerobias, con excepción de *B. fragilis*; este germen es sensible,

sin embargo, a ureidopenicilinas, cefoxitina, cefmetazol, cefotetán y carbapenemes; de estos últimos hay que señalar que son los β -lactámicos con mayor espectro antibacteriano, en el que se incluyen varias especies bacterianas aunque sean resistentes a penicilinas (*gonococo* y *neumococo*).

- g) La similitud de espectro antibacteriano de cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima y cefixima, en el que está incluida también *Neisseria meningitidis*. El espectro de la cefepima y de la cefpiroma es similar al de cefotaxima y ceftriaxona, pero, además, poseen una actividad anti-*Pseudomonas* comparable a la ceftazidima.
- h) La actividad de los monobactámicos queda limitada a bacterias gramnegativas, siendo su espectro comparable al de los aminoglucósidos (v. [cap. 62](#)).
- i) La reciente introducción de las cefalosporinas ceftarolina y ceftobiprol con actividad sobre *S. aureus* MetR, que, además, son las únicas cefalosporinas con actividad sobre enterococo.

5. Características farmacocinéticas

En las [tablas 61-7](#), [61-8](#) y [61-9](#) se especifican las características cinéticas de los principales β -lactámicos. A continuación se comentan los aspectos más interesantes.

5.1. Absorción

Aunque los β -lactámicos, en general, deben administrarse por vía parenteral, hay que destacar la buena absorción por vía oral que se ha logrado para algunos derivados (p. ej., amoxicilina, cloxacilina y diversas cefalosporinas).

Entre los β -lactámicos de absorción oral existen algunas diferencias que se deben considerar. Aunque se comercializaron diferentes derivados de la ampicilina (bacambipicilina, metampicilina, etc.), ninguno de ellos ha tenido el éxito que las diferentes compañías esperaban; en la mayoría de los casos, la amoxicilina es el antibiótico que sustituye a la ampicilina en el tratamiento por vía oral. Existen también cefalosporinas de primera, segunda y tercera generaciones que se absorben bien por vía oral. Todos los monobactámicos y carbapenemes comercializados hasta la actualidad

Tabla 61-4 Cefalosporinas. Actividad sobre una selección de cepas bacterianas^a

	Cefazo- lina	Cefa- mandol	Cefuro- xima	Cefoxi- tina	Cefota- xima	Ceftria- xona	Ceftazi- dima	Cefepi- ma	Cefpi- roma	Cefixima	Ceftaro- lina	Cefto- biprol
<i>Streptococcus</i> A, B, C y G	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>Streptococcus viridans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>Enterococcus faecalis</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina)	S	S	S	S	S	S	—	S	S	S	S	S
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a meticilina)	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S
<i>Haemophilus influenzae</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>Neisseria meningitidis</i>	R	—	—	—	S	S	—	S	—	—	S	S
<i>Escherichia coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>Enterobacter</i>	R	—	—	—	S	S	S	S	S	—	S	S
<i>Serratia</i>	R	R	R	R	S	S	S	S	S	—	S	S
<i>Proteus mirabilis</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>Morganella</i>	R	—	S	—	S	S	S	S	S	—	S	S
<i>Aeromonas</i>	R	S	S	—	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R	S	R	R	R	S	S	S	R	—	S
<i>Burkholderia cepacia</i>	R	R	R	R	S	S	S	—	—	R	—	—
<i>Bacteroides fragilis</i>	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	—	—
<i>Clostridium perfringens</i>	—	S	S	S	S	S	S	—	—	R	—	S
<i>Peptostreptococcus</i>	—	S	S	S	S	S	S	S	S	S	—	S

R: resistentes; S: sensibles.

^aExpresada en términos generales (consultar datos locales).

Tabla 61-5 Actividad del aztreonam sobre una selección de cepas bacterianas*

<i>Escherichia coli</i>	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	S
<i>Klebsiella oxytoca</i>	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	S ^b
<i>Citrobacter</i>	S ^b
<i>Serratia marcescens</i>	S
<i>Proteus mirabilis</i>	S
<i>Proteus vulgaris</i>	S
<i>Morganella</i> sp.	S
<i>Providentia</i> sp.	S
<i>Salmonella</i>	S
<i>Shigella</i>	S
<i>Haemophilus influenzae</i>	S
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S
<i>Neisseria meningitidis</i>	S
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S ^b
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	R
<i>Burkholderia cepacia</i>	R

R: resistentes; S: sensibles.
 *En términos generales (consultar datos locales).
^bAlgunas cepas son resistentes (CM > 16 mg/L).

deben administrarse por vía parenteral (v. [tabla 61-8](#)). Aunque todavía no autorizados en España, existen nuevos derivados del grupo de los carbapenemes que se pueden administrar por vía oral: **biapenem**, más estable a la hidrólisis por la dipeptidasa renal, **faropenem**, un profármaco (daxolato de faropenem), y otros, como **sulopenem**, todavía en fase de investigación.

5.2. Distribución

Existen diferencias notables en el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas, lo que repercute de manera definitiva en el paso de los fármacos a través de las membranas celulares y, por lo tanto, en los procesos de difusión y eliminación. Si se tiene en cuenta que los β -lactámicos son sustancias hidrofílicas, el bajo grado de unión a las proteínas favorece, de manera significativa, la difusión tisular.

La distribución es buena, alcanzándose concentraciones adecuadas en el líquido pleural, pericardio, líquido sinovial, etc. La concentración en el LCR, sin embargo, es escasa, excepto cuando existe inflamación meníngea; esto hace posible su utilización en el tratamiento de las meningitis. Entre las cefalosporinas, alcanzan concentraciones suficientes en el LCR la cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima, cefmenoxima y ceftazidima. Su utilidad en el tratamiento de las meningitis figura en el apartado VIII, 6.

Todos los β -lactámicos atraviesan la barrera placentaria, alcanzando concentraciones variables en la circulación fetal; a pesar de ello, por su escasa toxicidad (v. apartado VII), son antibióticos de elección durante el embarazo.

5.3. Metabolismo y excreción

En su mayoría son eliminados por la orina sin metabolizar. La excreción renal de las penicilinas se produce por filtración y secreción tubular activa, mientras que en el caso de las cefalosporinas la secreción tubular es más variable para los distintos derivados.

Existen algunas excepciones a considerar: *a*) algunos β -lactámicos (cefalotina, cefapirina y cefotaxima) sufren procesos de desacetilación, originando metabolitos con diferentes grados de actividad antibacteriana y diferencias

Tabla 61-6 Actividad de carbapenemes sobre una selección de cepas bacterianas*

	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina)	S	S	S ^c	S
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a meticilina)	R	R	R	R
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	S	S	S ^c	S
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S	S	S ^c	S
<i>Enterococcus faecalis</i>	S	S ^b	R	S ^b
<i>Haemophilus influenzae</i>	S	S	S ^d	S
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S	S	S ^d	S
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S	S	S ^d	S
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	S	S	S	S
<i>Acinetobacter</i>	S	S	R	S
<i>Enterobacter cloacae</i>	S	S	S	S
<i>Escherichia coli</i>	S	S	S	S
<i>Citrobacter freundii</i>	S	S	S	S
<i>Serratia marcescens</i>	S	S	S	S
<i>Proteus mirabilis</i>	S	S	S	S

Tabla 61-6 Actividad de carbapenemes sobre una selección de cepas bacterianas^a (cont.)

	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
<i>Proteus vulgaris</i>	S	S	S	S
<i>Salmonella</i>	S	S	S	S
<i>Shigella</i>	S	S	S	S
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S	S ^d	S ^c	S
<i>Burkholderia cepacia</i>	S	S	—	—
<i>Xantomonas maltophilia</i>	R	R	R	—
<i>Peptostreptococcus</i>	S	S	S	S
<i>Clostridium perfringens</i>	S	S	S	S
<i>Bacteroides fragilis</i>	S	S	S	S

R: resistentes; S: sensibles.
^aExpresada en términos generales (consultar datos locales).
^bEfecto sinérgico asociando aminoglucósidos.
^cMenor actividad que el imipenem.
^dMayor actividad que el imipenem (sensibles incluso algunas cepas resistentes a este).

farmacocinéticas. Por ejemplo, la desacetilcefotaxima tiene una semivida ligeramente más larga que la cefotaxima (1,6 h); *b*) la eliminación renal de cefaloridina, ceftazidima y ceftriaxona se produce exclusivamente por filtración glomerular, y *c*) numerosos β -lactámicos pueden alcanzar concentraciones superiores a las plasmáticas en bilis (mezlocilina, nafcilina, piperacilina, cefazolina, cefamandol y ceftoxitina); la eliminación biliar es muy importante para la ceftriaxona (40%) y el cefotetán (12%); en el caso de la cefoperazona, solo el 25% se elimina por el riñón y el resto (75%) lo hace en forma activa por la bilis.

La mayor concentración en forma activa en la bilis tiene consecuencias de interés clínico: *a*) pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones localizadas en las vías biliares, aunque, si existe obstrucción, solo en el caso de la cefoperazona se han demostrado cantidades suficientes; *b*) pueden dar lugar a efectos adversos importantes: diarrea por modificar la flora intestinal normal y alteraciones de la coagulación por hipoprotrombinemia al inhibir la síntesis de la vitamina K por reducir la flora bacteriana intestinal, y *c*) los β -lactámicos cuyo porcentaje de eliminación biliar es mayor (cefoperazona y ceftriaxona) no requerirán modificación de la dosis en la insuficiencia renal.

Tabla 61-7 Características farmacocinéticas de las principales penicilinas

	Absorción^a	Unión a proteínas (%)	Semivida (min)	Eliminación renal (% activo)	Concentración de LCR^b (% de concentración plasmática)
Penicilina G	P	60	30	75	2-6
Penicilina V	O	80	45	40	
Meticilina	P	30-40	30	80	3-12
Cloxacilina	O, P	95	30	40	
Ampicilina	O, P	20	60-75	25-40	8-13
Amoxicilina	O	20	60-75	70	5-10
Carbenicilina	P	50	60-80	85	9
Ticarcilina	P	45-50	60-90		9
Mezlocilina	P	50	60	45-60	14
Azlocilina	P	20	45-60	60-70	13
Piperacilina	P	21-50	50-75	50-70	15
Mecilinam	P	20	45-60		
Temocilina	P	85	240	80	0,5-15

^aO: vía oral; P: vía parenteral.
^bCon meninges inflamadas.

Tabla 61-8 Características farmacocinéticas de las principales cefalosporinas

	Absorción ^a	Unión a proteínas (%)	Semivida (h)	Eliminación renal (% activo)	Concentración de LCR ^b (% de concentración plasmática)
Primera generación					
Cefaloridina	P	10-30	1-1,5	100	15
Cefalotina	P	65-75	0,5	65	1-5
Cefazolina	P	75-85	1,5-2	80-100	1-4
Cefapirina	P	40-50	0,5	55-70	
Cefacetrilo	P	30-40	0,7-1,2	75	
Cefaloglicina	O	—	—	75-100	
Cefalexina	O	10-15	0,7-1	80-100	
Cefradina	O, P	12-16	0,7-1	80-100	
Cefadroxilo	O	—	1,2	70-80	
Segunda generación					
Cefuroxima	O, P	30-50	1,3	100	5-10
Cefamandol	P	75	0,8	80-100	1-20
Cefoxitina	P	70-75	0,8	90	1-30
Cefmetazol	P	85	1,1	100	
Cefaclor	O	—	0,2		
Ceforanida	P	80	—		
Cefonicid	P	>90	4,5		
Cefprozilo	O	35-45	1,2		
Tercera generación					
Cefotaxima	P	30-50	1	80 ^c	5-15
Cefoperazona	P	80-90	2	25 ^d	3
Moxalactam	P	40-50	2,2	75	5-15
Cefsulodina	P	30	1-1,5	70	15
Ceftizoxima	P	30	1,7	85	20
Ceftazidima	P	17	1,8	15-20	5-25
Ceftriaxona	P	80-95	8	60 ^d	3-10
Cefixima	O	67	3,7	75	—
Cefmenoxima	P	77	1		
Cefpodoxima	O	40	2,2		
Ceftibuteno	O	40	2,5		
Cuarta generación					
Cefepima	P	20	2,1		
Cefpiroma	P	10	2		
Ceftarolina	P	7-19	2,6	85	—
Ceftobiprol	P	17	2,8	62	—

LCR: líquido cefalorraquídeo.

^aO: vía oral; P: vía parenteral.

^bCon meninges inflamadas.

^cParcialmente en forma de desacetilcefotaxima (activa).

^dEl resto se excreta por vía biliar en forma activa.

Tabla 61-9 Características farmacocinéticas de monobactámicos y carbapenemes.

	Absorción*	Unión a proteínas (%)	Semivida (h)	Eliminación renal (% activo)	Concentración de LCR ^b (% de concentración plasmática)
Monobactámicos					
Aztreonam	P	—	1,3-2,2	58-74	10
Carumonam	P	—	1,3-1,7	—	—
Carbapenemes					
Ertapenem	P	85-95	4	3,8	—
Imipenem	P	—	1	70	—
Meropenem	P	—	1	90	—
Doripenem	P	8	1	75	—

La secreción tubular renal es inhibida por probenecida, cuya administración prolongará la $t_{1/2}$ de los β -lactámicos que se eliminan por este mecanismo. Asimismo, la probenecida compite con los β -lactámicos por los puntos de unión a la albúmina plasmática, por lo que su administración aumentará la cantidad de antibiótico en forma libre en la sangre, favoreciéndose los procesos de difusión.

Por su importancia clínica, es necesario señalar que el imipenem es hidrolizado por una dipeptidasa localizada en las células del túbulo proximal renal que rompe su anillo β -lactámico dando lugar a un metabolito inactivo; la asociación a cilastatina, un inhibidor de la dipeptidasa, aumenta la actividad de imipenem, cuya recuperación urinaria, en forma activa, aumenta hasta el 70% aproximadamente.

Los restantes carbapenemes (meropenem, ertapenem, doripenem, etc.) no son inactivados por la dipeptidasa renal, manteniéndose, mayores concentraciones en orina en forma de fármaco activo (el 90% de la concentración plasmática). Su aclaramiento sigue una proporción lineal al de creatinina. El ertapenem es metabolizado parcialmente por hidrólisis de su anillo β -lactámico, siendo excretado un 80% en esta forma por el riñón; el resto se elimina sin modificar.

En la dosificación de un antibiótico y en su intervalo de administración hay que tener en cuenta factores, tanto farmacológicos como bacteriológicos; como norma general, se acepta que el intervalo de administración de un antibiótico debe ser de cuatro veces la $t_{1/2}$ en infecciones graves y de seis veces para infecciones de gravedad moderada. En las tablas 61-7, 61-8 y 61-9 figuran las $t_{1/2}$ de los diferentes β -lactámicos; como puede verse, la corta $t_{1/2}$ de la penicilina G (30 min) se ha prolongado extraordinariamente en otros β -lactámicos, siendo en varios de ellos superior a las 3 h (temocilina, cefonicid, cefotetán y ceftriaxona).

La $t_{1/2}$ puede modificarse en diferentes situaciones fisiopatológicas (v. cap. 60). En los β -lactámicos se debe reducir la dosis y/o aumentar el intervalo de administración cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 mL/min, excepto en el caso de la cefoperazona y la ceftriaxona, cuya principal vía de eliminación es la biliar. Las variaciones en la función renal explican que la $t_{1/2}$ esté aumentada en el recién nacido, fundamentalmente en los prematuros, y en las personas de edad avanzada, mientras que en los niños y adultos jóvenes, la $t_{1/2}$ es más corta.

5.4. Relación entre farmacocinética y farmacodinamia

El tiempo durante el cual penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos se encuentran en concentraciones superiores a la CMI correspondiente al germen responsable en el lugar de la infección, es el parámetro que determina la respuesta al tratamiento (efecto tiempo-dependiente). Hecho relacionado con la duración del efecto postantibiótico, que, aunque en las bacterias grampositivas puede prolongarse 2-3 h, en las gramnegativas es muy corto. El intervalo, que queda reflejado en la tabla 61-10, depende de la $t_{1/2}$ de eliminación correspondiente a cada derivado.

Sin embargo, los carbapenemes parecen tener un comportamiento farmacodinámico diferente. Su actividad bactericida es concentración-dependiente, habiéndose demostrado un efecto postantibiótico significativo tanto sobre bacterias grampositivas como gramnegativas.

6. Reacciones adversas

Son antibióticos muy bien tolerados, aunque se han descrito numerosos efectos secundarios, para todos los grupos, que solo excepcionalmente son graves.

6.1. Penicilinas

Las reacciones adversas más importantes son las de *hipersensibilidad* de aparición inmediata (2-30 min), acelerada (1-72 h) o tardía (>72 h), y de gravedad variable, desde erupciones cutáneas hasta la reacción anafiláctica que puede ser mortal. Su incidencia es del 1-5% incluyendo todos los tipos. Afortunadamente, las reacciones anafilácticas solo aparecen en el 0,2% de los pacientes, y son mortales en el 0,001% de los casos. Estos datos son importantes para averiguar, mediante un interrogatorio cuidadoso, la veracidad de una probable «alergia a la penicilina» denunciada por un elevado porcentaje de pacientes. La existencia de hipersensibilidad puede demostrarse mediante pruebas cutáneas que deben ser valoradas por personal especializado, puesto que su realización puede provocar una reacción de hipersensibilidad grave. Además, su resultado puede ser válido para disminuir, pero no para descartar totalmente la

Tabla 61-10 Dosificación de los antibióticos β -lactámicos

	Adultos (g)	Intervalo (h)	Niños (mg/kg)	Intervalo (h)	Vía de administración
A. Penicilinas					
Penicilina G	1-4 $\times 10^6$ U	4-6	50.000 U/kg	4-6	i.v.
Penicilina G benzatina	0,6-2,4 $\times 10^6$ U	^a	50.000 U/kg	^a	i.m.
Penicilina procaína	0,6-1,2 $\times 10^6$ U	12-24	25.000 U/kg	12-24	i.m.
Penicilina V	0,25-0,5	6	6,25-12,5	6	Oral
Metilicina	1-2	4-6	25-100	4-6	i.v./i.m.
Cloxacilina	0,5-1	6	12,5-25	6	Oral
Ampicilina	0,5-1	4-6	12,5-25	6	Oral
Ampicilina + sulbactam	0,5-2	4-6	12,5-50	4-6	i.m.
Amoxicilina	0,5-1	8	8-15	8	Oral
Carbenicilina	5-6	4-6	25-100	4-6	i.v.
Ticarclina	3	4-6	50	4-6	i.v./i.m.
Mezlocilina	3-4	4-6	50-75	4-6	i.v./i.m.
Azlocilina	2-4	4-6	50-75	4-6	i.v./i.m.
Piperacilina	3-4	4-6	50	4-6	i.v./i.m.
B. Monobactam					
Aztreonam	1-2	6	30-50	6-12	i.v.
Carumonam	0,5-2	8	—	—	i.v.
C. Cefalosporinas					
Cefalotina	0,5-2	4-6	20-40	6	i.v./i.m.
Cefazolina	0,5-2	6-8	8-25	6-8	i.v./i.m.
Cefalexina	0,25-1	6	8-25	6	Oral
Cefradina	0,25-1	6	8-25	6	Oral
	0,5-2	6	12,5-25	6	i.v.
Cefuroxima	0,125-0,5	8-12	12,5-25	8-12	Oral
	0,75-1,5	8	12,5-25	6-8	i.v./i.m.
Cefamandol	1-2	4-8	12,5-25	4-8	i.v./i.m.
Cefoxitina	1-2	6-8	20-50	4-8	i.v./i.m.
Cefmetazol	2	6-12	6-50	6-8	i.v.
Cefadroxilo	0,5-1	12-24	15	12	Oral
Cefaclor	0,25-0,5	8	8-12	8	Oral
Cefonicid	0,5-2	24	—	—	i.v./i.m.
Ceforanida	0,5-1	12	10-20	12	i.v./i.m.
Cefprozilo	0,25-0,5	12-24	15	12	Oral
Loracarbef	0,2-0,4	12	7,5-15	12	Oral
Cefotaxima	1-2	8-12	50-75	6	i.v./i.m.
Ceftizoxima	1-3	6-8	50	6-8	i.v./i.m.

Tabla 61-10 Dosificación de los antibióticos β -lactámicos (cont.)

	Adultos (g)	Intervalo (h)	Niños (mg/kg)	Intervalo (h)	Vía de administración
Ceftazidima	1-2	8-12	25-50	8	i.v./i.m.
Cefsulodina	1-2	6-8	15-25	6	i.v./i.m.
Cefoperazona	1-2	6-12	25-100	12	i.v./i.m.
Ceftriaxona	1-2	12-24	25-50	12-24	i.v./i.m.
Cefotetán	1-2	12	20-30	12	i.v./i.m.
Cefmenoxima	0,5-2	4-6	10-20	6	i.v./i.m.
Cefixima	0,2-0,4	12-24	4-8	12-24	Oral
Cefpodoxima	0,2-0,4	12	5	12	Oral
Cefnidir	0,3-0,6	12-24	14	24	Oral
Cefepima	1-2	8-12	50	8	i.v./i.m.
Cefpiroma	1-2	12	—	—	i.v.
Ceftabolina	0,6	8-12	—	—	i.v.
Ceftobiprol	0,5	8-12	—	—	i.v.
D. Carbapenemes					
Imipenem	0,5-1	6	12-25	6	i.v.
Meropenem	0,5-2	8-12	40-60	8	i.v.
Ertapenem	1	24	—	—	i.v./i.m.
Doripenem	0,5	8	—	—	i.v.

i.m.: vía intramuscular; i.v.: vía intravenosa.
 *Dosis única o una dosis/semana.

posibilidad de una reacción anafiláctica. Las penicilinas pueden producir también alteraciones cutáneas, a veces de tipo maculopapular, de etiología no alérgica, descritas con mayor frecuencia con ampicilina y cuya incidencia alcanza el 50% en pacientes con mononucleosis infecciosa.

Si en un paciente alérgico el tratamiento con estos antibióticos es imprescindible, existe la posibilidad de desensibilizarlo mediante la administración, oral o subcutánea, de cantidades muy pequeñas y crecientes de penicilina con los intervalos recomendados. El proceso de desensibilización debe realizarse siempre en medio hospitalario y por especialistas en alergología.

Otros efectos adversos que pueden aparecer tras la administración de penicilinas son:

- Alteraciones gastrointestinales, sobre todo diarreas, que pueden ser debidas a sobreinfección por bacterias resistentes (incluido *Clostridium difficile*) y que son más frecuentes con los preparados de amplio espectro o de eliminación biliar importante.
- Aumento reversible de las transaminasas, más frecuente con oxacilina, nafcilina y carbenicilina, que en general pasa inadvertida. Existe una hepatotoxicidad que puede ser muy grave, asociada al uso de amoxicilina/ácido clavulánico. Su incidencia es de 1/10.000 tratamientos y se caracteriza por un cuadro frecuentemente de tipo colestásico que puede

aparecer durante el tratamiento o hasta varias semanas después de concluido. Se recomienda, en consecuencia, limitar el uso de amoxicilina asociada a ácido clavulánico a aquellas infecciones que, por ser producidas por gérmenes productores de β -lactamasas, no responden al tratamiento con amoxicilina sola.

- Alteraciones hematológicas: anemia, neutropenia y alteraciones de la función de las plaquetas; estas últimas se han descrito más a menudo con las penicilinas con actividad anti-*Pseudomonas* (carbenicilina y ticarcilina), pero pueden ser producidas también por las restantes penicilinas.
- Hipopotasemia, sobre todo con los compuestos con mayor contenido en sodio (carbenicilina y ticarcilina).
- Nefritis intersticial, más frecuente con metilicina, aunque se ha descrito también con otras penicilinas.
- Encefalopatía que cursa clínicamente con mioclonías y convulsiones clónicas o tónico-clónicas de extremidades que pueden acompañarse de somnolencia, estupor y coma; se ha visto, sobre todo, con penicilina G, pero también se ha descrito con otras penicilinas y algunas cefalosporinas cuando alcanzan concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo (LCR); por lo tanto, es más probable si existe insuficiencia renal. Su probabilidad es mayor en personas con potencial epileptógeno aumentado (ictus previo, epilepsia, etc.).

6.2. Cefalosporinas

Pueden originar:

- Reacciones de hipersensibilidad, que pueden ser cruzadas con las penicilinas; se ha descrito el 5-10% de reacciones a las cefalosporinas en pacientes alérgicos a las penicilinas. Las manifestaciones clínicas son idénticas a las producidas por penicilinas.
- Nefrotoxicidad: necrosis tubular producida por cefaloridina con dosis mayores de 4 g/día; puede ser provocada, aunque menos frecuentemente y con dosis más altas, por cefalotina. Las restantes cefalosporinas prácticamente carecen de nefrotoxicidad.
- Por vía parenteral pueden producir dolor localizado en inyección intramuscular y tromboflebitis por vía intravenosa.
- Intolerancia al alcohol, descrita tras la administración de cefamandol y cefoperazona.
- Fenómenos hemorrágicos, relacionados con la producción de hipoprotrombinemia, trombocitopenia y alteraciones en la función plaquetaria; este efecto es más frecuente y grave con cefoperazona y cefamandol, especialmente si se administran a pacientes debilitados o desnutridos. El grupo metiltetrazolol, que forma parte de su cadena lateral, se comporta como inhibidor competitivo de la vitamina K, alterando la coagulación por un mecanismo similar al de los anticoagulantes orales. Puede prevenirse por la administración simultánea de vitamina K; algunos autores, por las importantes alteraciones de las plaquetas originadas, recomiendan el control rutinario del tiempo de hemorragia en pacientes tratados con estos antibióticos y la suspensión del tratamiento cuando el tiempo de hemorragia esté prolongado.
- Además, pueden producir sobreinfecciones, aumento de transaminasas, eosinofilia, test de Coombs positivo (en ocasiones asociado a anemia hemolítica), y se ha descrito algún caso de encefalopatía semejante a la producida por penicilinas.

6.3. Carbapenemes

Como los restantes β -lactámicos, los carbapenemes producen escasas reacciones adversas, pero pueden originar reacciones de hipersensibilidad que pueden ser cruzadas con penicilinas o cefalosporinas. Tras la administración intravenosa rápida de imipenem aparecen náuseas o vómitos en el 1% de los pacientes aproximadamente. El imipenem puede producir, con mayor frecuencia que otros β -lactámicos, convulsiones; este efecto adverso es más frecuente tras la administración de dosis elevadas (algunos autores señalan cifras de hasta el 10% en pacientes tratados con dosis de 1 g/6 h), en pacientes con insuficiencia renal y ancianos, pero, sobre todo, en pacientes con patología cerebrovascular previa, epilepsia o cualquier otro tipo de enfermedad del sistema nervioso central (SNC). La incidencia de convulsiones tras la administración de meropenem y otros carbapenemes al parecer es mucho más baja, por lo que se ha relacionado con la cilastatina necesaria para que el imipenem conserve su eficacia.

6.4. Monobactámicos

La diferencia en la estructura química de estos antibióticos y los otros β -lactámicos disminuye la posibilidad de hipersensibilidad

cruzada, y hasta este momento no se han descrito reacciones anafilácticas ni alteraciones cutáneas tras la administración de aztreonam en pacientes con pruebas cutáneas positivas a la penicilina.

7. Aplicaciones terapéuticas

7.1. Principios generales

Como ya se ha señalado, los β -lactámicos constituyen el conjunto de antibióticos más importante de la terapéutica antiinfecciosa. A pesar de que su número sobrepasa el medio centenar, la penicilina G continúa siendo el tratamiento de primera elección en muchos de los procesos infecciosos producidos por bacterias sensibles (v. [tabla 61-3](#)).

Es importante resaltar el aumento de resistencias a penicilina de *S. pneumoniae*, bacteria clásicamente muy sensible a este antibiótico. El porcentaje de resistencias varía de unos sitios a otros. Entre los neumococos «resistentes a penicilina», hay que distinguir dos grupos: los *altamente resistentes*, cuya CMI para la penicilina es $\geq 2 \mu\text{g/mL}$, y los neumococos con sensibilidad intermedia a penicilina (*o moderadamente resistentes*), cuya CMI es de 1-1,9 $\mu\text{g/mL}$; estos últimos responden a dosis altas de penicilina. Su resistencia no está relacionada con la producción de β -lactamasas, sino con alteraciones en las PBP que impiden la fijación del antibiótico (v. apartado IV).

También ha aumentado considerablemente el número de cepas resistentes a penicilinas en otras especies bacterianas; por ejemplo, *E. coli* a ampicilina o amoxicilina, *N. gonorrhoeae* a penicilina o *S. aureus* a cloxacilina, debidas a la producción de β -lactamasas. Las asociaciones ácido clavulánico-amoxicilina, ácido clavulánico-ticarcilina, sulbactam-ampicilina y tazobactam-piperacilina son las alternativas terapéuticas útiles en estos casos; su utilización dependerá del índice de resistencias que exista en la zona.

Es necesario insistir en que la aparición de resistencias no invalida el principio de que los β -lactámicos deben constituir el tratamiento de primera elección en las infecciones por bacterias sensibles.

A continuación se describen las infecciones más frecuentes, señalando, además de los β -lactámicos, otros antibióticos recomendados como alternativa cuando fracasa o no se puede utilizar el antibiótico de primera elección. La dosificación general o habitual de cada antibiótico se indica en la [tabla 61-10](#); cuando esta dosis deba ser modificada por la naturaleza de la infección, se indicará en el epígrafe correspondiente. En la [tabla 61-11](#) se especifica la dosificación si existe insuficiencia renal.

7.2. Infecciones otorrinolaringológicas

- Amigdalitis bacterianas: habitualmente producidas por *S. pyogenes*, deben ser tratadas con penicilina G benzatina intramuscular en dosis de 1.200.000 U en adultos y 600.000 U en niños como dosis única: una alternativa es penicilina V oral en dosis de 50 mg/kg/día repartidas en cuatro tomas diarias durante 7-10 días, pero su irregular absorción puede reducir la respuesta al tratamiento para el que actualmente se utiliza la amoxicilina.
- Otitis media y sinusitis aguda. El neumococo es la bacteria responsable más frecuente, pero no hay que descartar la existencia de *H. influenzae*. Por lo tanto, es de primera elección la amoxicilina en dosis de 250-500 mg cada 8 h durante 7-10 días; la asociación con ácido clavulánico en este caso es normalmente inevitable.
- Sinusitis crónica. Se recomienda la penicilina G, puesto que a las bacterias aerobias más frecuentes suelen asociarse anaerobios (*Peptostreptococcus*, *Bacteroides*), que son sensibles a ella.

Tabla 61-11 Dosificación de los β -lactámicos en la insuficiencia renal

	Para aclaramiento de creatinina (mL/min)				Dosificación en diálisis		
	Dosis	>80	80-50	50-10	<10 (anuria)	Dosis tras hemodiálisis (HD)	Dosis/día durante DP
A. Penicilinas							
Penicilina G	$1,2 \times 10^6$ U	2-12 h	2-12 h	2-12 h	1/3-1/2 dosis/día	$0,5 \times 10^6$ U	
Penicilina V	0,25-0,5 g	6 h	6 h	8 h	12 h	0,25 g	
Meticilina	1-2 g	4-6 h	6 h	8 h	12 h	2 g	
Cloxacilina	0,5-1 g	6 h	6 h	6 h	6 h		
Ampicilina	1-2 g	4-6 h	6 h	8 h	12 h	0,5 g	
Ampicilina + sulbactam	1-2 g	4-6 h	6 h	8 h	12 h	0,5 g	
Amoxicilina	0,25-0,5 g	8 h	8 h	12 h	12-24 h	0,25 g	
Amoxicilina-ácido clavulánico	0,25-0,5 g	8 h	8 h	12 h	12-24 h	0,25 g	
Ticarcilina	3 g	4-6 h	4-6 h	2-3 g/6-8 h	2 g/12 h	3 g	3 g/12 h
Mezlocilina	3-4 g	4-6 h	4-6 h	6-8 h	8-12 h	2-3 g	
Azlocilina	2-4 g	4-6 h	4-6 h	8 h	12 h	3 g	
Piperacilina	3-4 g	4-6 h	4-6 h	6-12 h	12 h	2 g/8 h + 1 g	
B. Monobactámicos							
Aztreonam	1-2 g	6-12 h	8-12 h	12-24 h	24-36 h	15 mg/kg	30 mg/kg/24 h
Carumonam	0,5-2 g	8 h	8-12 h	12-24 h	0,25-1 g/24 h		
C. Cefalosporinas							
Cefalotina	0,5-2 g	4-6 h	4-6 h	1-1,5 g/6 h	0,5/8 h	0,5-2 g	
Cefazolina	0,5-1,5 g	6-8 h	8 h	0,5-1 g/8-12 h	0,5-1 g/24 h	0,25-0,5 g	
Cefalexina	0,25-1 g	6 h	6 h	8-12 h	24-48 h	0,25-1 g	
Cefradina	0,25-1 g	6 h	6 h	0,5 g/6 h	0,25 g/12 h	—	0,5 g/6 h
Cefuroxima	0,75-1,5 g	8 h	8 h	8-12 h	24 h	—	
Cefamandol	0,5-2 g	4-6 h	1-2 g/6 h	1-2 g/8 h	0,5-1 g/12 h	—	
Cefoxitina	1-3 g	4-6 h	1-2/8 h	1-2 g/12 h	0,5-1 g/12-24	1-2 g	
Cefmetazol	2 g	8 h	8 h	16 h	48 h		
Cefadroxilo	1 g	12-24 h	12-24 h	24 h	36-48 h	0,5-1 g	
Cefaclor	0,25-0,5 g	8 h	8 h	8 h (50-100% dosis)	8 h (25-33% dosis)	0,25-0,5 g	
Cefonicid	0,5-2 g	24 h	0,5-1,5 g/24 h	0,25-1 g/24-48 h	0,25-1 g/3-5 días	No necesita	
Cefprozilo	0,25-0,5 g	12-24 h	12-24 h	1/2 dosis/12-24 h	1/2 dosis/12-24 h	1/2 dosis	
Loracarbef	0,2-0,4 g	12 h	12 h	24 h	3-5 días		
Cefotaxima	1-2 g	4-8 h	4-8 h	6-12 h	12 h	50% dosis	

(Continúa)

Tabla 61-11 Dosificación de los β -lactámicos en la insuficiencia renal (cont.)

	Para aclaramiento de creatinina (mL/min)				Dosificación en diálisis		
	Dosis	>80	80-50	50-10	<10 (anuria)	Dosis tras hemodiálisis (HD)	Dosis/día durante DP
Ceftizoxima	1-4 g	8-12 h	0,5-1,5 g/8 h	0,25-1 g/12 h	0,25-1 g/24-48 h	1-4 g	3 g/48 h
Ceftazidima	0,5-2 g	8-12 h	8-12 h	1-1,5 g/12-24 h	0,5-0,75 g/24-48 h	1 g	
Cefsulodina	0,5-3 g	6 h	8 h	1 g/12 h	1 g/24 h	0,25 g	
Cefoperazona	1-4 g	6-8 h	6-8 h	6-8 h	6-8 h		1 g/18-24 h
Ceftriaxona	0,5-1 g	12-24 h	12-24 h	12-24 h	12-24 h	No necesita	
Cefotetán	1-2 g	12 h	12 h	24 h	48 h	1-2 g	
Cefmenoxima	0,5-2 g	4-6 h	6-8 h	12-24 h	24 h	30-50% dosis	
Cefixima	0,2-0,4 g	12-24 h	12-24 h	24 h	0,2 g/24 h	No necesita	No necesita
Cefpodoxima	0,2-0,4 g	12 h	12 h	24 h	24 h	—	—
Ceftobiprol	0,5 g	8-12 h	12 h	12 h	0,25 g/12 h	0,25	0,25 g/12 h
D. Carbapenemes							
Imipenem	0,5-1 g	6-8 h	0,5 g/6-8 h	0,5 g/6-12 h	0,25-0,5 g/24 h	0,5-1 g	

DP: diálisis peritoneal.

7.3. Infecciones respiratorias

- Neumonía comunitaria.** El germen más frecuente es *S. pneumoniae*, pero también deben considerarse *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella*, por lo que en el tratamiento se deben considerar amoxicilina (asociada o no con ácido clavulánico), las cefalosporinas de primera o segunda generación cefazolina, cefamandol o cefuroxima, que son activas frente a *H. influenzae* y *K. pneumoniae*, o bien emplear antibióticos de otros grupos terapéuticos, como los macrólidos y las fluoroquinolonas, que, además, cubren *Legionella* y *Mycoplasma pneumoniae*, gérmenes insensibles a los β -lactámicos. Algunos autores recomiendan azitromicina o claritromicina como primera elección.
- Neumonía hospitalaria.** Con frecuencia, hay que considerar la posibilidad de *P. aeruginosa*, especialmente en pacientes de UCI y si necesitan ventilación mecánica, además, es importante cubrir *Acinetobacter baumannii*, que puede ser multiresistente. El tratamiento deberá elegirse teniendo en cuenta los factores concomitantes; en general, se usan carbapenemes (a veces asociados a un macrólido) o fluoroquinolonas (levofloxacino, gatifloxacino o moxifloxacino), pero pueden ser necesarios otros antibióticos utilizados frecuentemente por vía inhalatoria (aminoglucósidos o colistina).
- Neumonías por aspiración.** Es frecuente la existencia de anaerobios, en cuyo caso está indicada la penicilina G; pueden considerarse como alternativa las penicilinas anti-*Pseudomonas* con o sin inhibidores de β -lactamasas.
- Bronquitis.** En las bronquitis agudas, por lo general, es suficiente el tratamiento sintomático, porque suelen ser de etiología vírica, sobre todo en los niños; sin embargo, en las exacerbaciones agudas de una bronquitis crónica puede estar justificada la administración de amoxicilina (500 mg cada 8 h durante 7-10 días) o como alternativa el cotrimoxazol. Si se sospecha infección por *M. pneumoniae*, debe tratarse con macrólidos, tetraciclinas o algunas fluoroquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino).

7.4. Infecciones óseas y articulares

La bacteria responsable más frecuente es *S. aureus*, por lo que la primera elección recae sobre las penicilinas resistentes a las β -lactamasas: las isoxazolilpenicilinas. Las cefalosporinas de primera generación y, en caso de resistencia, la vancomicina, constituyen alternativas válidas. Si la infección se debe a enterobacterias o *Pseudomonas*, son útiles las cefalosporinas de tercera generación, especialmente la ceftazidima. Como alternativa se pueden utilizar fluoroquinolonas y carbapenemes.

7.5. Infecciones cutáneas y de tejidos blandos

Habitualmente son producidas por *S. pyogenes* o por *S. aureus*, por lo que el tratamiento de elección es penicilina G o penicilina oral en la erisipela y la linfangitis estreptocócica, o isoxazolilpenicilinas en la celulitis y la forunculosis estafilocócicas. En las infecciones por *Bacillus anthracis* es de elección la penicilina G procaína, 600.000 U cada 12 h por vía intramuscular. En las infecciones asociadas a úlceras por decúbito y en las celulitis secundarias a vasculopatías periféricas, en las que hay que considerar la existencia de bacterias gramnegativas y de bacterias anaerobias, puede administrarse cefoxitina, cefmetazol o penicilinas anti-*Pseudomonas*. En las infecciones secundarias a mordeduras se recomiendan los siguientes antibióticos: ampicilina en la mordedura de perro y rata, cloxacilina en la de gato y cefoxitina en la humana.

7.6. Infecciones del sistema nervioso

- Meningitis.** Por la necesidad de iniciar el tratamiento de forma temprana, sin esperar a estudios bacteriológicos muy precisos, es necesario conocer las bacterias que con mayor frecuencia producen meningitis en las distintas edades de la vida. En el período neonatal, los gérmenes más frecuentes son los bacilos gramnegativos (*E. coli*, *Proteus* y *Klebsiella*), aunque también pueden encontrarse estreptococos del grupo B y *Listeria*

monocytogenes. Por ello, el tratamiento de primera elección, de eficacia demostrada, es la ampicilina (100-200 mg/kg/día en 2-4 dosis) asociada a aminoglucósidos. En las meningitis por enterobacterias, el tratamiento debe mantenerse durante 20-30 días, mientras que en las producidas por estreptococo del grupo B suelen bastar 10 días. En niños mayores de 3 meses y hasta los 7 años son más frecuentes las meningitis por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*, siendo tratadas en la actualidad con cefotaxima o ceftriaxona. Aunque ambas cefalosporinas de tercera generación cubren los tres microorganismos señalados anteriormente y poseen una actividad antibacteriana similar, la cefotaxima alcanza concentraciones eficaces en el LCR con mayor rapidez, lo que debe ser valorado, teniendo en cuenta la urgencia del tratamiento. En niños mayores de 7 años y en adultos, las bacterias más frecuentes son el meningococo y el neumococo, siendo tratadas también actualmente con cefotaxima o ceftriaxona. La duración del tratamiento es de 7-10 días en el caso del meningococo y 15 días aproximadamente para el neumococo. En pacientes alérgicos a los β -lactámicos, debe utilizarse como alternativa el cloranfenicol (en algunos países retirado del mercado en la actualidad), asociado o no a cotrimoxazol (v. cap. 64). Los antibióticos β -lactámicos no se deben utilizar en la profilaxis de la meningitis meningocócica; para ello se deben emplear, y solo en personas en contacto directo con el paciente, rifampicina o minociclina.

- b) Absceso cerebral. Las penicilinas están indicadas solo en los casos en que la etiología más probable sea el estreptococo (abscesos cuyo origen sea una sinusitis) o el estafilococo (en general, postraumáticos). En los estreptocócicos, penicilina G en dosis máximas; en los estafilocócicos, penicilinas resistentes a β -lactamasas: nafcina, 2 g cada 4 h; cloxacilina, 2 g cada 4 h; flucloxacilina, 1-2 g cada 4 h. Algunos autores consideran la cefotaxima como fármaco de primera elección, recomendándose asociarla con metronidazol en la mayoría de los casos. En caso necesario, puede recurrirse a vancomicina y, de forma excepcional, a cloranfenicol.

7.7. Infecciones urinarias

- a) Extrahospitalarias, tracto inferior. En la mayoría de los casos es eficaz la amoxicilina, en dosis única de 3 g o 500 mg cada 8 h durante 3-5 días; pero el aumento en el número de resistencias de enterobacterias (fundamentalmente *E. coli*) hace necesario recurrir a otros antibióticos β -lactámicos o a antibióticos de otros grupos (cotrimoxazol y quinolonas). En infecciones por bacterias productoras de β -lactamasas, puede ser útil la asociación de ampicilina con inhibidores de β -lactamasas, aunque no es imprescindible, debido a que se dispone de otras muchas posibilidades.
- b) Intrahospitalarias, tracto inferior. Son infecciones multirresistentes en las que está justificada la asociación de ampicilina o amoxicilina con inhibidores de β -lactamasas. También pueden emplearse aquellas cefalosporinas cuya eliminación urinaria en forma activa sea elevada, o las fluoroquinolonas.
- c) Pielonefritis. Se emplean los mismos antibióticos recién indicados, pero prolongando el tratamiento durante 10-14 días.

7.8. Infecciones ginecológicas

En las infecciones del aparato genital femenino (endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica), exceptuando las de transmisión sexual, las bacterias más frecuentes son las enterobacterias, algunas especies de estreptococos y bacteroides. Este espectro es bien cubierto por las cefalosporinas cefmetazol, cefoxitina, y por las penicilinas con actividad anti-*Pseudomonas*. Cualquiera de estas puede sustituir a la asociación clindamicina-aminoglucósidos, que sería de elección en pacientes alérgicos a los β -lactámicos.

7.9. Infecciones de transmisión sexual

La penicilina es el antibiótico de elección tanto en la sífilis como en la gonorrea, a pesar del aumento en las resistencias que presentan los gonococos.

En la sífilis primaria y secundaria se debe administrar penicilina G benzatina, 2,4 millones de U por vía intravenosa en dosis única. En caso de hipersensibilidad se puede utilizar doxiciclina (100 mg cada 12 h por vía oral durante 15 días) o eritromicina (500 mg cada 6 h durante 15 días). En

la sífilis latente o tardía, penicilina G benzatina a las mismas dosis, una vez por semana durante 3 semanas. En la neurosífilis se recomienda comenzar el tratamiento con penicilina G sódica, 12 millones de U/día durante 10 días, seguida de penicilina G benzatina, 2,4 millones de U por vía intramuscular por semana durante 3 semanas.

En las infecciones por *N. gonorrhoeae* se recomienda penicilina G procaina, 4,8 millones de U en dosis única intramuscular, asociada a 1 g de probenecida por vía oral, o amoxicilina, 3 g por vía oral + 1 g de probenecida. Como la probenecida no está comercializada en España en forma independiente, en caso de resistencia o de alergia a las penicilinas se puede utilizar la espectinomina, 2 g por vía intramuscular en dosis única, o la ceftriaxona, 250 mg por vía intramuscular en dosis única. La posibilidad de que en una uretritis, potencialmente gonocócica, exista *Chlamydia trachomatis*, no sensible a ningún β -lactámico, hace que actualmente se admita el tratamiento con doxiciclina, que también es activa sobre *Treponema pallidum* (v. cap. 64).

7.10. Infecciones del aparato digestivo

- a) Diarreas bacterianas. Aunque en principio las diarreas no deben tratarse con antibióticos, en las producidas por *Shigella*, *Salmonella* o *E. coli* excepcionalmente puede estar justificada su administración (v. cap. 43, tabla 43-5). La ampicilina es una alternativa válida, mientras que la amoxicilina no es eficaz en las shigelosis. Como alternativa, pueden utilizarse fluoroquinolonas o co-trimoxazol.
- b) Vías biliares. Los gérmenes más frecuentes son enterobacterias, enterococos y, a veces, anaerobios (*Clostridium* spp.). Por lo tanto, los antibióticos recomendados por alcanzar concentraciones elevadas en bilis en forma activa son cefamandol, cefoxitina, cefotetán, cefoperazona y ceftriaxona, a las que se puede asociar un aminoglucósido. Si la infección es producida por *Pseudomonas* o enterococo, deben administrarse preferentemente penicilinas anti-*Pseudomonas*, fundamentalmente mezlocilina y piperacilina, y como alternativa los carbapenemes.

7.11. Endocarditis bacteriana

Los gérmenes más frecuentes en la población normal son *Streptococcus viridans* o *E. faecalis* (40-60%) y, con menor incidencia, otras especies como estafilococos (20-30%): *S. aureus* y, especialmente cuando existen prótesis valvulares, *S. epidermidis*. Excepcionalmente se cultivan bacilos gramnegativos, otras bacterias y hongos. En consecuencia, el tratamiento será:

- a) Endocarditis estreptocócica: todas las especies bacterianas responsables de este tipo suelen ser muy sensibles a la penicilina G, que se administra a dosis de 3 millones de U cada 4 h durante 4 semanas, asociada a un aminoglucósido, que se utiliza a dosis inferiores a las normales, con fines sinérgicos, aunque debe controlarse por monitorización; gentamicina (1 mg/kg/día), durante las primeras 2 semanas de tratamiento.
- b) Endocarditis por *Enterococcus faecalis*: se recomienda ampicilina y gentamicina. Como alternativa, vancomicina/teicoplanina o linezolid + aminoglucósidos.
- c) Endocarditis por *S. aureus*: cloxacilina en dosis de 2 g por vía intravenosa cada 4 h durante 6 semanas; algunos autores recomiendan asociar gentamicina durante las dos primeras semanas. En caso de hipersensibilidad o de resistencia bacteriana a la penicilina, se debe administrar vancomicina, 500 mg cada 6 h por vía intravenosa durante 6 semanas.
- d) Endocarditis por *S. epidermidis*: vancomicina, durante 6 semanas, a la que puede asociarse gentamicina y/o rifampicina si la endocarditis se desarrolla en pacientes con una prótesis valvular. El riesgo de nefrotoxicidad producida por la asociación de gentamicina y vancomicina será menor si se ajusta la dosis mediante monitorización de las concentraciones plasmáticas de ambos antibióticos.
- e) Profilaxis de la endocarditis bacteriana. En pacientes en situación de riesgo (por lesión valvular previa, portadores de prótesis valvular o con otras patologías cardíacas bien definidas), se debe prevenir la endocarditis bacteriana mediante la administración profiláctica de antibióticos según las siguientes pautas: α) en intervenciones odontológicas con riesgo de hemorragia gingival y en las del aparato respiratorio superior: penicilina V, 2 g 1 h antes de la intervención y 500 mg cada 6 h durante 24 h; si

los pacientes son alérgicos a la penicilina, eritromicina 1 g por vía oral 1 h antes de la intervención y 500 mg cada 6 h durante 24 h; β) intervenciones o manipulaciones instrumentales del tracto gastrointestinal y genitourinario: ampicilina (2 g por vía intramuscular o intravenosa) más gentamicina (1,5 mg/kg por vía intramuscular o intravenosa) 30 min antes de la intervención y 8 h después, y γ) en manipulaciones de escasa importancia puede ser suficiente la amoxicilina, 3 g por vía oral 1 h antes y 1,5 g a las 6 h.

7.12. Infecciones odontológicas

Los microorganismos más frecuentes son estreptococos (*mutans*, *salivarius* y *sanguis*), *lactobacillus* y anaerobios que forman parte de la flora habitual de la cavidad oral. Todos ellos son sensibles a la penicilina, por lo que el antibiótico de elección, tanto en las infecciones secundarias a caries como en el absceso periapical, es la penicilina G o V (250-500 mg/6 h), amoxicilina a dosis altas o amoxicilina-ácido clavulánico si es imprescindible. Como alternativas en pacientes alérgicos, eritromicina (250 mg/8 h), clindamicina o doxiciclina (100 mg/24 h).

7.13. Otras infecciones

La penicilina G es también el antibiótico de elección en las infecciones producidas por los siguientes gérmenes:

- Corynebacterium diphtheriae*: penicilina G procaína, 600.000 U cada 12 h en adultos y 300.000 U cada 6 h en niños durante 10 días (más la antitoxina diftérica).
- Clostridium tetani*: penicilina G, 2 millones de U cada 6 h por vía intravenosa, junto con las medidas terapéuticas específicas.
- Clostridium perfringens*: penicilina G, 10-20 millones de U/día por vía intravenosa.
- Listeria monocytogenes*: penicilina G, 15-20 millones de U/día por vía intravenosa durante 2 semanas por lo menos; en caso de endocarditis, el tratamiento se prolonga 4 semanas como mínimo. Su sensibilidad es semejante para la ampicilina y, en caso de alergia a los β -lactámicos, se puede administrar tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol o cotrimoxazol.
- Actinomyces israelii*: penicilina G, 12 millones de U/día por vía intravenosa durante 2 semanas, seguida de penicilina V, 1 g/6 h por vía oral hasta la curación.
- Finalmente, hay que tener en cuenta que, además de las indicaciones concretas señaladas, los β -lactámicos son antibióticos de primera elección en todos los procesos infecciosos producidos por bacterias sensibles. La decisión de utilizar un derivado u otro se tomará teniendo en cuenta la clínica del paciente y los correspondientes estudios bacteriológicos (cultivo, antibiograma, etc.) siempre que sea posible. En la actualidad, asociados a otros antibióticos, son sistemáticamente incluidos en los protocolos para el tratamiento empírico de infecciones en *pacientes inmunodeprimidos*.

BIBLIOGRAFÍA

- Adu A, Armour CL. Drug utilization review of the third generation cephalosporins. *Drugs* 1995;50:423-39.
- Babic M, Hujer AM, Bonomo RA. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. *Drug Resistance Updates* 2006;9:142-56.
- Balant L, Dayer P, Auckenthaler R. Clinical pharmacokinetic of the third generation cephalosporins. *Clin Pharmacokinet* 1985;10:101-43.
- Bang NU, Kammer RB. Hematologic complications associated with beta-lactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1983;5(Supl. 2):380-93.
- Barradell LB, Brysson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1994;47:471-505.
- Bauerfeind A. Bacteriostatic and bactericidal activity of penicillins at constant and variable concentrations. *Drugs* 1985;29(Supl. 5):9-14.
- Bauerfeind A, Acar JE, Greenwood D. Beta-lactamases and betalactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1986;8(Supl. 5).
- Bint AJ, Sepeller DCE, Williams RJ, editors. Imipenem, assessing its clinical role. *J Antimicrob Chemother* 1986;18(Supl. E).
- Boswell FJ, Andrews JM, Wise R. Pharmacodynamic properties of faropenem demonstrated by studies of time-kill kinetics and postantibiotic effect. *JAC* 1997;39:415-8.
- Bradford PA. Extended spectrum β -lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933-51.
- Brogard JM, Jahl F, Willemin B, Lamalle AM, Blicke JF, Montail H. Clinical pharmacokinetics of cefotiam. *Clin Pharmacokinet* 1990;17:163-74.
- Brogden RN, Heel RC, Aztreonam: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1986;31:96-130.
- Brysson HM, Brogden RN. Piperacillin/tazobactam: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1994;47:506-39.
- Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of β -Lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother* 2010;54:969-76.
- Campoli-Richards DM, Brogden RN. Sulbactam-Ampicill: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1987;33:577-609.
- Campoli-Richards DM, Todd PA. Cefmenoxime: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1987;34:188-221.
- Childs SJ, Bodey GP. Aztreonam. *Pharmacotherapy* 1986;6:138-52.
- Clissold SP, Todd PA, Campoli-Richards DM. Imipenem-cilastatin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic activity. *Drugs* 1987;33:183-241.
- Darkes MJM, Plosker GL. Cefidoren pivoxil. *Drugs* 2002;62:319-36.
- DeSante KA, Zeckel ML. Pharmacokinetic profile of loracarbef. *Am J Med* 1992;92(Supl. 6A):16-9.
- Donowitz GR, Mandell GL. Beta-lactam antibiotics. *N Engl J Med* 1988;318:490-500.
- El Solh A. Ceftobiprol: a new broad spectrum cephalosporin. *Expert Opin. Pharmacother* 2009;10:1675-86.
- Foulds G. Pharmacokinetics of sulbactam-ampicillin in humans: a review. *Rev Infect Dis* 1986;8(Supl. 5):503-11.
- Frampton JE, Brogden RN, Langtry HD, Buckley MM. Cefpodoxime proxetil: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992;44:889-917.
- Fuch PC, Barry AL, Brown SD. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American Medical Centers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1915-8.
- Greenwood D, Finch RG. Piperacillin/tazobactam A new β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Supl. A):1-124.
- Goldstein EJC, Citron DM, Merrian CV, et al. Comparative in vitro activity of ertapenem and 11 other antimicrobial agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from skin and soft tissue animal and human bite wound infections. *JAC* 2001; 48:641-51.
- Hence UU, Berger-Baci B. Staphylococcus aureus penicillin-binding protein 4 and intrinsic β -lactam resistance. *Antimicrob Ag Chemother* 1995;39:2415-22.

- Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991;324:601-12.
- Kearns GL, Young RA, Jacobs RE. Cefotaxime dosage in infants and children. Pharmacokinetic and clinical rationale for an extended dosage interval. *Clin Pharmacokinet* 1992;22:284-97.
- Kobayashi S. In vitro effects of beta-lactams combined with beta-lactamase inhibitors against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Ag Chemother* 1989;33:331-5.
- Koyama N, Tokura Y, Münch D, et al. The nonantibiotic small molecule cyslabdan enhances the potency of β -lactams against MRSA by inhibiting pentaglycine interpeptide bridge synthesis. www.plosone.org; 2012; 7: 1-9.
- Livermore DM, Carter MW, Bagel S, et al. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1860-7.
- Lutsar I, Friedland IR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:335-43.
- Mac Gowan AP, Bowker KE. Continuous infusion of β -lactam antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:391-402.
- Marklan A, Brogden RN, Cefixime: a review of its therapeutic efficacy in lower respiratory tract infections. *Drugs* 1995;49:1007-22.
- Mattie H. Clinical pharmacokinetic of aztreonam. *Clin Pharmacokinet* 1988;14:148-55.
- McNulty CAM, Garden GME, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of carumonam, a new synthetic monobactam. *Antimicrob Ag Chemother* 1985;28:425.
- Mediavilla A. Perfil farmacológico de sultamicilina y sulbactam ampicilina. *Rev Esp Quimioter* 1991;4(Supl. 1):19-24.
- Medical Letter. Ertapenem. A new parenteral carbapenem 2002;44:25-6.
- Mesaros N, Nordmann P, Plésiat P, et al. *Pseudomonas aeruginosa*. Resistance and therapeutic options at the turn of the new millenium. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:560-78.
- Miller LA, Ratnam K, Payne DJ. β -lactamase-inhibitor combinations in the 21st century: current agents and new developments. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:451-8.
- Moriyama B, Henning SA, Chikds R, et al. High-dose continuous infusion β -lactam antibiotics for the treatment of resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in immunocompromised patients. *Ann Pharmacother* 2010;44:929-35.
- Munor-Ques M. Encefalopatía por beta-lactámicos. *Med Clin (Barc)* 1984;82:507-13.
- Neu H. Carbapenems. Special properties contributing to their activity. *Am J Med* 1985;78(Supl. 2A):33-40.
- Neuner EA, Ritchie DJ, Micek ST. New antibiotics for healthcare-associated pneumonia. *Semin. Respir. CritCare Med* 2009;30:92-101.
- Nikaido H. Role of permeability barriers in resistance to beta-lactam antibiotics. *Pharmacol Ther* 1985;27:197-231.
- Noel GJ, Bush K, Bagchi P, et al. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocartil with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2008;46:647-55.
- Norrby SR. Problems in evaluation of adverse reactions to betalactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1986;8(Supl. 3):358-70.
- Odenholt I, et al. Postantibiotic and bactericidal effect of Imipenem against *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:136.
- Paknikar SS, Narayana S. Newer antibacterials in therapy and clinical trials. *N Am J Med Sci* 2012;4:537-47.
- Pechere JC. Emergence of resistance during beta-lactam therapy of gram-negative infections: bacterial mechanisms and medical responses. *Drugs* 1988;35(Supl. 2):22-8.
- Perry CM, Ibbotson T. Biapenem. *Drugs* 2002;65:2221-34.
- Perry TR, Schentag JJ. Clinical use of ceftriaxone. A pharmacokinetic-pharmacodynamic perspective on the impact of minimum inhibitory concentration and serum protein binding. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:685-94.
- Queeman AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:440-58.
- Rafailidis PI, Ioannidou EN, Falagas ME. Ampicillin/sulbactam. Current status in severe bacterial infections. *Drugs* 2007;67:1289-849.
- Rodríguez WJ, Widemann BL. The role of newer oral cephalosporins, fluorquinolones and macrolides in the treatment of pediatric infections. In: Aronoff SC, editor. *Advances in pediatric infectious diseases*. St. Louis: Mosby Year Book; 1994.
- Rossolini GA, Muñoz-Price LS. Redesigning β -lactams to combat resistance: summary and conclusions. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:30-3.
- Sanders CC. Novel resistance selected by the new expanded-spectrum cephalosporins: A concern. *J Infect Dis* 1983;147:585-9.
- Smith GM, Boom RJ, Beale AS. Influence of clavulanic acid on the activity of amoxicillin against an experimental *Streptococcus pneumoniae-Staphylococcus aureus* mixed respiratory infection. *Antimicrob Ag Chemother* 1990;34:210-4.
- Sohl A. Ceftobiprol: a new broad spectrum cephalosporin. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1675-1686.
- Tipper DJ. Mode of action of beta-lactam antibiotics. *Pharmacol Ther* 1985;27:1-35.
- Wexler HM, Molitoris D, St John S, et al. In vitro activities of faropenem against 579 strains of anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3669-75.
- Williams JD, editor. The cephalosporins antibiotics (Seminar in print). *Drugs* 1987;34(Supl. 2):1-258.
- Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, Brysson HM. Meropenem: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1995;50:73-101.
- Yates AB. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. *Am J Med* 2008;121:572-6.
- Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007;67:1027-52.
- Zhanel GG, Sniezek G, Schweizer F, et al. Ceftaroline. A novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs* 2009;69:809-31.

Véanse también las referencias del capítulo 60.

Antibióticos aminoglucósidos

A. Mediavilla y J.M. García-Lobo

I. Antibióticos aminoglucósidos

1. Origen y química

Los aminoglucósidos constituyen un grupo de antibióticos de gran importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, fundamentalmente por su actividad sobre enterobacterias y otras bacterias gramnegativas (especialmente *Pseudomonas*), con frecuencia resistentes a otros antibióticos. El primero obtenido fue la **estreptomina**, a partir de *Streptomyces griseus*. De diferentes cepas de *Streptomyces* se obtuvieron la **neomicina**, la **kanamicina**, la **tobramicina** y la **paromomicina**, mientras que la **gentamicina** y la **sisomicina** fueron aisladas de diferentes especies del género *Micromonospora*. La **amikacina** y la **dibekacina** son derivados químicos de la kanamicina, y la **netilmicina** es un derivado semisintético de la sisomicina.

Todos los derivados contienen un anillo aminociclitol derivado del inositol (fig. 62-1). En la estreptomina y la dihidroestreptomina, el aminociclitol es la **estreptidina**, y en los restantes es la **2-desoxiestreptamina** (anillos A de cada fórmula). Al aminociclitol se unen por enlaces glucosídicos dos o más azúcares con grupos amino o sin ellos. Aunque la relación estructura/actividad de los aminoglucósidos no se conoce por completo, se sabe que, cuando se modifican algunos grupos hidroxilo y amino por procedimientos de síntesis química o por acción de enzimas bacterianas, se produce la pérdida de actividad antibacteriana (v. apartado I, 3).

2. Mecanismo de acción

En aerobiosis, los aminoglucósidos ejercen una acción bactericida, dependiente de la concentración, por un mecanismo no conocido todavía completamente, pero en el que con seguridad intervienen varios procesos, especialmente la unión a los ribosomas bacterianos y la inhibición de la síntesis de proteínas como consecuencia de la lectura errónea en el ARNm. Para ello, los aminoglucósidos penetran en el interior de las bacterias previa unión a la membrana de las bacterias por simple enlace iónico, un proceso pasivo no dependiente de energía.

En las bacterias gramnegativas, los aminoglucósidos, compuestos catiónicos, se unen a residuos de lipopolisacáridos cargados negativamente, a los extremos polares de los fosfolípidos y a proteínas aniónicas localizadas en la membrana externa. Como consecuencia, desplazan competitivamente al Mg^{2+} y Ca^{2+} presentes en la pared bacteriana y unidos a moléculas de lipopolisacáridos, lo que origina alteraciones en la permeabilidad de la pared celular. A continuación, los aminoglucósidos alcanzan el citoplasma bacteriano y posteriormente el ribosoma en una primera fase lenta (fase I) y una segunda rápida (fase II); ambas fases ocurren por procesos dependientes de energía cuya fuente es un gradiente electroquímico de protones generados, bien por la salida de protones que se produce durante la respiración o por la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP).

A mayor potencial eléctrico transmembrana, mayor efecto antibacteriano. El potencial transmembrana es menor en ambiente anaerobio, en presencia de bajo pH en el medio externo y por hiperosmolaridad. En estas condiciones disminuye el transporte de aminoglucósidos y, por tanto, su actividad antibacteriana. Además, debido a que la unión al Mg^{2+} y Ca^{2+} es un mecanismo competitivo, su aumento también reduce la acción bactericida de los aminoglucósidos, por inhibir igualmente su paso a través de la membrana celular.

Una vez en el interior de las bacterias, los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas, aunque parecen existir diferencias notables entre la estreptomina, con estreptidina como anillo aminociclitol, y los restantes componentes del grupo, cuyo aminociclitol es la 2-desoxiestreptamina. La estreptomina interactúa de forma específica con la subunidad 30S del ribosoma (fig. 62-2).

La unión de la estreptomina modifica la conformación en el ribosoma e inhibe la síntesis de proteínas en los primeros pasos. Para algunos autores, una vez formado el complejo de iniciación, la unión de la estreptomina al ribosoma provoca su paralización sobre el ácido ribonucleico mensajero (ARNm), evitando que se incorporen nuevos ribosomas; de este modo, los polisomas que se formarían en condiciones normales son sustituidos por «monosomas-estreptomina». Además, la estreptomina causa la lectura errónea del código genético y, por lo tanto, altera la incorporación correcta de aminoácidos. Aunque los restantes aminoglucósidos se unen a los ribosomas y causan la lectura errónea del código genético y la inhibición de la síntesis de proteínas, los sitios de unión son diferentes de los de la estreptomina, no compitiendo, por tanto, con ella. Al parecer, se unen a ambas subunidades ribosómicas 30S y 50S.

Ni en el caso de la estreptomina ni en el de los restantes aminoglucósidos, la inhibición de la síntesis proteica o la síntesis de proteínas anormales son mecanismos suficientes para explicar totalmente su acción bactericida, sobre todo si se tiene en cuenta que otros antibióticos, que también inhiben la síntesis de proteínas, solo producen efecto bacteriostático. Como mecanismos adicionales se sugieren las alteraciones en la membrana citoplasmática con salida de elementos intracelulares, y alteraciones en el metabolismo y la respiración celular, además de otros posibles mecanismos sin aclarar todavía.

3. Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana a los aminoglucósidos, como ocurre con otros grupos de antibióticos, puede ser intrínseca o adquirida.

Resistencia intrínseca. Las bacterias anaerobias son intrínsecamente resistentes por la dificultad del antibiótico para alcanzar el citoplasma bacteriano, al ser defectuosas las vías de fosforilización del ADP, acopladas al transporte de electrones y no establecerse el gradiente de protones requerido para el transporte de aminoglucósidos en el interior de la célula (v. más arriba).

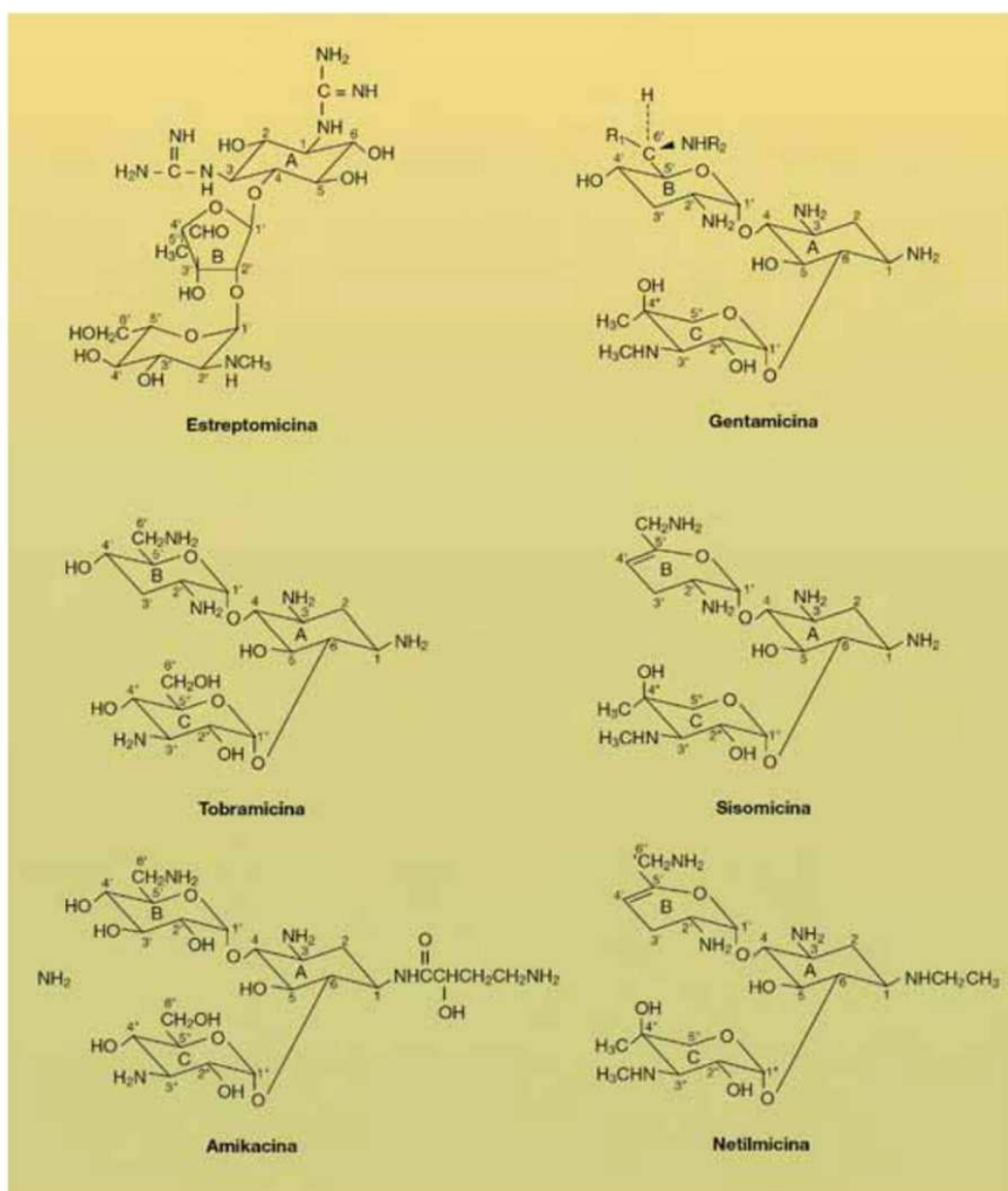


Figura 62-1 Estructura de antibióticos aminoglucosídicos. Los preparados comerciales de gentamicina son una mezcla de gentamicina C1 ($R_1 = R_2 = \text{CH}_3$), C2 ($R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$) y C1A ($R_1 = R_2 = \text{H}$).

Las bacterias productoras de aminoglucósidos (actinonOMICETALES) suelen ser resistentes por acción de una metilasa que modifica el 16S ARN en el sitio de acción de estos antibióticos. Este gen cromosómico que produce resistencia intrínseca se ha diseminado por transferencia horizontal y constituye un nuevo mecanismo de resistencia adquirida en bacterias patógenas no productoras de aminoglucósidos, principalmente gramnegativas (v. apartado d en resistencia adquirida).

Resistencia adquirida. Se distingue entre los mecanismos producidos por mutaciones puntuales y los debidos a la adquisición de genes resistencia.

a) *Mutaciones que alteran los sitios de unión en el ribosoma bacteriano.* Este mecanismo es bien conocido para la estreptomicina (mutación en la proteína ribosómica S12). En el caso de *Mycobacterium tuberculosis*, se produce resistencia por mutaciones en el ARNr que impiden la unión al antibiótico. Concentraciones de aminoglucósidos

10 veces superiores a la concentración mínima inhibidora (CMI) evitan la aparición de poblaciones bacterianas mutantes, y la administración simultánea de β -lactámicos puede reducir la aparición de este tipo de resistencias.

b) *Alteraciones del transporte.* Las mutaciones que afectan a componentes de la cadena de transporte electrónico o a la carga del LPS pueden tener bloqueado el transporte de aminoglucósidos. Este mecanismo no tiene mucha relevancia clínica. La tiene, en cambio, la expulsión activa de los aminoglucósidos producida por bombas de eflujo. Este mecanismo tiene relevancia en enterobacterias, *Pseudomonas* y otros bacilos gram negativos no fermentantes (BGNFN), y en micobacterias.

c) *Enzimas modificadoras de aminoglucósidos.* Es el mecanismo más importante desde un punto de vista clínico. Son enzimas bacterianas que, al modificar la estructura química de los aminoglucósidos,

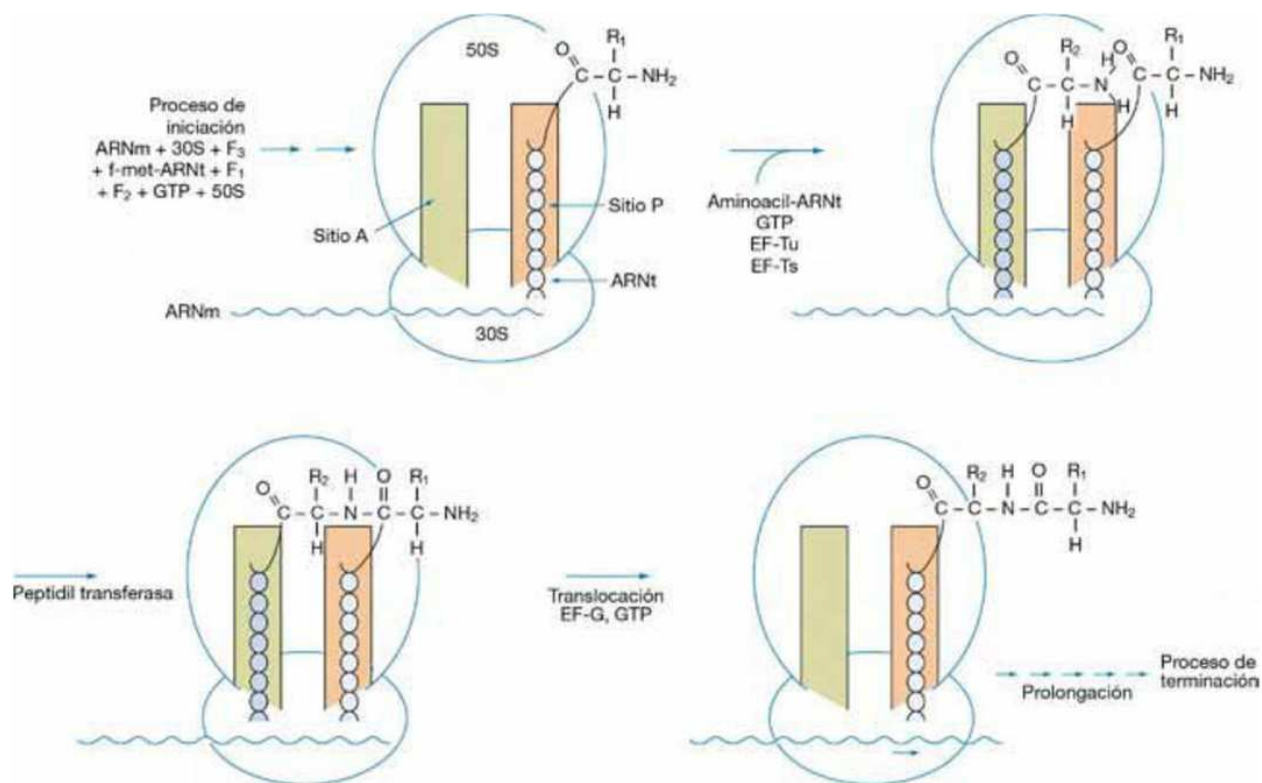


Figura 62-2 Esquema de la síntesis proteica en bacterias. F1, F2 y F3 son factores de iniciación; EF-Tu, EF-Ts y EF-G son factores de prolongación. (Tomado de Pratt y Fekety, con autorización.)

reducen su actividad. La modificación enzimática puede tener, al menos, dos consecuencias: bloqueo en el paso del antibiótico a través de la membrana, que es el mecanismo más importante, y formación de un compuesto inactivo incapaz de alterar las funciones de los ribosomas, responsable solo del 1% de resistencias. Existen varios tipos de enzimas inactivadoras sintetizadas por diferentes especies bacterianas con diferente perfil de inactivación (tabla 62-1): acetiltransferasas (AAC), nucleotidiltransferasas o adeniltransferasas (ANT o AAD) y fosfotransferasas (APH), que catalizan la modificación de los aminoglucósidos por acetilación de un grupo amino y por adenilación y fosforilación de un grupo hidroxilo de su molécula, respectivamente.

También se conocen enzimas bifuncionales (por ejemplo AAC/APH), que, en general, son capaces de conferir resistencia a un espectro muy amplio de aminoglucósidos. Los genes para estas enzimas, contenidos en plásmidos, son transmitidos por conjugación y son la causa predominante de resistencia tanto en las bacterias gramnegativas como en las grampositivas. Es importante tener en cuenta que cada antibiótico puede ser afectado por varias enzimas y que una enzima puede modificar a más de un antibiótico, lo que está relacionado con la formación de resistencia cruzada entre antibióticos sensibles a una misma enzima.

Como se aprecia en la tabla 62-1, el antibiótico menos sensible a la acción enzimática es la amikacina, probablemente porque en la mayoría de los hospitales se utiliza como antibiótico de reserva.

d) Producción de 16S ARN metil transferasas. Es un nuevo mecanismo de resistencia adquirida a aminoglucósidos que consiste en la producción de 16S ARN metil transferasas (16S-RMTasas) que metilan el 16S ARNr en posiciones específicas, lo que interfiere con la acción del antibiótico. Este mecanismo, conocido en primer lugar en *Streptomyces* productores de antibióticos, se ha diseminado

recientemente, sobre todo en enterobacterias y BGNNF por medio de plásmidos y transposones, y a menudo se encuentra asociado con algunos de los genes de β -lactamasas más problemáticas clínicamente, como las metalo β -lactamasas de tipo NDM-1 y las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) de tipo CTX-M15. Esta asociación es una de las más preocupantes clínicamente por su capacidad de producir infecciones muy difíciles de tratar.

Se han descrito dos tipos de 16S-RMTasas: las que metilan la posición 1405 son las más abundantes (ArmA, Rmt) y confieren resistencia a los aminoglucósidos 4,6-bi sustituidos (amikacina, tobramicina y gentamicina). Solo se ha descrito una enzima (NpmA) en un aislado de *E. coli* que produce una 16S-RMTasa que metila la posición 1408; esta confiere, además, resistencia a los aminoglucósidos 4,5 bi sustituidos y a la apramicina.

4. Actividad antibacteriana

La actividad bactericida de los aminoglucósidos es rápida y dependiente de la concentración. Este aumento del efecto cuando se alcanzan concentraciones muy superiores a la CMI en el lugar de la infección, y el hecho de que los aminoglucósidos mantengan la supresión del crecimiento bacteriano durante varias horas después de una breve exposición a ellos (efecto postantibiótico: PAE), explican la eficacia demostrada cuando estos antibióticos se administran en dosis única diaria (v. apartado I, 7).

Aunque el espectro de actividad es semejante para todo el grupo, existen diferencias importantes de sensibilidad, debidas, fundamentalmente, al grado de susceptibilidad de cada antibiótico a los diferentes mecanismos de resistencia. La sensibilidad a los aminoglucósidos se indica en la tabla 62-2. Son antibióticos muy activos sobre bacilos gramnegativos aerobios; entre ellos destaca

Tabla 62-1 Clases de enzimas modificadoras de aminoglucósidos

Enzima*	Sustrato	Fuente
Fosfotransferasas (APH)		
APH (3')	KM, NM, PM	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>
APH (2'')	GM, KM, TM, NTL (±)	<i>Staphylococci</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>
APH (3'')	EM	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococci</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>
APH (6)	EM	<i>Pseudomonas</i>
Adenililtransferasas (ANT)		
ANT (3'')	EM	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i>
ANT(6)	EM	<i>Staphylococci</i>
ANT (2'')	GM, KM, TM	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i>
ANT (4')	KM, NM, PM, TM, AK	<i>Staphylococci</i>
Acetiltransferasas (AAC)		
AAC (3)	GM, TM, KM, NM, PM, NTL	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i>
AAC (6')	KM, NM, GM, TM, NTL, AK	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococci</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>
AAC (2')	GM, TM, NTL, NM, PM	<i>Providencia stuartii</i> , <i>Proteus rettgeri</i>

Los números entre paréntesis hacen referencia a la posición de los grupos afectados en los anillos, de acuerdo con la estructura expuesta en la figura 62-1. AK: amikacina; EM: estreptomicina; GM: gentamicina; KM: kanamicina; NM: neomicina; NTL: netilmicina; PM: paromomicina; TM: tobramicina.

*Denominación internacional actual.

Tabla 62-2 Actividad antibacteriana de aminoglucósidos

	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina
Grampositivas			
<i>S. aureus</i> (Met-S)	S	S	S
<i>S. pneumoniae</i>	R	R	R
<i>S. pyogenes</i>	R	R	R
<i>E. faecalis</i>	S ¹	S ¹	S ¹
<i>E. faecium</i>	S ¹	R	R
<i>L. monocytogenes</i>	S ²	S ²	S ²
Gramnegativas			
<i>E. coli</i>	S	S	S
<i>Klebsiella</i> sp.	S	S	S
<i>Enterobacter</i> sp.	S	S	S
<i>Salmonella</i> sp.	S	S	S
<i>Shigella</i> sp.	S	S	S
<i>S. marcescens</i>	S	S	S
<i>P. vulgaris</i>	S	S	S
<i>Acinetobacter</i> sp.	R	S	R
<i>P. aeruginosa</i>	S	S	S
<i>B. (Ps) cepacia</i>	R	R	R
<i>S. (X) maltophilia</i>	R	R	R
<i>Y. enterocolitica</i>	S	S	S
Micobacterias			
<i>M. tuberculosis</i>	R	R	S
<i>M. avium</i>	R	S/R	S

R: resistente; S: sensible; S¹: Efecto sinérgico con penicilinas (ampicilina, penicilina) y glucopéptidos; S²: sensible aunque puede requerir asociación.

P. aeruginosa, puesto que, aunque existen otros antibióticos de actividad similar (p. ej., penicilinas anti-*Pseudomonas* y ceftazidima), los aminoglucósidos continúan siendo imprescindibles en las infecciones graves por esta bacteria, siendo necesaria, con frecuencia, la asociación con alguno de los β-lactámicos anteriormente citados. Las bacterias grampositivas, con excepción de *Staphylococcus aureus*, sensible a metilicina, son poco sensibles a los aminoglucósidos.

La elección de aminoglucósido debe decidirse teniendo en cuenta el índice de resistencias locales, valorando los datos bacteriológicos y farmacológicos de forma individual.

La estreptomicina es el aminoglucósido más activo sobre *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que se ha restringido su uso clínico en infecciones por bacilos gramnegativos sensibles a los restantes aminoglucósidos y más resistentes, en muchas ocasiones, a la estreptomicina, debido a su amplio uso tras su introducción en clínica en la década de los cuarenta del siglo xx; pero en la actualidad parece que la susceptibilidad bacteriana a la estreptomicina aumenta en algunos países. La amikacina, también activa sobre *M. tuberculosis*,

es la más activa sobre *Mycobacterium avium intracellulare* y otras micobacterias atípicas (v. cap. 66).

Entamoeba histolytica es sensible a la paromomicina, que también puede utilizarse en el tratamiento de infecciones por *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Diphylidium caninum*, *Diphyllobothrium latum* e *Hymenolepis nana* (v. cap. 70).

Sinergia antimicrobiana. La asociación de aminoglucósidos a antibióticos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana (β-lactámicos o glucopéptidos) produce un efecto sinérgico, importante en bacterias poco permeables a los aminoglucósidos y que, por tanto, presentan una mayor dificultad para que estos antibióticos alcancen los puntos de acción, o en determinadas especies bacterianas con menor sensibilidad.

El mecanismo de este efecto sinérgico no es necesariamente el mismo para todas las bacterias. Como ya hemos indicado, en el caso del enterococo,

cuya pared se comporta como una barrera imposible de ser atravesada por los aminoglucósidos, la asociación con inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana incrementa notablemente la concentración intracelular de aminoglucósido. Este mecanismo explicaría también la acción sinérgica de la asociación β -lactámicos-aminoglucósidos sobre *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* (sensibles a meticilina) o *P. aeruginosa*.

Con respecto a la forma de administración de los aminoglucósidos para obtener este efecto sinérgico, parece que, en el caso de la endocarditis por enterococo, la actividad antibacteriana es mayor cuando los aminoglucósidos se administran a intervalos cortos (una dosis cada 8 h en pacientes con función renal normal), lo que puede explicarse por la necesidad de que β -lactámicos o glucopéptidos y aminoglucósidos coincidan en el tiempo para facilitar su paso a través de la pared y su acceso a los sitios de acción. Pero, en otras especies bacterianas, los datos existentes parecen indicar que la eficacia de la asociación es idéntica independientemente de que la administración de aminoglucósidos se haga en una o varias dosis diarias.

5. Características farmacocinéticas

Por ser sustancias intensamente básicas (pK_a 7,5-8), al pH del estómago y del intestino delgado están muy ionizadas, por lo que su absorción es casi nula; solo en pacientes con insuficiencia renal grave la administración por vía oral puede llegar a producir concentraciones plasmáticas detectables por los procedimientos analíticos habituales, aunque no suelen ser suficientes para el tratamiento de infecciones sistémicas. Tras la administración intramuscular se alcanzan concentraciones similares a las conseguidas por vía intravenosa, pero la C_{max} se produce a los 60 min de la administración intramuscular y a los 30 min de la intravenosa.

La unión a las proteínas plasmáticas es muy escasa (el 35% para la estreptomycinina y el 10%, aproximadamente, para el resto). Se distribuyen en el líquido extracelular, y su V_d , según un modelo bicompartimental, es 0,2 y 0,3 L/kg, aunque existen variaciones importantes, como se verá más adelante.

La concentración intracelular alcanzada en los diferentes tejidos es baja respecto a la concentración plasmática, excepto en las células del túbulo renal, donde se acumulan hasta alcanzar concentraciones muy superiores a las plasmáticas o las del líquido intersticial. En el líquido cefalorraquídeo (LCR), la concentración, aproximadamente el 10-20% de la plasmática, es insuficiente para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central (SNC), incluso si existe inflamación, en el adulto. Por ejemplo, tras la administración i.v. de tobramicina o gentamicina, la concentración en el LCR lumbar, ventricular o cisternal es <1 mg/L. Esta concentración es con frecuencia menor que la CMI para la mayor parte de las bacterias gramnegativas que más a menudo se encuentran en las meningitis. Sin embargo, en los recién nacidos, en los que el porcentaje de meningitis por gramnegativos es mayor, las concentraciones en el LCR, incluso tras administración intramuscular, son, en general, suficientes. Con la administración intraventricular (v. apartado I, 7.2) se mantienen niveles terapéuticos durante 12-24 h. Los aminoglucósidos alcanzan concentraciones elevadas en la perilinfia, existiendo correlación entre el nivel alcanzado y el grado de toxicidad auditiva. Los efectos adversos pueden producirse también en el feto, puesto que estos antibióticos pasan la placenta.

Los aminoglucósidos son excretados por filtración glomerular en forma activa y, en pequeña cantidad, reabsorbidos en el túbulo renal. Su $t_{1/2}$ en personas con función renal normal es de 2 a 3 h (tabla 62-3), y en anuria se prolonga hasta 50-100 h o más, existiendo una relación lineal entre el aclaramiento de creatinina y el de aminoglucósidos. Debido al riesgo de toxicidad dependiente de la dosis, grave con estos antibióticos, es necesario tener en cuenta las modificaciones farmacocinéticas que se producen en la insuficiencia renal.

Tabla 62-3 Características farmacocinéticas de los aminoglucósidos

Antibiótico	t_{max} (h)	Semivida (h)	Activo en orina (%)
Estreptomycinina	0,5-1	2,5	50-70
Gentamicina	0,5-1	2-3	80-90
Tobramicina	0,5-1	2-3	80-95
Netilmicina	0,5-1	2-2,5	70-75
Amikacina	0,5-1	2-2,5	80-95
Sisomicina	0,5-1	2-2,5	75-85
Dibekacina	0,5-1	1,7-2,5	70-100

Se han establecido numerosas relaciones matemáticas, la mayoría de tipo lineal, entre algunos parámetros farmacocinéticos ($t_{1/2}$, K_e) y los indicadores de función renal (creatinina plasmática y aclaramiento de creatinina); así, se han elaborado diferentes nomogramas o ecuaciones para realizar un correcto ajuste de dosis en función de los distintos grados de insuficiencia renal. Como norma general se recomienda que, tras una dosis inicial habitualmente de 1,5-2 mg/kg para gentamicina, sisomicina, netilmicina y tobramicina, y de 7,5 mg/kg para amikacina, se continúe con la misma dosis aumentando el intervalo entre dosis, o bien se reduzca la dosis manteniendo el mismo intervalo de administración. En la práctica, casi siempre hay que hacer una modificación tanto de las dosis como del intervalo de administración.

El uso de nomogramas para el ajuste de dosis puede originar errores considerables, puesto que no pueden precisarse con exactitud las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos alcanzadas. Además, el cálculo del aclaramiento de creatinina que se utiliza para valorar el grado de función renal y, por tanto, el aclaramiento de los aminoglucósidos se realiza a partir de la creatinina sérica, sin considerar que la creatinina sérica puede ser muy baja cuando está reducida su síntesis, caso de situaciones en que está disminuida la masa muscular: ancianos, estados caquéticos, distrofia muscular, etc. (v. caps. 8 y 9). Por tanto, el método más fiable para ajustar correctamente la dosis es la determinación de las concentraciones plasmáticas (v. más adelante). Tras la administración de aminoglucósidos en la forma convencional con varias dosis al día, las concentraciones de gentamicina, tobramicina y netilmicina en el máximo (a los 30 min de la dosis intravenosa y 60 min de la intramuscular) deben alcanzar de 5 a 10 mg/L, y en el mínimo (al finalizar el intervalo entre dos dosis) deben situarse por debajo de 2 mg/L. Para la amikacina, las concentraciones deben llegar a 20-30 mg/L en el máximo y bajar a 4-8 mg/L en el mínimo. El hecho de que el efecto bactericida de los aminoglucósidos sea mayor cuando se alcanzan concentraciones elevadas de antibiótico (efecto dependiente de la concentración) justifica la escasa utilización de esta forma de administración en la actualidad (v. administración en dosis única diaria en el apartado I, 7, de este capítulo).

Como ocurre con otros fármacos, existen varios factores que pueden modificar las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos (v. cap. 60), lo que, unido a la elevada toxicidad relacionada con concentraciones plasmáticas elevadas, obliga a la individualización del tratamiento y a su seguimiento mediante monitorización. En consecuencia, se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas en las siguientes circunstancias:

- a) Para asegurar la obtención de concentraciones bactericidas en infecciones graves por gramnegativos, en pacientes con función renal normal; una vez dosificado correctamente el antibiótico, solo deberán realizarse más determinaciones si el tratamiento es muy prolongado o si aparece tendencia a aumentar la creatinina plasmática. No es necesaria la monitorización en el caso de infecciones urinarias no complicadas, puesto que la concentración urinaria es mucho mayor que la plasmática.
- b) En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, debe realizarse un primer control para dosificar correctamente y repetirlo cada 5-7 días.
- c) En el fallo renal grave (aclaramiento de creatinina < 15 mL/min), la monitorización debe ser más continuada para evitar niveles tóxicos, sin dejar, por ello, de alcanzar una concentración terapéutica.
- d) Considerando la existencia de insuficiencia renal fisiológica, en los ancianos, prematuros y recién nacidos a término, especialmente durante la primera semana de vida.

Los aminoglucósidos son eliminados por hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemofiltración arteriovenosa continua, y su $t_{1/2}$ durante la hemodiálisis es de 5-10 h. Puesto que aproximadamente la mitad del fármaco es eliminado durante la diálisis, se debe administrar el 50% de una dosis completa al finalizar la diálisis para mantener una concentración plasmática suficiente (v. más adelante).

6. Reacciones adversas e interacciones

Son antibióticos de toxicidad elevada, lo que constituye una limitación importante para su utilización. Las reacciones adversas más importantes son la ototoxicidad, la toxicidad renal y el bloqueo neuromuscular. a) **Toxicidad acústica.** Es clínicamente detectable en el 0,5-5% de los pacientes. Los aminoglucósidos alcanzan concentraciones muy altas en la perilinfa, donde la $t_{1/2}$ se prolonga hasta 10-12 h, tiempo superior a las 2-3 h de la $t_{1/2}$ plasmática en pacientes con función renal normal. La toxicidad se manifiesta por pérdida de la función auditiva, a veces precedida de *tinnitus* y otros signos, como sensación de ocupación del conducto auditivo. La afectación es habitualmente bilateral, su gravedad es dependiente de la dosis y mayor en tratamientos prolongados. Aunque no puede relacionarse totalmente la concentración plasmática de aminoglucósidos con la toxicidad acústica, disminuye el riesgo de ototoxicidad si se mantiene por debajo de 10 mg/L para gentamicina, tobramicina y netilmicina, y de 40 mg/L para la amikacina. Aunque se ha pretendido diferenciar la ototoxicidad de los aminoglucósidos, no está perfectamente demostrado qué compuestos producen más sordera y cuáles más alteraciones de la rama vestibular. El riesgo de ototoxicidad es mayor en tratamientos prolongados, así como si existe bacteriemia, fiebre o lesión renal, o cuando se asocian fármacos ototóxicos. Es importante tener en cuenta que los tratamientos repetidos con aminoglucósidos producen una lesión acumulativa, lo que parece que está en relación con la imposibilidad de regeneración de las células cocleares previamente destruidas.

El primer efecto tóxico en el oído ocurre en las células del órgano de Corti y no en el VIII par craneal, que se altera más tarde. El mecanismo no se conoce con exactitud, aunque se ha sugerido que puede haber relación entre la ototoxicidad y la unión de los aminoglucósidos al fosfatidilinositol, en los mismos puntos de unión para el calcio; esta unión se comprende con facilidad si se tiene en cuenta que los sitios de unión, tanto para el calcio como para los aminoglucósidos, sustancias catiónicas, son los grupos fosfato de los fosfolípidos cargados negativamente. Al ser el complejo aminoglucósido-fosfoinositol un sustrato pobre para las enzimas defosforilantes, su papel en la fisiología de la membrana se altera. Además, es posible que una alteración prolongada en la permeabilidad de la membrana conduzca a alteraciones bioquímicas secundarias en la célula y a su destrucción en el órgano de Corti. El riesgo de toxicidad coclear se ha asociado a causas genéticas; esto ha sido estudiado en algunas familias chinas y europeas en las que se han encontrado mutaciones específicas en el ARN.

b) **Toxicidad renal.** Aparece en el 5-20% de los pacientes tratados. Este dato es difícil de precisar, puesto que, en general, los pacientes que presentan nefrotoxicidad tienen algún factor de riesgo añadido (sepsis, edad avanzada, etc.) o se están tratando simultáneamente con otros fármacos nefrotóxicos.

Aunque la lesión más importante se produce en las células del túbulo proximal, se han demostrado también alteraciones en el glomérulo, consistentes en una reducción del filtrado glomerular secundario a un descenso del coeficiente de ultrafiltración y del flujo sanguíneo renal. Aparecen alteraciones morfológicas concomitantes que consisten en una reducción del número y tamaño de los poros de la superficie del endotelio glomerular. En los túbulos aparece necrosis celular que no llega a afectar a la membrana basal. El antibiótico se une inicialmente al fosfatidilinositol de la membrana celular (mecanismo idéntico al explicado en el apartado de ototoxicidad). Posteriormente, en el interior de la célula, al que llega por pinocitosis, proceso que requiere energía y que es regulado por la concentración de calcio intracelular, se concentra en los lisosomas, donde origina la formación de estructuras denominadas cuerpos mieloides o citosegregasomas. A nivel bioquímico, los aminoglucósidos inhiben las fosfolipasas A_1 , A_2 y C_x y reducen la actividad de la esfingomielinasa. Una vez superada la capacidad acumulativa de los lisosomas, estos se rompen y el aminoglucósido es liberado en el citoplasma de la célula, donde interactúa con diferentes estructuras, produciendo, finalmente, la muerte celular. Estos cambios se acompañan de un aumento en la excreción urinaria de enzimas, proteínas, electrolitos y células.

Esta toxicidad renal es un cuadro reversible que habitualmente aparece varios días después de comenzar el tratamiento y cuya gravedad aumenta con rapidez. Por ello, es imprescindible valorar periódicamente la creatinina plasmática (teniendo siempre en cuenta el valor inicial) o el aclaramiento, para realizar el correspondiente ajuste de dosis. El riesgo es mayor en personas de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal previa, estados de depleción de agua y sodio o acidosis metabólica; este último no es un hecho constante y puede estar más en relación con una mala situación clínica generalizada del paciente. El riesgo aumenta también en estados de hipotensión previa, enfermedad hepática o si se asocian otros fármacos nefrotóxicos (anfotericina B, ciclosporina, etc.). Tanto la dosis como la duración del tratamiento y la cantidad total de antibiótico recibida influyen en la toxicidad renal. En cuanto a la relación entre toxicidad y concentración plasmática, está claro que mantener las concentraciones plasmáticas, en particular el mínimo, por debajo de la concentración considerada tóxica (v. más adelante) reduce notablemente la nefrotoxicidad.

c) **Bloqueo neuromuscular.** Ocurre solo cuando se alcanzan concentraciones muy altas en la placa motriz. Estas concentraciones se producen si el antibiótico se administra en inyección rápida i.v. o si la absorción es muy rápida, como ocurre cuando se administran concentraciones elevadas de aminoglucósidos en líquido pleural o peritoneal. Por ello se recomienda realizar la administración i.v. en infusión de 15 a 30 min y, en caso de utilizar los espacios pleural o peritoneal, emplear concentraciones más bajas.

El mecanismo del bloqueo consiste tanto en la inhibición de la liberación de acetilcolina a nivel presináptico como en el bloqueo de receptores colinérgicos postsinápticos. A nivel presináptico, parece que los aminoglucósidos compiten con el Ca^{2+} por sus sitios de unión, evitando su participación en la liberación de acetilcolina. Esto explica el hecho de que el bloqueo sea antagonizable por calcio y también, aunque en menor grado, por neostigmina. Sin embargo, es potenciado por los fármacos bloqueadores de placa motriz (hecho de importancia en anestesia, donde puede haber un retraso significativo en la recuperación de la respiración espontánea por el efecto sinérgico de relajantes musculares y aminoglucósidos) por el magnesio y por la toxina botulínica, así como en pacientes con miastenia gravis.

d) *Otros efectos secundarios.* Las reacciones de hipersensibilidad son muy raras, como también es infrecuente el dolor en el sitio de la inyección o los procesos inflamatorios tras la administración intravenosa, intrapleural, intratecal o intraventricular. Aunque no se tiene seguridad absoluta sobre su posible acción teratogénica, se piensa que podrían provocar en el feto una lesión ototóxica o nefrotóxica, por lo que su uso en embarazadas, especialmente en tratamientos prolongados y a dosis altas, queda restringido a infecciones graves que no responden a otros antibióticos o a casos de hipersensibilidad.

Interacciones. Como ya se ha indicado, la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos resulta aumentada si se asocian a otros fármacos potencialmente nefrotóxicos: metoxifluorano, anfotericina B, vancomicina, cisplatino, ciclosporina, cefaloridina, etc. El riesgo de ototoxicidad aumenta con la asociación a ácido etacrínico, siendo más dudoso el peligro con otros diuréticos de asa. La acción en placa motriz puede ser potenciada por los bloqueadores musculares de diversa naturaleza. Los aminoglucósidos interactúan con varias penicilinas (incluidas las anti-*Pseudomonas*) mediante formación de enlace covalente. Para ello se requiere una alta concentración de penicilina, y representa la pérdida de actividad de los aminoglucósidos. Esto sucede *in vitro* si se mezclan las soluciones en el mismo frasco de infusión, pero puede ocurrir también *in vivo* si el paciente presenta insuficiencia renal. La neomicina y la kanamicina por vía oral pueden reducir la producción de vitamina K por parte de bacterias intestinales e incrementar, de este modo, la actividad de los anticoagulantes orales. La neomicina puede perturbar también la absorción de digoxina.

7. Aplicaciones terapéuticas

7.1. Métodos de administración y dosis

Vía parenteral. Debido a su prácticamente nula absorción oral, los aminoglucósidos se administran en infecciones sistémicas siempre por vía parenteral (intravenosa o intramuscular). En la actualidad se aceptan dos formas de administración diferentes; pero es cada vez más frecuente que, para alcanzar concentraciones en el pico (C_{max}) más altas y, en consecuencia, más eficaces, se utilice la administración de una única dosis diaria.

a) *Dosis múltiples.* El intervalo entre dosis se establece de acuerdo exclusivamente con la $t_{1/2}$ de eliminación. Teniendo en cuenta que, en pacientes con aclaramiento renal normal, es de 2-3 h, la dosis diaria recomendada para cada uno de los aminoglucósidos se dividirá en 2-3 dosis (el intervalo oscilará entre 8 y 12 h) (tabla 62-4).

Con esta forma de dosificación y con el fin de disminuir la toxicidad, se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos en muestras obtenidas en dos momentos: la primera, para valorar la concentración en el máximo (pico), a los 30 min de haber finalizado la infusión de una dosis i.v. o a los 60 min si la administración ha sido intramuscular, y la segunda, concentración en el mínimo (valle) al final del intervalo entre dos dosis. Para esta forma de administración, se ha establecido que la toxicidad aumenta cuando las concentraciones máximas de gentamicina, tobramicina, amikacina y netilmicina superan los 12, 12, 35 y 16 mg/L, respectivamente, y los niveles mínimos superan los 2, 2, 10 y 4 mg/L. Este modo de administración produce concentraciones máximas más bajas y mínimos más elevados, lo que puede traducirse en una menor eficacia, especialmente en infecciones producidas por bacterias con mayores CMI o si la infección está localizada en sitios a los que el antibiótico llega con dificultad, y mayor toxicidad, sobre todo en pacientes con aclaramiento renal reducido.

b) *Dosis única diaria.* Esta forma de administración se ha extendido considerablemente con el fin de lograr mayor eficacia terapéutica con menor toxicidad (v. tabla 62-4). Se basa en las siguientes características de los aminoglucósidos: α) actividad bactericida dependiente de la concentración; β) producción de un efecto postantibiótico prolongado, especialmente en bacilos gramnegativos, y γ) generar resistencia adaptativa en bacterias gramnegativas. Se administra en una sola dosis diaria la misma cantidad que en la forma tradicional de dosis múltiples al día. Respecto a la *monitorización* en esta forma de administración, algunos autores sugieren que no es necesaria, basándose en la presunción de que las concentraciones máximas para gentamicina, tobramicina y netilmicina serán superiores a 10 mg/L en todos los casos, mientras que en el mínimo se encontrarán siempre por debajo de 2 mg/L. Esto es cierto en el caso de adultos jóvenes con función renal normal ($t_{1/2}$ de eliminación de 2 h), pero no lo es en pacientes con insuficiencia renal patológica o fisiológica (recién nacidos, especialmente pretérmino, y mayores de 65 años).

Dada la dificultad para conocer datos reales de función renal en la mayoría de los pacientes (los valores de creatinina plasmática aislados son un dato insuficiente para valorar la función renal) y la gran variabilidad individual relacionada con la edad y demás factores fisiológicos o patológicos que influyen en ella, la monitorización es indiscutible, valorando, al menos, la concentración en el mínimo al comienzo del tratamiento y semanalmente mientras este se mantenga. La dosis debe reducirse o el intervalo de administración alargarse, si existen concentraciones en el mínimo por encima de 1 mg/L. Sin embargo, hay que tener en cuenta que con concentraciones en el mínimo de 1 mg/L y en el máximo mayores de 10 mg/L, el área bajo la curva puede ser significativamente mayor que el aceptado convencionalmente, por lo que, si aceptamos que un aumento del área bajo la curva se acompaña de un incremento en la nefrotoxicidad, deberíamos concluir que, en pacientes con buena función renal, la concentración en el mínimo a las 24 h debería ser indetectable en la mayoría de los casos.

Tabla 62-4 Dosificación de los principales aminoglucósidos

	Dosis total diaria (mg/kg)		Dosis múltiple Intervalo (h)	Niveles plasmáticos esperados (mg/L)		Dosis única diaria Intervalo (h)	Niveles plasmáticos (mg/L)	
	Adultos	Niños		Máximo	Mínimo		Máximo	Mínimo
Gentamicina	3-5	6-7,5	8	4-8	1-2	24	20-25	<1
Tobramicina	3-5	6-7,5	8	4-8	1-2	24	20-25	<1
Amikacina	15	15	8-12	20-30	5-10	24	50-65	<5

Tabla 62-5 Dosificación de los principales aminoglucósidos en la insuficiencia renal

	Dosis (mg/kg)	Aclaramiento de creatinina (mL/min)			Hemodiálisis ^a (mg/kg)	CAVH ^b (mg/kg/día)
		50-80	10-50	<10		
Gentamicina	1,5	12-24	24-48	48-72	1-2	2,5
Tobramicina	1,5	8-12	12-24	24-48	1-2	2,5
Amikacina	5-7,5	12	24-36	36-48	5-7	4
Estreptomina	0,5-1 g	24	24-72	72-96	50% de dosis normal	50% de dosis/24-72 h

^aAdministración posdiálisis. Importante monitorizar niveles.
^bHemofiltración arteriovenosa continua.

Los aminoglucósidos, a diferencia de los β -lactámicos, presentan una actividad bactericida dependiente de la concentración, lo que significa que la mayor actividad se logra cuando se obtienen las concentraciones más altas en el lugar de la infección; por este motivo, especialmente en infecciones localizadas en sitios a los que el antibiótico llega con dificultad (p. ej., endocarditis, artritis) o en presencia de exudado purulento, isquemia o necrosis tisular, la administración de la dosis total diaria de antibiótico en una única administración será, sin duda, más eficaz. Asimismo, el largo PAE que producen estos antibióticos apoyaría su administración a mayores intervalos. Se ha comprobado un PAE de 1 a 8 h para varias especies de bacilos gramnegativos, después de su exposición a concentraciones de 2 a 10 veces la CMI. A concentraciones mayores por administración de dosis más altas, el PAE se prolonga todavía más. El último factor determinante para su administración a intervalos mayores está relacionado con su capacidad de provocar resistencia adaptativa en los bacilos gramnegativos. Se ha demostrado que, después de la administración inicial de un aminoglucósido, el efecto bactericida de las dosis siguientes está significativamente reducido o incluso ausente. Este tipo de resistencia adaptativa es producida por todos los aminoglucósidos y, sobre todo, en los bacilos gramnegativos. Tal fenómeno se debe a la pérdida de capacidad para penetrar en la bacteria por su normal procedimiento dependiente de energía, situación reversible cuando la bacteria deja de estar expuesta al antibiótico durante un período de tiempo suficiente (4-6 h aproximadamente). Si se administran en infusión continua y, por lo tanto, se mantiene una concentración constante, la resistencia adaptativa persiste e incluso aumenta. En cambio, si el intervalo entre dos dosis se alarga, como ocurre con la administración cada 12 o 24 h, hay tiempo suficiente para que la resistencia desaparezca.

En presencia de insuficiencia renal, teniendo en cuenta que existe una estrecha relación entre la función renal y el aclaramiento del fármaco, es preciso valorarla y establecer de acuerdo con ella la pauta de administración. En la [tabla 62-4](#) se especifican las dosis diarias habituales, los intervalos de administración y las concentraciones plasmáticas esperadas, tanto en la forma de dosis múltiple como en la dosificación única diaria, y en la [tabla 62-5](#), las modificaciones de las dosis requeridas cuando la función renal está alterada.

Atendiendo a las variaciones fisiológicas de la función renal en las diferentes etapas de la vida, se acepta el siguiente criterio de dosificación para el esquema de dosis múltiples: a) en recién nacidos a término, y especialmente durante la primera semana de vida, intervalo de administración: 24 h; b) en niños y en adultos de menos de 40 años con plena función renal, el intervalo se reduce a 12 h; c) en adultos de entre 40 y 65 años: 12-24 h, y d) en mayores de 65 años, como mínimo 24 h (valorar según datos de monitorización). En los prematuros deben ajustarse las dosis de forma individualizada por la enorme variabilidad en la función renal existente, teniendo en cuenta que, a menor edad gestacional, menor filtración glomerular y, en consecuencia, $t_{1/2}$ de eliminación más prolongada.

Por lo tanto, aun teniendo en cuenta que el efecto antibacteriano persiste durante un tiempo (3-6 h, dependiendo de la especie bacteriana) después de que la concentración del antibiótico en el sitio de la infección sea indetectable (efecto postantibiótico), es necesario considerar el sitio de la infección, la sensibilidad bacteriana, el peso del paciente y su función renal, individualizando la dosis y el intervalo a cada situación concreta y monitorizando la concentración plasmática, siempre que sea posible, de acuerdo con los criterios expuestos.

Vía oral. Podría incluirse en el apartado siguiente, puesto que, al no absorberse por vía oral, actúa tópicamente sobre las bacterias localizadas en la luz intestinal. Se utiliza en la esterilización intestinal previa a cirugía colorrectal; en estos casos es frecuente la asociación de kanamicina y eritromicina, en dosis de 1 g de cada una, administrada a la 1 de la tarde, 2 de la tarde y 11 de la noche el día anterior al de la intervención. La vía oral se emplea también en enfermos inmunodeprimidos y en el tratamiento del coma hepático, con neomicina en dosis de 1 g cada 6 h, para reducir el número de bacterias que producen amonio en el intestino y evitar así la encefalopatía. Es importante recordar que en esta situación puede estar aumentada la absorción intestinal del antibiótico, por lo que se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas. La paromomicina oral es una alternativa al metronidazol en la amebiasis intestinal y a la niclosamida en determinadas helmintiasis (v. [cap. 70](#)).

Vía tópica. Se utiliza en infecciones del oído y conjuntiva, y es preferible utilizar la neomicina, que, por ser más tóxica, no puede emplearse por vía sistémica. En las otitis por *Pseudomonas*, estafilococos y enterobacterias es al menos discutible la administración tópica de aminoglucósidos por la posibilidad de favorecer resistencias, por lo que es preferible su administración por vía sistémica, exceptuando la neomicina. Aunque la administración de antibióticos por vía tópica se ha asociado a un aumento en el desarrollo de resistencia, en la actualidad esta vía se está utilizando en el tratamiento de infecciones respiratorias producidas por bacterias poco sensibles a los antibióticos (*Pseudomonas*, *Enterobacter* y *Acinetobacter*), con el objetivo de alcanzar concentraciones elevadas que superen la CMI de dichas bacterias a un determinado antibiótico en la zona de la infección (v. [cap. 60](#)), hecho de especial relevancia en los pacientes con fibrosis quística en los que, por vía i.v., se requieren concentraciones muy altas, consecuentemente tóxicas. Administrados por vía inhalatoria con este fin, han demostrado mayor eficacia y prácticamente nula toxicidad. Las dosis recomendadas cuya utilidad en clínica se ha demostrado oscilan entre 300 y 500 mg de tobramicina o gentamicina, siendo necesarias dos dosis al día para garantizar concentraciones eficaces.

7.2. Indicaciones

La mayor utilidad clínica de los aminoglucósidos es el tratamiento de las infecciones por bacterias aerobias gramnegativas resistentes a antibióticos de menor toxicidad, principalmente las enterobacterias y *P. aeruginosa*. Es una excepción la estreptomina, cuya utilidad clínica se limita al tratamiento de la tuberculosis (v. [cap. 66](#)), de las infecciones estreptocócicas en asociación a penicilina (v. [cap. 61](#))

Tabla 62-6 Administración intraventricular de aminoglucósidos

	Dosis ^a (mg)	Intervalo (h)
Gentamicina	0,03	24
Tobramicina	0,03	24
Amikacina	0,1	24

^aLa dosis indicada debe administrarse por cada mL de líquido cefalorraquídeo (LCR) estimado (lactantes, 40 mL; niños, 60-100 mL; adultos, 110-160 mL).

y de la brucelosis en asociación a tetraciclinas (v. cap. 64). En el tratamiento de las infecciones en SNC (meningitis o ventriculitis) por gramnegativos continúan siendo muy útiles, aunque existen β -lactámicos que pueden sustituirlos en algunos casos; sin embargo, es importante tener en cuenta que, con frecuencia, hay que recurrir a la administración intratecal o intraventricular (tabla 62-6).

No se pueden dictar normas generales para la utilización preferente de un antibiótico sobre otro, al menos en lo que se refiere a gentamicina, tobramicina, netilmicina y amikacina. La elección debe basarse en los patrones de sensibilidad y resistencia bacteriana a nivel local, aunque, como norma general, puede aceptarse que la amikacina es el aminoglucósido más eficaz, al ser susceptible a menor número de enzimas bacterianas. Por lo tanto, podría establecerse un primer escalón en el que estarían situadas la gentamicina, la tobramicina y la netilmicina (y probablemente la sisomicina y la dibekacina), y un segundo escalón para infecciones por gérmenes sensibles, pero resistentes a los restantes aminoglucósidos, o en pacientes de alto riesgo (inmunodeprimidos fundamentalmente), donde estaría situada la amikacina. En cualquier caso, hay que tener presente que el estudio bacteriológico individual debe ser,

siempre que sea posible, el que marque la pauta en la utilización de estos antibióticos.

Asimismo, hay que señalar que, aunque los aminoglucósidos son activos *in vitro* sobre un amplio número de bacilos gramnegativos y algunas bacterias grampositivas (v. tabla 62-2), puede producirse una falta de respuesta al tratamiento en infecciones graves (septicemia, neumonía, meningitis, etc.) si se administran solos. Esto se debe a que: a) con frecuencia se administran en dosis insuficientes en un intento de evitar su toxicidad; b) su actividad disminuye en un medio ácido, como el que existe en el pus y el exudado inflamatorio; c) son menos activos en anaerobiosis y cuando existe un exceso de calcio o magnesio, y d) es escasa su capacidad de llegar a algunos tejidos (p. ej., sistema nervioso o secreción bronquial) en concentraciones suficientes.

Se puede mejorar su eficacia aumentando las dosis, administrando el antibiótico por vía tópica (intratecal o intraventricular en las infecciones del sistema nervioso o inhalatoria en las infecciones respiratorias) y, cuando está indicado, asociando un β -lactámico para obtener un efecto sinérgico. Además, para asegurar más el resultado, se puede medir la actividad bactericida del suero, y para evitar los efectos adversos que dependen de la concentración plasmática se deben controlar las concentraciones plasmáticas de los aminoglucósidos. Son asociaciones justificadas, como se indica en el capítulo 60: a) aminoglucósidos y penicilinas anti-*Pseudomonas* (v. cap. 61) en las infecciones graves por *P. aeruginosa*; b) penicilinas anti-*Pseudomonas* y/o cefalosporinas con aminoglucósidos en la terapia empírica de pacientes inmunodeprimidos; c) penicilina G o ampicilina con estreptomina (para cepas sensibles) o con gentamicina en la endocarditis bacteriana por *S. aureus* y por *Streptococcus*, incluido *E. faecalis*, aunque en la endocarditis por enterococo, algunos autores consideran que la administración de aminoglucósidos en dosis múltiple produce una mejor respuesta terapéutica; d) aminoglucósidos y una cefalosporina en las infecciones graves por *Klebsiella* y como terapia empírica en neumonías nosocomiales; e) aminoglucósidos más un agente activo contra *Bacteroides fragilis* (metronidazol, clindamicina, cloranfenicol, cefoxitina y penicilina anti-*Pseudomonas*) en infecciones pélvicas o abdominales en las que es frecuente la infección múltiple, incluido *Bacteroides*, y f) cuando sea preciso ampliar, de forma empírica, el espectro antibacteriano.

BIBLIOGRAFÍA

- Acar JF, Phillips I, Waldvogel FA, editors. Decision making in aminoglycoside therapy. J Antimicrob Chemother. 1981;8 (Suppl A):1-153.
- Agarwal G, Rastogi A, Pyati S, Wilks A, Pildes RS. Comparison of once-daily gentamicin dosing regimens in infants > 2,500 g. J Perinatol 2002;22:268-74.
- Arellano F. Determinations of efficacy and toxicity of aminoglycosides. J Antimicrob Chemother 1990;25:873.
- Azucena E, Mobashery S. Aminoglycoside-modifying enzymes: mechanisms of catalytic processes and inhibition. Drug Resist Updat 2001;4:106-17.
- Barclay ML, Begg EJ, Hickling KG. What is the evidence for once-daily aminoglycoside therapy? Clin Pharmacokinet 1994;27:32-48.
- Barclay ML, Kirkpatrick CMJ, Begg J. Once daily aminoglycoside therapy. Clin Pharmacokinet 1999;36:89-98.
- Beauchamp D, Gourde P, Bergeson MG. Subcellular distribution of gentamicin in proximal tubular cells, determined by immunogold labeling. Antimicrob Ag Chemother 1991;35:2173-9.
- Bush K. Improving known classes of antibiotics: an optimistic approach for the future. Curr Opin Pharmacol 2012;12:527-34.
- Campoli-Richard DM, Chaplin S, Sayce RH, Goa KL. Netilmicin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics properties and therapeutic use. Drugs 1989;38:703-56.
- Cojocel C, Hook JB. Aminoglycoside nephrotoxicity. Trends Pharmacol Sci 1983;4:174-9.
- Czock D, Giehl M, Söller F. A concept for pharmacokinetic-pharmacodynamic dosage adjustment in renal impairment. The case of aminoglycosides. Clin Pharmacokinet 2000;38:367-75.
- Daikos GL, Jackson GG. Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics from first exposure down-regulation. J Infect Dis 1990;162:414-20.
- Davis RL, Lehmann D, Stidley ChA, Neidhart J. Amikacin pharmacokinetics in patients receiving high-dose cancer chemotherapy. Antimicrob Ag Chemother 1991;35:944-7.
- Ducher M, Maire P, Cerutti C, et al. Renal elimination of amikacin and the aging process. Clin Pharmacokinet 2001;40:947-53.
- Edson RS, Terrell CL. The aminoglycosides. Mayo Clin Proc 1999;74:519-28.
- Follath F, Wenk M, Vozeh S. Plasma concentration monitoring of aminoglycosides. J Antimicrob Chemother 1981;8(Suppl A): 37-43.
- Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. Ann Intern Med 1996;124:717-25.

- Kafetzis DA, Sianidou K, Klachos E, Davros J, et al. Clinical and pharmacokinetic study of a single daily dose of amikacin in paediatric patients with severe gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(Suppl. C):105-12.
- Kenyon CF, Knoppert CD, Lee SK, Vandenberghe HM, Chance GW. Amikacin pharmacokinetics and suggested dosage modifications for the preterm infant. *Antimicrob Ag Chemother* 1990;34:265-8.
- Liñares J, Garau J, Domínguez C. . *Antimicrob Ag Chemother* 1983;23:545.
- Marble EL. Large-dose, once-daily administration of aminoglycosides: a decades-old idea whose time is now. *Clin Microbiol Newsletter* 1994;16:50-3.
- Marra F, Partovi N, Jewesson P. Aminoglycoside administration as a single daily dose. An improvement to current practice or a repeat of previous errors? *Drugs* 1996;56:344-70.
- McCormack JP, Jewesson PJ. A critical reevaluation of the «therapeutic range» of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1992;14:320-39.
- Meyers BR, Wilkinson P. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in the elderly. Implications for selection and dosage. *Clin Pharmacokinet* 1989;17:385-95.
- Nicolau DP, Wu AHB, Finocchiaro S, et al. Once-daily aminoglycoside dosing: impact on requests and costs for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monitor* 1996;18:263-6.
- Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy* 2007;27:1081-91.
- Prins JM, Büller HR, Kuijper EJ, et al. Once versus twice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet* 1993;341:335-9.
- Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat* 2010;13:151-71.
- Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulized antipseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD001021.
- Smith PF. Pharmacology of the vestibular system. *Curr Opin Neurol* 2000;13:31-7.
- Tan K, Bunn H. Once daily versus multiple daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD002009.
- Tang H-Y, Hucheson E, Neill S, et al. Genetic susceptibility to aminoglycoside ototoxicity: how many are at risk? *Genet Med* 2002;4:336-45.
- Tod MM, Padoin Ch, Petitjean O. Individualising aminoglycoside dosage regimens after therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:803-14.
- Triggs E, Charles B. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of gentamicin in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:331-41.
- Vandebona H, Mitchell P, Manwaring N, et al. Prevalence of mitochondrial 1555 A-to-G mutation in adults of European descent. *NEJM* 2009;360:642-4.
- Wachino J, Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. *Drug Resist Updat* 2012;15:133-48.
- Walker PD, Barri Y, Shah SV. Oxidant mechanisms in gentamicin nephro-toxicity. *Ren Fail* 1999;21:433-42.
- Wallace AW, Jones M, Bertino JS. Evaluation of four once-daily aminoglycoside dosing nomograms. *Pharmacotherapy* 2002;22:1077-83.
- Wood GC, Swanson JM. Aerosolised antibacterials for the prevention and treatment of hospital-acquired pneumonia. *Drugs* 2007;67:903-14.
- Xiong YQ, Caillon J, Drugeon H, et al. Influence of pH on adaptative resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides and their postantibiotic effects. *Antimicrob Ag Chemother* 1996;40:35-9.
- Zeitany RG, El Saghir NS, Santhosh-Kumar ChR, Sigmon MA. Increased aminoglycoside dosage requirements in hematologic malignancy. *Antimicrob Ag Chemother* 1990;34:702-8.

Antibióticos glucopéptidos. Oxazolidinonas. Estreptograminas

A. Mediavilla

En este capítulo se agrupan un conjunto de antibacterianos, no por razones de carácter estructural o por su similar mecanismo de acción, sino por razones eminentemente clínicas. En efecto, tanto los glucopéptidos y los lipopéptidos como las oxazolidinonas y las estreptograminas han adquirido una gran importancia por su acción en infecciones por gérmenes grampositivos resistentes a antibióticos inicialmente de elección (estafilococos met-resistentes, enterococos y neumococos resistentes a penicilinas e, incluso, estafilococos resistentes a vancomicina).

I. Antibióticos glucopéptidos

Tienen importancia creciente por el aumento en la incidencia de infecciones estafilocócicas coagulasa-positivas (*Staphylococcus aureus*) o coagulasa-negativas (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. hominis*, etc.), estos últimos poco sensibles a otros antibióticos, y por el incremento de resistencias, especialmente de *S. aureus*, a la cloxacilina. Sin embargo, el porcentaje de cepas sensibles a la cloxacilina es todavía alto en nuestro medio, por lo que, en la mayoría de las infecciones por *S. aureus* continúan siendo de elección las penicilinas isoxazólicas o la meticilina (v. cap. 61).

1. Vancomicina

Obtenida de *Streptomyces orientalis* en 1956, su estructura química consta de un disacárido (vancosamina y glucosa), dos unidades hidroxyciclotirosina, tres sistemas fenilglicina sustituidos, N-metil-leucina y la amida del ácido aspártico; todos estos componentes unidos por una cadena peptídica de siete miembros (fig. 63-1).

1.1. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Los glucopéptidos inhiben la síntesis del peptidoglucano en un paso previo al de los β -lactámicos (v. fig. 61-5). Evitan el proceso de polimerización necesario para que el complejo disacárido-pentapéptido se separe del fosfolípido de la membrana. Como consecuencia, se acumula el intermedio lipídico unido a la membrana citoplasmática de la bacteria. Al parecer, para inhibir la síntesis de la pared bacteriana, la vancomicina forma complejos con las cadenas de péptidos que contienen D-alanil-D-alanina, evitando, de esta forma, la acción enzimática necesaria para que ocurra la polimerización. Además, la vancomicina altera la permeabilidad de la membrana e inhibe la síntesis del ácido ribonucleico (ARN).

Desde su introducción hasta hace pocos años no se habían descrito resistencias, pero su creciente utilización condicionó la aparición de las primeras bacterias resistentes en enterococos y estafilococos. Se debe a la producción de enzimas que modifican el terminal D-alanil-D-alanina del peptapéptido en terminal D-alanil-D-lactato,

que no es reconocido por la vancomicina, impidiéndose de esta forma su unión.

Hasta ahora, en el enterococo se han identificado siete genes de resistencia a la vancomicina (Van A, B, C, D, E, G e I). La resistencia Van A es inducible y transferible por plásmidos. Los diferentes tipos de resistencia pueden afectar a uno o varios glucopéptidos. Por ejemplo, las cepas Van A son resistentes a vancomicina y teicoplanina, mientras que la resistencia Van B, que es también inducible, es mediada cromosómicamente y en general no es transferible.

En 1996 se describió la primera cepa de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina (CMI 8 $\mu\text{g/mL}$). Son sensibles los estafilococos inhibidos con concentraciones $\leq 2 \mu\text{g/mL}$, y altamente resistentes los que requieren hasta 32 $\mu\text{g/mL}$. Las cepas con sensibilidad disminuida (CMI de 2-8 $\mu\text{g/mL}$) se denominaron inicialmente VISA (*vancomycin intermediate S. aureus*), aunque la frecuente resistencia cruzada aconseja utilizar GISA (*glycopeptide intermediate S. aureus*). Ocasionalmente, en una misma colonia de estafilococos pueden aislarse bacterias muy sensibles (CMI $< 2 \mu\text{g/mL}$) y bacterias con menor sensibilidad; este fenómeno es denominado *heteroresistencia*, lo que clínicamente se traduce en la necesidad de alcanzar concentraciones mayores en el lugar de la infección.

El mecanismo de resistencia en estafilococos se atribuye a alteraciones en la estructura de la pared celular, superproducción de peptidoglucano, o unión del antibiótico a otros sitios de la pared celular distintos de las dianas a las que se uniría en condiciones normales. Estas proteínas al parecer actúan como carboxipeptidasas y, por lo tanto, producen la separación del terminal D-alá del pentapéptido, sitio de fijación de la vancomicina.

La resistencia entre los glucopéptidos no es siempre cruzada, habiéndose encontrado cepas de estafilococos coagulasa-negativos resistentes a teicoplanina, pero sensibles a vancomicina, mientras que los enterococos con resistencia adquirida a vancomicina suelen ser resistentes a teicoplanina. Como conclusión, la sensibilidad bacteriana a teicoplanina no puede deducirse de los resultados de pruebas de sensibilidad a la vancomicina, sino que son necesarias pruebas de sensibilidad específicas.

1.2. Actividad antibacteriana

Limitada a bacterias grampositivas (tabla 63-1), destaca su actividad sobre *S. aureus*, incluso resistente a meticilina, y *S. epidermidis*. La sensibilidad es variable: habitualmente, concentraciones $< 5 \mu\text{g/mL}$ son inhibitorias, aunque pueden aumentar hasta 20 $\mu\text{g/mL}$. Algunos estafilococos coagulasa-negativos, como *S. haemolyticus*, son relativamente resistentes a la vancomicina (CMI de 8-12 $\mu\text{g/mL}$) y (CMB de 32 $\mu\text{g/mL}$). Son también sensibles *Streptococcus spp.* El enterococo suele requerir concentraciones altas y la asociación de un aminoglucósido. Su actividad abarca *Clostridium* (incluido *C. difficile*), *Bacillus anthracis*, *Actinomyces* y *C. diphtheriae*.

1.3. Características farmacocinéticas

No se absorbe por vía oral y no alcanza concentraciones adecuadas ni siquiera en la insuficiencia renal, pero en la insuficiencia renal

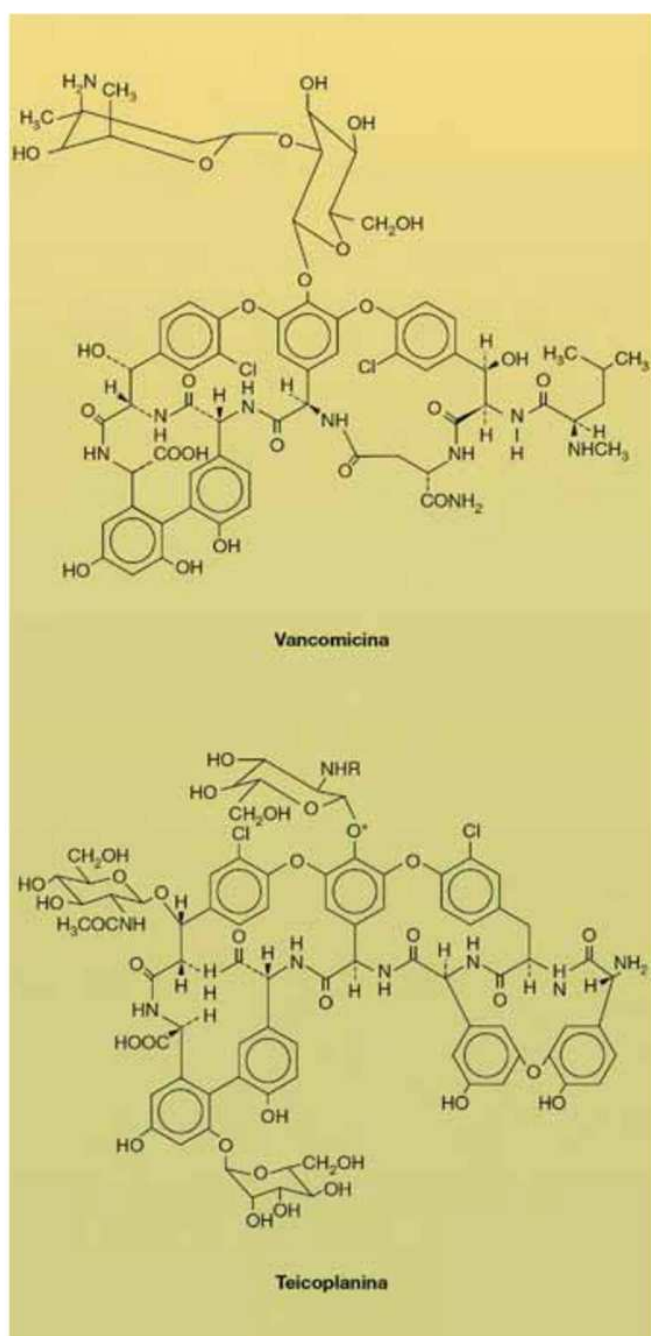


Figura 63-1 Estructura de la vancomicina y la teicoplanina.

grave o en pacientes con colitis pseudomembranosa las concentraciones plasmáticas pueden ser mayores, por lo que se recomienda el control periódico de los niveles plasmáticos para evitar toxicidad. La única vía de administración válida en infecciones sistémicas es la intravenosa (la intramuscular es dolorosa). La oral se utiliza excepcionalmente en diarreas producidas por bacterias sensibles, sobre todo *S. aureus* y *C. difficile*.

El curso temporal de las concentraciones plasmáticas de vancomicina tiene carácter mono-, bi- o triexponencial en pacientes con función renal normal, pero es biexponencial en pacientes con insuficiencia renal.

Tabla 63-1 Actividad antibacteriana de los glucopéptidos

	Vancomicina	Teicoplanina
Bacterias grampositivas		
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G	S	S
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S	S
<i>Enterococcus faecalis</i>	S	S
<i>Enterococcus faecium</i>	S ^a	S ^a
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibles y resistentes a meticilina)	S	S
<i>Staphylococcus coagulasa-negativos</i> (-)	S	S ^a
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	S	S
<i>Listeria monocytogenes</i>	S	S
Bacterias anaerobias		
<i>Clostridium difficile</i>	S	S
S: sensible. ^a Menor sensibilidad.		

Una vez concluida la fase distributiva, cuya $t_{1/2}$ es de 7 min aproximadamente, se inicia una segunda fase de descenso, cuya $t_{1/2}$ es de 0,5-1 h, seguida de una tercera fase con una $t_{1/2}$ de 3-9 h. En pacientes con insuficiencia renal, la primera fase no ha sido bien analizada, la segunda no se modifica sustancialmente y en la tercera la semivida aumenta en forma proporcional al descenso en el aclaramiento de creatinina; en pacientes anéfricos llega a ser de 8-9 días.

Su V_d es 0,39-0,92 L/kg, y la unión a proteínas del 10-50%. Alcanza concentraciones terapéuticas en los líquidos ascítico, pericárdico, pleural y sinovial, así como en diferentes órganos (riñón, hígado, corazón, etc.); sus concentraciones en el exudado de abscesos son similares a las plasmáticas, pero en el humor acuoso y la bilis son muy bajas. La penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es irregular, aunque en las meningitis puede alcanzar concentraciones que superan la CMI; se recomienda la administración intratecal o intraventricular si no hay respuesta favorable tras la administración intravenosa.

Se excreta casi exclusivamente por filtración glomerular, pudiéndose encontrar en orina en forma inalterada a las 24 h de su administración el 80-90% de la dosis. El resto se elimina por vía hepática y biliar. Existe una relación directa entre aclaramiento de vancomicina y creatinina; así, por ejemplo, el aclaramiento de vancomicina cae de 74-150 mL/min (para aclaramientos de creatinina >80 mL/min) a 4-7 mL/min en pacientes con insuficiencia renal grave, de ahí que la dosis se calcule teniendo en cuenta la relación entre el aclaramiento de vancomicina y creatinina (tabla 63-2). Las variaciones farmacocinéticas de la vancomicina en niños, especialmente prematuros, o ancianos y las modificaciones halladas en la función renal obligan a monitorizar las concentraciones plasmáticas en estas circunstancias para ajustar la dosis con mayor precisión. Los niveles plasmáticos de vancomicina deben mantenerse entre 5-12 mg/L en el mínimo y 25-40 mg/L en el máximo; concentraciones superiores a 50 mg/L se consideran tóxicas (v. tabla 63-2).

Tabla 63-2 Características farmacocinéticas de los glucopéptidos

Fármaco	Dosis	C _{máx} sangre (mg/L)	Semivida plasmática (h)	
			Función renal normal	Insuficiencia renal grave
Vancomicina	1 g i.v.	20-50	4-8	44-400
Teicoplanina	3 mg/kg i.v.	53	40-70	125
	6 mg/kg i.v.	112		

i.v.: vía intravenosa.

La vancomicina prácticamente no se elimina por hemodiálisis, por lo que en pacientes anéfricos en programas de hemodiálisis y en tratamiento con vancomicina no es necesario administrar ninguna dosis posdiálisis. Sin embargo, en pacientes sometidos a diálisis peritoneal intermitente durante períodos superiores a 24-48 h, con frecuencia es necesaria la administración de una dosis complementaria posdiálisis, puesto que este procedimiento puede aumentar de forma significativa el aclaramiento de vancomicina, por lo que se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas.

1.4. Reacciones adversas

Muestra toxicidad elevada, por lo que su manejo por vía intravenosa debe ser cuidadoso. La administración rápida origina prurito, enrojecimiento, hormigueo, taquicardia y un exantema macular eritematoso que afecta fundamentalmente a la cara, cuello, parte alta del tronco, espalda y brazos, sin afectar al resto del cuerpo (*red-neck-syndrome*). A veces, el cuadro se acompaña de hipotensión y shock. La reacción se debe a una depresión de la contractilidad cardíaca dependiente de la dosis y mediada por la liberación de histamina. Se evita por la administración del antibiótico en infusión intravenosa lenta, de al menos 60 min.

En tratamientos prolongados puede producir neurotoxicidad con lesión del nervio acústico y pérdida de audición, aunque la incidencia es baja. La lesión del VIII par suele manifestarse clínicamente por acúfenos y pérdida de audición para tonos altos, que constituyen indicadores de ototoxicidad, por lo que se debe suspender el tratamiento para evitar la sordera, que no es siempre reversible al suspender el tratamiento. Aunque no está establecido de forma definitiva, parece que el riesgo de ototoxicidad es mayor si se mantienen concentraciones elevadas de vancomicina (>80 mg/L) durante varios días. Por lo tanto, se recomienda controlarlas y, como norma general, mantenerlas entre 5 y 10 (12) mg/L en el mínimo y entre 25 y 40 mg/L en el máximo con las pautas de dosificación habituales.

La incidencia de nefrotoxicidad es variable. Actualmente se considera poco frecuente, habitualmente reversible al suspender el tratamiento. Aunque, como en el caso de la ototoxicidad, no está demostrada mayor incidencia en presencia de concentraciones plasmáticas elevadas, se recomienda que se mantengan dentro del intervalo terapéutico señalado, y controlarlas especialmente

en presencia de insuficiencia renal previa o cuando se asocian al tratamiento otros fármacos de toxicidad similar (aminoglucósidos y ácido etacrínico).

Además, en ocasiones aparecen erupciones cutáneas, a veces exantema maculopapular, que pueden tener como base una reacción de hipersensibilidad (4-5%) y se resuelven al suspender el tratamiento o con la administración de corticoides o antihistamínicos. También puede ocasionar fiebre y escalofríos, menos frecuentes en la actualidad y si se prolonga el tiempo de infusión (se recomienda 60 min), y flebitis en la zona de la infusión. Se ha descrito neutropenia, en general reversible, cuya incidencia parece ser mayor en tratamientos prolongados, por lo que se recomienda realizar controles hematológicos durante el tratamiento.

No se han descrito interacciones, pero la vancomicina es incompatible en solución con muchos fármacos, especialmente cloranfenicol, corticosteroides, meticilina y heparina.

1.5. Aplicaciones terapéuticas

Es un antibiótico de elección en infecciones graves por *S. aureus* resistente a meticilina, penicilinas isoxazólicas y cefalosporinas de primera generación. Aunque el germen suele ser sensible a concentraciones bajas de vancomicina, existen cepas, poco frecuentes, que presentan tolerancia a su acción bactericida; en este caso se necesitan concentraciones mayores de vancomicina o la administración simultánea de un aminoglucósido, rifampicina o cotrimoxazol. Cuando se asocian aminoglucósidos hay que considerar el mayor riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad, por lo que deben evitarse dosis elevadas de vancomicina, aconsejándose controlar periódicamente la función renal y las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos.

Es también fármaco de elección en las infecciones por *S. epidermidis*, en general poco sensible a las penicilinas isoxazólicas y a la meticilina. En pacientes alérgicos a penicilinas, la vancomicina es el fármaco de elección en infecciones por estafilocos coagulasa-positivos o negativos. Es alternativa válida en la endocarditis estreptocócica y por enterococos, especialmente en alérgicos a penicilinas, debiendo asociarse un aminoglucósido.

Además, la vancomicina es activa sobre *Corynebacterium* y *Flavobacterium meningosepticum*. En este último caso (meningitis), hay que considerar la necesidad de administrar la vancomicina por vía intratecal si la respuesta terapéutica a la administración intravenosa es escasa.

En el tratamiento de la colitis pseudomembranosa por *C. difficile* en pacientes graves, la vancomicina debe administrarse por vía oral; se han utilizado dosis de 125 a 500 mg cada 6 h, que parecen igual de eficaces.

Dosificación. La dosis normal para adultos es de 2 g/día (30 mg/kg/día) repartidas en 2-4 dosis (tabla 63-3). Para la administración intravenosa, el fármaco debe diluirse en dextrosa al 5% o en solución salina (1 g en 100-250 mL), en infusión de 60 min. Hay que considerar que, por la corta duración del efecto postantibiótico, los glucopéptidos necesitan mantener concentraciones por encima de la CMI en el lugar de la infección durante prácticamente todo el intervalo de administración (*acción dependiente del tiempo*), por lo que en pacientes con función renal normal es necesaria la administración de varias dosis al día. Algunos autores recomiendan la administración en infusión continua para mantener niveles estables, pauta no totalmente aceptada. En insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse al aclaramiento de creatinina, controlando las concentraciones plasmáticas de vancomicina. Para lograr el efecto bactericida adecuado, se reco-

Tabla 63-3 Dosificación de glucopéptidos

Antibiótico	Adultos		Niños		Recién nacidos	
	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral	<1 semana	1-4 semanas
Vancomicina	125-500 mg/6 h*	15 mg/kg/12 h	12,5 mg/kg/6 h*	20-40 mg/kg/6-8 h	15 mg/kg/12 h, seguido de 10 mg/kg/12 h	10 mg/kg/8 h
Teicoplanina	—	6 mg/kg/12-24 h (12 mg/kg/12-24 h en endocarditis y artritis)	—	10 mg/kg/12 h seguido de 6-10 mg/kg/24 h	6-8 mg/kg/24 h	

*Solo en infecciones intestinales por *Clostridium difficile*.

miendan concentraciones plasmáticas en muestras obtenidas a los 60 min de finalizar la infusión intravenosa, de 30-50 mg/L ($C_{máx}$), y concentraciones al final del intervalo de 8-12 mg/L ($C_{mín}$). La dosis intraventricular es de 5-10 mg/día en lactantes y 10-20 mg/día en niños y adultos.

2. Teicoplanina

Es un glucopéptido obtenido de *Actinoplanes teichomyceticus*, cuya estructura química le confiere mayor liposolubilidad y, en consecuencia, mejor penetración tisular (v. fig. 63-1).

Su mecanismo de acción y espectro antibacteriano son similares a los de la vancomicina.

2.1. Actividad antibacteriana

Como la vancomicina, su actividad se limita a bacterias grampositivas, siendo muy sensibles los estreptococos, *S. aureus* (incluso resistentes a meticilina) y *S. epidermidis*, aunque algunas cepas de este último y *S. haemolyticus* son relativamente resistentes a la teicoplanina y sensibles a la vancomicina (v. tabla 63-1). Su actividad sobre *E. faecalis* es similar a vancomicina, y requiere la asociación de un aminoglucósido para producir un efecto bactericida. Es más activo que la vancomicina sobre *C. difficile* y similar sobre otros *Clostridium*, así como sobre *L. monocytogenes*.

En resumen, este antibiótico puede sustituir a la vancomicina por sus ventajas farmacocinéticas y de seguridad, pero pueden existir diferencias en la sensibilidad bacteriana (p. ej., las cepas de enterococo resistentes a vancomicina, tipo Van A, son resistentes a teicoplanina); por ello, como norma general, no debe usarse teicoplanina en bacterias resistentes a vancomicina.

2.2. Características farmacocinéticas

Solo puede administrarse por vía parenteral, incluso intramuscular, aunque, en general, se utiliza la intravenosa. Sigue un modelo de distribución tricompartmental (V_d 800-1600 mL/kg). Un 90% se une a la albúmina plasmática y se fija intensamente a los tejidos, lo que explica que su $t_{1/2}$, en la fase terminal, sea de 87 a 170 h. Aproximadamente el 80% de una dosis de teicoplanina se recupera en la orina y el 3% en las heces al cabo de unos 16 días. El 20-30% de una dosis i.v. se excreta en las primeras 24 h.

Se elimina casi completamente por filtración glomerular, por lo que en la insuficiencia renal se debe ajustar las dosis de acuerdo con el aclaramiento de creatinina (v. tabla 63-2).

2.3. Reacciones adversas

Se tolera bien, tanto por vía intravenosa como intramuscular. No provoca el síndrome del cuello rojo ni los restantes efectos adversos de la vancomicina. Tampoco produce tromboflebitis tras la administración intravenosa lenta. Sin embargo, ocasiona alteraciones auditivas comparables a las de la vancomicina, alteraciones cutáneas, alteraciones hematológicas, especialmente trombocitopenia, y disfunción hepática transitoria.

2.4. Aplicaciones terapéuticas y dosificación

Por su menor toxicidad y comparable actividad antibacteriana, la teicoplanina puede utilizarse como alternativa a la vancomicina en infecciones en las que esta sea el antibiótico indicado.

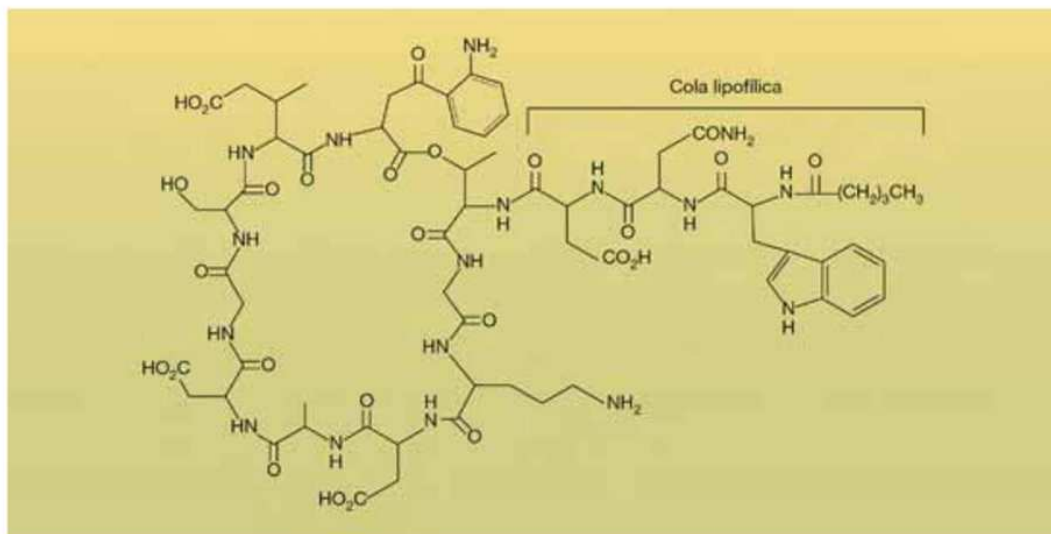
Por sus características farmacocinéticas, es necesaria la administración de dosis a intervalos menores inicialmente (p. ej., 6 mg/kg/12 h, tres dosis, siguiendo con 6 mg/kg/24 h). En tratamientos prolongados, como osteomielitis, tras varios días, pueden espaciarse las dosis a 48, 72 o más horas, puesto que la eliminación se va alargando, pero es necesario el control por monitorización. Con ello se logran concentraciones mínimas mayores de 15 mg/L, que son necesarias en el tratamiento de infecciones graves. En la endocarditis bacteriana por *S. aureus* y en el tratamiento de la artritis séptica se aconsejan dosis más elevadas (12 mg/kg/12-24 h) (v. tabla 63-3). La administración puede ser intramuscular o intravenosa, en forma de bolo o infusión corta. En niños y adultos jóvenes se han utilizado dosis mayores (20-30 mg/kg).

II. Lipoglucopéptidos

1. Daptomicina

Es un lipopéptido macrocíclico natural (fig. 63-2), aislado de cultivos de *Streptomyces roseosporus*, activo únicamente sobre bacterias grampositivas. Posee acción bactericida dependiente de la concentración, al unirse, por un mecanismo dependiente del calcio, a la membrana citoplasmática; esto altera sus funciones, favoreciendo la salida de potasio, fundamentalmente, y la consiguiente detención de los procesos de síntesis proteica y de ácidos nucleicos.

Es activa sobre bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Streptococcus* β -hemolítico y enterococos, incluidos los resistentes a vancomicina, sobre los que presenta mayor actividad que estreptograminas o linezolid. Aunque *S. pneumoniae* es también sensible *in vitro* a la daptomicina, este antibiótico carece de actividad bactericida en el tratamiento de la

Figura 63-2 Estructura de la daptomicina.

neumonía broncoalveolar debido a la interacción del antibiótico con el surfactante pulmonar. También son sensibles *in vitro* los anaerobios grampositivos.

1.1. Características farmacocinéticas

Debe administrarse por vía intravenosa. Se une a proteínas (90%) y muestra buena distribución, especialmente en tejidos muy vascularizados. Se elimina por filtración glomerular sin metabolizar, con una $t_{1/2}$ de eliminación de 8-9 h. La dosis habitual (4 mg/kg/24 h) debe reducirse en la insuficiencia renal grave (ClCr < 30 mL/min) a 4 mg/kg/48 h.

1.2. Reacciones adversas

Durante el tratamiento se han observado incrementos en la CPK (de más de cinco veces el límite normal más alto) asociados a dolores musculares, miositis, mioglobinemia y rabdomiólisis, por lo que se recomienda medir la CPK plasmática basal y semanalmente durante el tratamiento. Por esto se recomienda evitarla en pacientes con riesgo aumentado de miopatía (p. ej., en la insuficiencia respiratoria grave) o que reciban otros fármacos asociados a miopatía (p. ej., fibratos, estatinas o ciclosporina). Otros autores consideran que el aumento de CPK es consecuencia de un proceso degenerativo-regenerativo sin lisis celular, fibrosis ni cambios electrofisiológicos.

1.3. Aplicaciones terapéuticas

La Agencia Europea de Medicamentos aprobó su uso para el tratamiento de infecciones por grampositivos de piel y tejidos blandos, endocarditis y bacteriemia. La dosis en adultos es de 4-6 mg/24 h. El antibiótico debe ser diluido en solución de ClNa y administrarse en infusión intravenosa de 30 min.

2. Dalbavancina

Es un lipoglucopéptido con actividad antibacteriana dependiente de la concentración, activo sobre estafilococos coagulasa-positivos sensibles o resistentes a cloxacilina, y coagulasa-negativos. Su actividad *in vitro* se conserva en especies resistentes a vancomicina, estreptograminas y linezolid. Presenta también potente actividad sobre estreptococo β -hemolítico y, en general, todas las bacterias grampositivas, tanto aerobias como anaerobias.

No se absorbe por vía oral, por lo que se debe administrar por vía intravenosa, como ocurre con los restantes glucopéptidos. Se une a proteínas plasmáticas (90%) y su $t_{1/2}$ de eliminación es muy larga (149-250 h), lo cual

permite la administración de una sola dosis semanal. La tolerancia es buena; se ha notificado escasa incidencia de hipotensión, alteraciones digestivas, leucocitopenia e hipopotasemia.

Aunque se encuentra todavía en fase de investigación, no se han descrito el síndrome del cuello rojo, la nefrotoxicidad o la ototoxicidad propios de la vancomicina.

3. Otros lipoglucopéptidos

La **telavancina** posee características similares a la dalbavancina, aunque parece tener mayor actividad sobre los neumococos y otros estreptococos, incluso resistentes a penicilina. De administración i.v. obligada, su $t_{1/2}$ de eliminación (8 h) permite la administración de una dosis diaria. Se ha observado aumento del QT en el ECG, pero, al menos por ahora, no parece acompañarse de alteraciones cardíacas significativas.

La **oritavancina** es el tercero de los lipopéptidos en desarrollo. Al mecanismo de acción común a los anteriores, se une la ruptura de la membrana celular con aumento de su permeabilidad. Su actividad antibacteriana es similar a telavancina, pero su farmacocinética difiere, presentando un modelo tricompartmental con un paso rápido a tejidos en los que se mantiene de forma prolongada. Su $t_{1/2}$ de eliminación es muy prolongada (> 180 h).

III. Oxazolidinonas

Es un grupo desarrollado inicialmente en la década de los ochenta del siglo xx y descartado para su uso clínico por su toxicidad en animales de investigación. Posteriormente se obtuvieron nuevos derivados: radezolid, torezolid y eperezolid. El linezolid es el único autorizado en España y en la Unión Europea.

1. Linezolid

Su estructura química, muy diferente a la de otros grupos, consta de una oxazolidinona básica. La actividad aumenta por la adición de un grupo hidroxiaacetilo al nitrógeno heterocíclico del sitio B y la sustitución por flúor en posición 3 (fig. 63-3).

Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad ribosómica 50S en puntos compartidos por cloranfenicol y lincosamidas, pero su efecto inhibidor tiene lugar en un punto muy próximo al sitio en el que se produce la unión entre las dos subunidades ribosómicas (50S y 30S), inhibiéndose la formación del complejo de iniciación 70S, y, por tanto, la síntesis de proteínas.

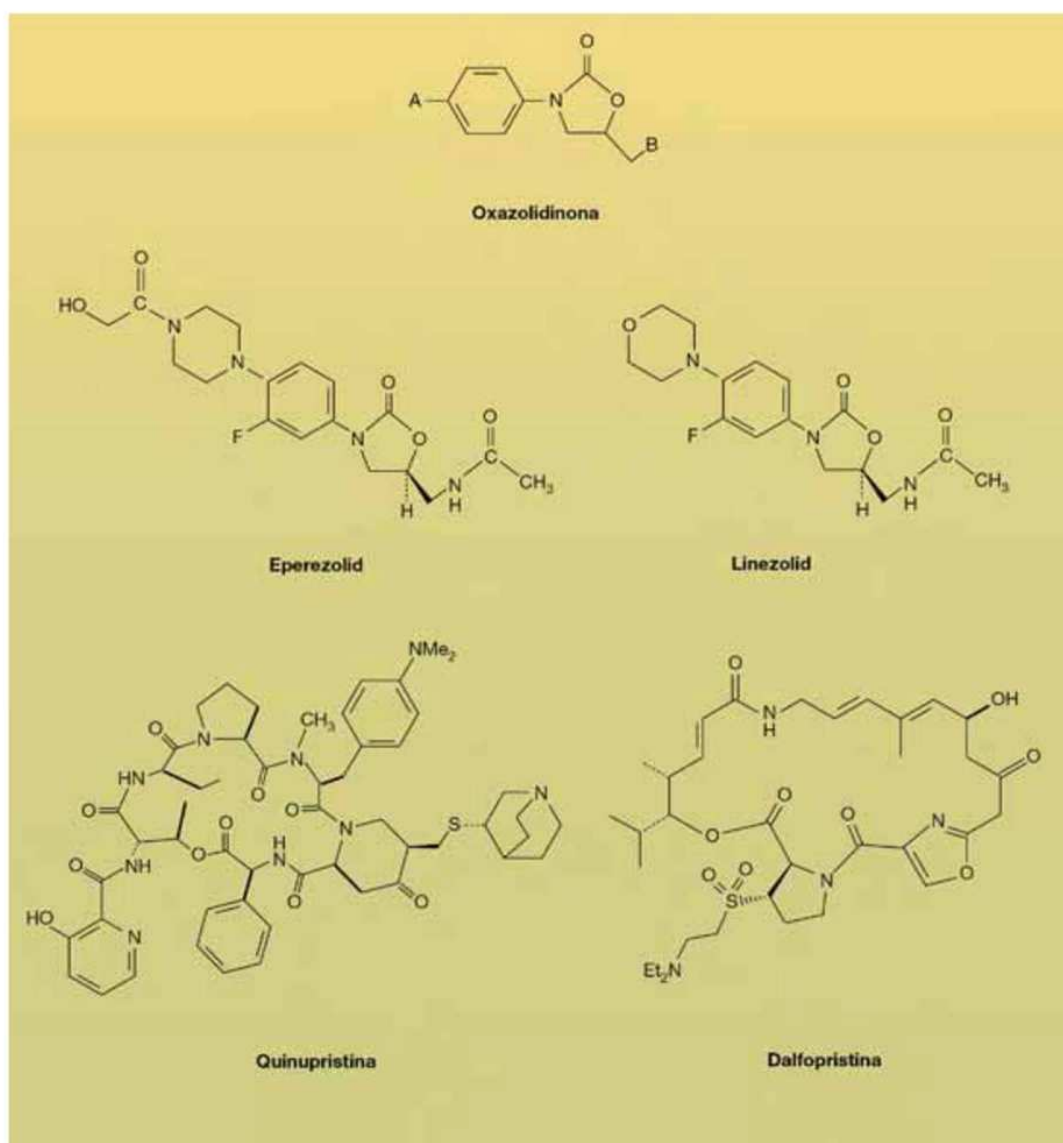


Figura 63-3 Estructura de las oxazolidinonas y estreptograminas.

Este exclusivo mecanismo de acción explica que no se hayan descrito resistencias cruzadas con otros antibióticos inhibidores de la síntesis de proteínas. El efecto es generalmente bacteriostático.

La resistencia bacteriana a linezolid y eperezolid no es fácilmente inducible. No obstante, estudios *in vitro* han demostrado la existencia de cepas de *S. aureus* y *E. faecalis* que requieren concentraciones mayores de oxazolidinonas. En ellas, los ribosomas presentan una menor capacidad de unión del antibiótico, al parecer asociada con mutaciones genéticas específicas del ARNr. La resistencia es cruzada para ambas oxazolidinonas, pero, como se ha señalado, no para antibióticos de otros grupos.

La actividad del grupo sobre bacterias grampositivas incluye numerosas especies bacterianas resistentes a otros antibióticos: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, *Streptococcus pyogenes* y *agalactiae*, y *Enterococcus faecalis* y *faecium* resistentes a vancomicina. Además, presentan actividad *in vitro* sobre *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* y otras micobacterias, lo que abre una nueva posibilidad para el tratamiento de la tuberculosis (tabla 63-4).

La biodisponibilidad oral es total, alcanzando la $C_{máx}$ 1-2 h después de su administración. También puede administrarse vía intravenosa. En plasma se une a proteínas en un 30%. Se metaboliza por oxidación (no vía CYP450) en el hígado, eliminándose por mecanismos no renales (65%) y por la orina (30%) sin modificar. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 4,5-5,5 h. No requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal, pero, en pacientes hemodializados, es necesaria la administración de una dosis posdiálisis. En el LCR, si existe inflamación meníngea, puede alcanzar concentraciones suficientes.

Aunque habitualmente se tolera bien, puede provocar foliculitis, cefalea, náuseas, vómitos o estreñimiento; se ha observado algún caso de mielosupresión, por lo que se recomienda realizar controles hematológicos semanales, sobre todo en tratamientos prolongados.

Como inhibe reversiblemente las monoaminooxidasas, puede dar lugar al síndrome serotoninérgico (fiebre, agitación, confusión) y aumento de la presión arterial en pacientes con tratamiento concomitante con fármacos serotoninérgicos, dopamina, descongestionantes nasales con pseudoefedrina, o alimentos ricos en tiramina. Hasta ahora no se han observado efectos derivados de la asociación de linezolid a

Tabla 63-4 Actividad antibacteriana de linezolid y estreptograminas

	Linezolid	Quinupristina-dalfopristina
Bacterias grampositivas		
<i>Streptococcus aureus</i>	S	S
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	S	S
<i>Streptococcus pneumoniae</i> sensibles y resistentes a penicilina	S	S
<i>Streptococcus pyogenes</i>	S	S
<i>Streptococcus agalactiae</i>	S	S
<i>Enterococcus faecalis</i> sensibles y resistentes a vancomicina	S	R
<i>Enterococcus faecium</i> sensibles y resistentes a vancomicina	S	S
<i>Listeria monocytogenes</i>	S	S
Bacterias anaerobias		
<i>Prevotella melaninogenica</i>	—	S
<i>Clostridium</i> (no <i>difficile</i>)	S	S
<i>Peptostreptococcus</i>	S	—

R: resistente; S: sensible.

antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, aunque se recomienda usarlos con precaución hasta confirmar su seguridad.

En España solo se ha autorizado para uso hospitalario en tratamiento de infecciones estafilocócicas resistentes a meticilina o glucopéptidos, en infecciones por neumococo resistentes a penicilina y en infecciones por *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina o teicoplanina. La dosis es de 600 mg/12 h por vía oral o intravenosa.

IV. Estreptograminas

Aunque por su estructura química (v. fig. 63-3) pertenecen a la familia macrólidos-lincosamidas-estreptograminas, las incluimos en este capítulo por constituir una alternativa terapéutica en infecciones por bacterias grampositivas.

Los dos componentes, **quinupristina** y **dalfopristina**, se utilizan asociados, formando un único fármaco (Synercid®). Ambos derivan de las estreptograminas: pristinamicina IA (quinupristina) y pristinamicina IIB (dalfopristina). Cada derivado por separado posee escasa actividad antibacteriana, pero su unión produce una importante sinergia que se explica por su mecanismo de acción.

Ambos inhiben la síntesis de proteínas por unirse de forma irreversible a diferentes puntos de la subunidad ribosómica 50S, dando lugar a un complejo terciario estable quinupristina-ribosoma-dalfopristina. La quinupristina inhibe la elongación de la cadena peptídica en la síntesis de proteínas bacteriana, mientras que la dalfopristina inhibe la peptidiltransferasa.

Aunque todavía sea poco importante desde un punto de vista clínico, se han observado bacterias con menor respuesta a estos antibióticos, relacionadas con modificaciones en los ribosomas con menor capacidad para la unión de estreptograminas. Parece que este mecanismo de resistencia está mediado por plásmidos y puede ser responsable de resistencia para macrólidos, lincosamidas y quinupristina; en cambio, no afecta a la sensibilidad a dalfopristina.

Son activas sobre bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococcus* y *Streptococcus* resistentes a penicilinas, *Enterococcus faecium*, sensibles a resistentes a glucopéptidos; su actividad es escasa sobre *E. faecalis*. Además, son sensibles *Listeria monocytogenes* y *Clostridium*, con excepción de *C. difficile* (v. tabla 63-4).

Es necesaria la administración por vía intravenosa, en infusión en 60 min, diluida en dextrosa al 5%. Se unen a proteínas plasmáticas en un 20-30% (dalfopristina) y 50-55% (quinupristina); su distribución tisular es buena, con excepción del sistema nervioso central. Penetran, en forma activa, en los macrófagos, donde se han observado concentraciones 30-50 veces superiores a las del líquido extracelular. Ambos componentes son metabolizados en el hígado por CYP450, lo que origina numerosas interacciones farmacológicas. Se eliminan por vía biliar. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 60-90 min.

Aunque su actividad antibacteriana es más amplia, su uso se restringe a infecciones graves por *S. aureus* resistentes a meticilina, *E. faecium* resistentes a glucopéptidos o por neumococos resistentes a penicilina. La dosis es de 7,5 mg/kg/8 h, en infusión intravenosa de 60 min.

Su administración puede producir con frecuencia dolor, inflamación y alteraciones del endotelio vascular (flebitis). También se han descrito mialgias y artralgias, alteraciones gastrointestinales poco frecuentes e hiperbilirrubinemia.

Las interacciones son muy numerosas y similares a las que producen los macrólidos, con fármacos metabolizados por el sistema enzimático CYP450: ciclosporina, tacrolimus, carbamazepina y otros (v. cap. 64).

Comercializado en varios países, el laboratorio fabricante retiró este producto del mercado español en 2010.

BIBLIOGRAFÍA

- Allington DR, Riley MP. Quinuprintin/dalfopristin: a therapeutic review. Clin Ther 2001;23:24-44.
- Alos JL, García-Canas A, García-Hierro P, et al. Vancomycin MIC's did not creep in *S aureus* isolates from 2002 to 2006 in a setting with low vancomycin usage. J Antimicrob. Chemother 2008;62:773-5.

- Ament PW, Jamshed N, Horne JP. Linezolid: its role in the treatment of gram-positive, drug-resistant bacterial infections. Am Fam Phys 2002;65:663-70.
- Appelbaum PC. Reduced dkycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Int. J Antimicrob Ag 2007;30:398-408.

- Arbeit RD, Maki D, Tally FP, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1673-81.
- Ariza J, Pujol M, Peña C, et al. Vancomycin in surgical infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin. *Lancet* 1999;353:1587-8.
- Avison MB, Bennet PM, Howe RA, Walsh TR. Preliminary analysis of the genetic basis for vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* strain Mu 50. *JAC* 2002;49:225-60.
- Bailie GR, Neal D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. *Med Toxicol* 1988;3:376-86.
- Biedenbach DJ, Ross JE, Fritsche TR, et al. Activity of dalbavancin tested against *Staphylococcus* spp. and β -Hemolytic *Streptococcus* spp. Isolated from 52 geographically diverse medical centers in the United States. *J Clin Microbiol* 2007;45:998-1004.
- Blot S. MRSA pneumonia: better outcome through continuous infusion of vancomycin? *Crit Care Med* 2005;33:2127-8.
- Boger DL. Vancomycin, teicoplanin and ramoplanin: synthetic and mechanistic studies. *Med Res Rev* 2001;21:256-381.
- Bonten MJ, Willens R, Weinstein RA. Vancomycin resistant enterococci: why are they here and where do they come from? *Lancet Infect Dis* 2001;1:314-25.
- Brogden RN, Peters DH. Teicoplanin. A reappraisal of its antimicrobial activity. Pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994;47:823-54.
- Bush K, Macielag M. New approaches in the treatment of bacterial infections. *Curr Opin Chem Biol* 2000;4:433-9.
- Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* 2001;358:1975-82.
- Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteraemia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *NEJM* 2006;355:653-65.
- Gao Y. Glycopeptide antibiotics and development of inhibitors to overcome vancomycin resistance. *Nat Prod Rep* 2002;19:100-7.
- Hair PI, Keam SJ. Daptomycin. A review of its use in the management of complicated skin and soft-tissue infections and *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Drugs* 2007;67:1483-512.
- Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997;350:1670-3.
- Holland TL, Fowler VG. Vancomycin minimum inhibitory concentration and outcome in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: pearl or pellet? *J Infect Dis* 2011;204:329-31.
- Holmes RL, Jorgensen JH. Inhibitory activities of 11 antimicrobial agents and bactericidal activities of vancomycin and daptomycin against invasive methicillin-resistant *S. aureus* isolates obtained from 1999 through 2006. *Antimicrob Ag Chemother* 2008;52:757-60.
- Lamb HM, Figgitt DP, Faulds D. Quinupristin-dalfopristin: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* 1999;58:1061-97.
- Linden PK, Moellering RC, Wood CA, et al. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections with quinupristin/dalfopristin. *Clin Infect Dis* 2001;33:1816-23.
- Lundstrom TS, Sober JD. Antibiotics for gram-positive bacterial infections. Vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:463-74.
- Luzzati R, Sanna A, Allegranzi B, et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of vancomycin in patients undergoing prosthetic mammary surgery. *JAC* 2000;45:243-5.
- MacGowan AP, Noel AR, Tomasselli S, et al. Pharmacodynamics of telavancin studied in an in vitro pharmacokinetic model of infection. *Antimicrob Ag Chemother* 2011;55:867-73.
- Matzke GR, Zhanel GG, Guay DRP. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:257-82.
- Neuner Elizabeth H, Ritchie DJ, Micek ST. New antibiotics for healthcare-associated pneumonia. *Sem. Respir Crit Care Med* 2009;30:92-101.
- Pea F, Donatella P, Baraldo M, Furlanut M. Optimisation of vancomycin regimen in neutropenic haematological patients with normal renal function. Multiple daily doses may be preferable. *Clin Drug Invest* 2000;19:213-8.
- Pea F, Brollo L, Viale P, et al. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:971-5.
- Pootoolal J, Neu J, Wright GD. Glycopeptide antibiotic resistance. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002;42:381-408.
- Pope SD, Roecker AM, Dalbavancin. A novel lipoglycopeptide antibacterial. *Pharmacotherapy* 2006;26:908-18.
- Rowland M. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 1990;18:184-209.
- Rybak MJ, Albrecht LM, Berman JR, Warbasse LH, Svensson CK. Vancomycin pharmacokinetics in burn patients and intravenous drug abusers. *Antimicrob Ag Chemother* 1990;34:792-5.
- Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999;340:493-501.
- Waldvogel FA. New resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999;340:556-7.
- Wilson APR. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:167-83.
- Zurenkp GE, Gibson JK, Shinabarger DL, et al. Oxazolidinones: a new class of antibacterials. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:470-6.

Macrólidos. Cetólidos. Lincosamidas. Tetraciclinas. Cloranfenicol. Otros antibióticos

A. Mediavilla

I. Macrólidos

1. Origen y estructura química

El grupo se caracteriza por la existencia de un anillo lactónico macrocíclico al que se unen diversos desoxiazúcares (fig. 64-1). Los últimos derivados, incluidos en este grupo, pretenden a) mejorar la actividad antibacteriana de la eritromicina; b) mejorar la absorción oral; c) prolongar la $t_{1/2}$ de eliminación d) disminuir los efectos adversos, y e) reducir las interacciones farmacológicas.

Desde un punto de vista químico pueden considerarse tres grupos de macrólidos: a) con anillo lactónico de 14 átomos: eritromicina, oleandomicina, roxitromicina, claritromicina, diritromicina y fluritromicina; b) con anillo lactónico de 15 átomos: azitromicina, y c) con anillo de 16 átomos: espiramicina, josamicina, diacetilmidecamicina y roquitamicina (v. fig. 64-1).

Estas diferencias químicas justifican las peculiaridades farmacológicas y bacteriológicas de los distintos preparados.

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Los macrólidos inhiben la síntesis de proteínas de las bacterias por unirse al sitio P en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano (v. fig. 62-2). Los del grupo de la eritromicina bloquean el proceso de translocación del peptidil-ARNt en el ribosoma, mientras que los del grupo de la espiramicina inhiben la formación del enlace peptídico previo al proceso de translocación. Estas diferencias en el mecanismo de acción se explican por la existencia de diferentes sitios de fijación: la proteína L22, a la que se une la eritromicina, y la proteína L27, a la que se fijan los del grupo de la espiramicina. Ambas proteínas forman parte de la compleja estructura de la subunidad 50S del ribosoma, constituida por dos moléculas de ARN y 33 proteínas diferentes.

El efecto de los macrólidos puede ser bacteriostático o bactericida, dependiendo de la especie bacteriana sobre la que actúen, del tamaño del inóculo, de la fase de crecimiento en que se encuentren las bacterias y de la concentración que alcance el antibiótico en el lugar de la infección. Hay que considerar que los macrólidos se caracterizan por requerir 2-4 veces la concentración mínima inhibidora (CMI) para conseguir la concentración mínima bactericida (CMB), y que esta concentración debe mantenerse durante el tiempo suficiente (efecto dependiente del tiempo). A concentraciones subinhibidoras se mantiene el efecto antibacteriano (efecto postantibiótico) durante un tiempo variable para los diferentes macrólidos y las diferentes especies bacterianas.

La aparición de resistencias puede deberse a diferentes mecanismos:

- a) Muchas bacterias gramnegativas (enterobacterias) son intrínsecamente resistentes a la eritromicina, porque, al ser una base débil, no atraviesa la membrana externa de la pared bacteriana.
- b) Mutación cromosómica que provoca alteraciones en el sitio de fijación de la subunidad 50S, por lo que disminuye la afinidad a la eritromicina y, con frecuencia, a otros macrólidos y lincosamidas. Este tipo de resistencia se ha demostrado en *Bacillus subtilis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Mycobacterium avium* y otras.
- c) Alteraciones en el ARN ribosómico de la subunidad 50S, mediadas por la transferencia de plásmidos que contienen el gen de una ARN-metilasa capaz de metilar la adenina. Esta modificación reduce también la fijación del antibiótico a la subunidad ribosómica. Esta ARN-metilasa es inducible por pequeñas concentraciones de la propia eritromicina, insuficientes para ejercer su acción antibacteriana.
- d) Inactivación enzimática de los macrólidos por esterazas y fosforilasas bacterianas. En cepas de *E. coli* se ha identificado una esterasa capaz de hidrolizar el anillo lactónico de los macrólidos de 14 átomos, lo que les confiere una alta resistencia a estos antibióticos (CMI de 4.000 µg/mL).
- e) Presencia de diferentes bombas de flujo, codificadas cromosómicamente, que pueden favorecer la resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas. Este mecanismo es de gran importancia en el desarrollo de resistencia en *S. pneumoniae*.

Las resistencias pueden ser cruzadas, aunque algunas especies bacterianas resistentes a eritromicina lo son también a los demás macrólidos de 14 átomos (p. ej., claritromicina), pero no a los de 16 átomos.

3. Actividad antibacteriana

Como puede apreciarse en la tabla 64-1, los macrólidos poseen, en general, una potente actividad antibacteriana sobre la mayor parte de cocos grampositivos, muchas bacterias anaerobias y algunos bacilos grampositivos. Los bacilos gramnegativos son intrínsecamente resistentes a los macrólidos. La gran sensibilidad de los estreptococos (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. agalactiae*) a este grupo de antibióticos justifica su utilización como fármacos de primera elección en infecciones por estas bacterias en pacientes alérgicos a la penicilina.

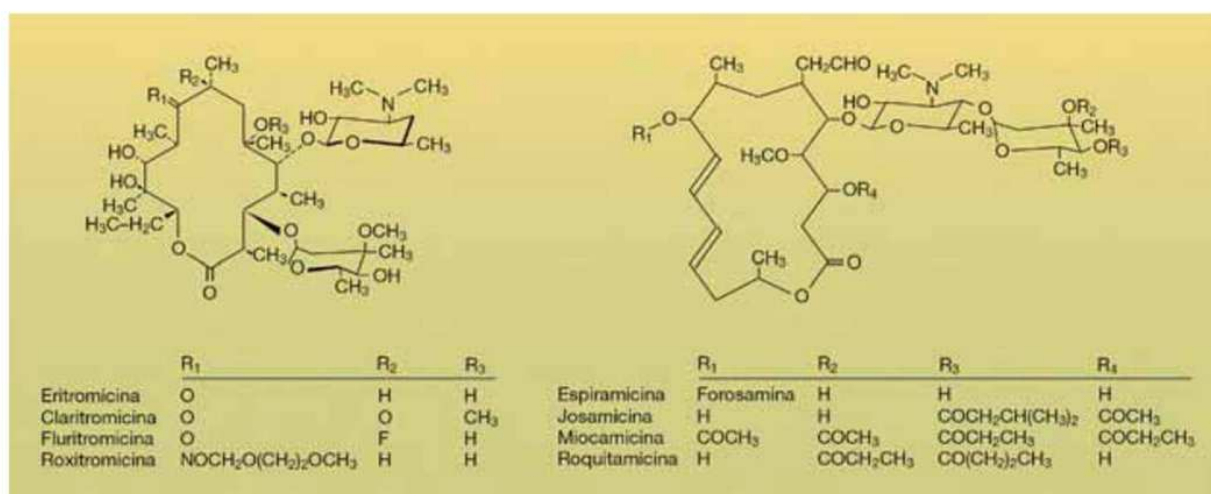


Figura 64-1 Estructuras de diversas familias de macrólidos.

Sin embargo, los neumococos resistentes a la penicilina, tanto los moderadamente resistentes como los que presentan un alto nivel de resistencia (CMI de 0,1-1 $\mu\text{g/mL}$ o CMI $\geq 2 \mu\text{g/mL}$), suelen ser resistentes a la eritromicina y a los restantes macrólidos, aunque la claritromicina puede conservar actividad sobre las cepas moderadamente resistentes.

Tiene interés clínico actual señalar el progresivo aumento de resistencias en las infecciones por *S. pneumoniae*. Aproximadamente el 40% de las cepas con sensibilidad intermedia para penicilina (CMI de 0,12-1 $\mu\text{g/mL}$) y el 60-65% de las cepas resistentes a penicilina (CMI $\geq 2 \mu\text{g/mL}$) son también resistentes a los macrólidos.

Ningún macrólido es activo sobre estafilococos resistentes a la meticilina ni sobre enterococos. Aproximadamente, el 80% de las cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina son sensibles a los macrólidos, siendo la eritromicina, la claritromicina y la azitromicina las que presentan mayor actividad.

La importancia de los macrólidos se ha incrementado en los últimos años por el aumento de infecciones bacterianas poco sensibles a otros antibióticos (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* o *Campylobacter*) sobre las que los macrólidos presentan una gran actividad (v. tabla 64-1). *In vitro*, la claritromicina presenta mayor actividad sobre gérmenes anaerobios grampositivos, *Chlamydia trachomatis* y *Legionella pneumophila*; su actividad es similar a la de la eritromicina sobre *Haemophilus influenzae* y *H. parainfluenzae*, especies que presentan mayor sensibilidad a la azitromicina.

La actividad de los macrólidos sobre el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) es mayor que sobre *M. tuberculosis*. La claritromicina, que es la que posee mayor actividad sobre micobacterias, presenta una CMI₉₀ superior a 10 $\mu\text{g/mL}$ sobre *Mycobacterium tuberculosis*; sin embargo, la CMI₉₀ sobre MAC es de 4 $\mu\text{g/mL}$ y para la eritromicina de 64 $\mu\text{g/mL}$. La asociación de clofazamina o rifabutina potencia la actividad de la claritromicina sobre estas especies bacterianas.

La claritromicina presenta una actividad 10-50 veces mayor que la eritromicina y 4-8 veces más potente que la azitromicina sobre *M. chelonae* (CMI₉₀ de 0,25-0,5 $\mu\text{g/mL}$). Tanto la claritromicina como la azitromicina son más potentes que la eritromicina sobre *M. fortuitum*.

Los macrólidos son activos sobre varios patógenos entéricos: *Campylobacter jejuni*, que es más sensible a azitromicina, o *Helicobacter pylori*, cuya sensibilidad a claritromicina es similar a la de la ampicilina. La azitromicina y la claritromicina poseen mayor actividad que la eritromicina sobre *Borrelia burgdorferi*. Son también sensibles a este grupo de antibióticos *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* y *Treponema*

pallidum. La espiramicina, la claritromicina y la azitromicina poseen actividad superior a los restantes macrólidos sobre *Toxoplasma gondii*.

4. Características farmacocinéticas

La eritromicina base es inactivada rápidamente en el medio ácido del estómago, por lo que se ha comercializado en forma de cápsulas con cubierta entérica. La biodisponibilidad oral de la eritromicina mejora con las diferentes sales (estolato, estearato, etilsuccinato o propionato), más estables en medio ácido (tabla 64-2).

El estearato de eritromicina se inactiva más lentamente en el estómago y se disocia en el duodeno, liberando la base activa, que es posteriormente absorbida. El etilsuccinato y el estolato son menos susceptibles al ácido que el estearato, por lo que su absorción en el tracto gastrointestinal es mucho más completa, siendo menos afectada por la presencia de alimentos.

Aunque se han demostrado variaciones importantes en las concentraciones plasmáticas de eritromicina tras la administración de las diferentes sales por vía oral, carecen de repercusión clínica. La eritromicina por vía i.v. se utiliza en forma de gluceptato o lactobionato, sales más solubles en agua, con las que se alcanzan concentraciones plasmáticas mayores que las correspondientes a la misma dosis por vía oral. La vía intramuscular es muy dolorosa, por lo que para la administración parenteral solo se utiliza la vía intravenosa.

La absorción oral de los nuevos macrólidos es mejor que la de la eritromicina; la biodisponibilidad de la claritromicina es más del doble y la de la azitromicina 1,5 veces mayor. La existencia de alimentos en el estómago influye de forma variable sobre la absorción de los macrólidos: la de la azitromicina se reduce hasta valores, que pueden llegar a ser del 50%, y la de la claritromicina mejora en el estómago lleno, lo que está relacionado, al menos en parte, con una mayor estabilidad en el medio ácido.

La C_{max} se alcanza con cualquiera de los macrólidos 1,5-3 h después de su administración por vía oral, siendo significativamente más baja con azitromicina y diritromicina por su rápida distribución tisular (v. tabla 64-2).

La distribución de los macrólidos es buena en todo el organismo; el V_d de eritromicina, en la fase de equilibrio estacionario, es de 45 L aproximadamente en el adulto, y su unión a proteínas del 60-90%, fijándose, fundamentalmente, a la α_2 -globulina.

Debido a su alta liposolubilidad, los macrólidos alcanzan concentraciones elevadas en la mayor parte de los tejidos y líquidos orgánicos; con algunos de los derivados, las concentraciones tisulares

Tabla 64-1 Macrólidos: actividad antibacteriana

Bacteria	Eritromicina	Josamicina	Miocamicina	Roxitromicina	Claritromicina	Azitromicina	Diritromicina
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G	S	S	S	S	S	S	S
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Enterococcus</i> sp.	R	R	R	R	R	R	R
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	S	S	S	S	S ^a	S ^a	S
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	R	R	R	R	R	R	R
<i>Listeria monocytogenes</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ^b	—	—	—	S ^b	S ^b	—
<i>Neisseria meningitidis</i>	S	—	—	—	—	S	—
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ^b	—	—	—	S	S	—
<i>Legionella</i> sp.	S	S	S	S	S	S	S
<i>Haemophilus ducreyi</i>	S	—	—	—	—	S	—
<i>Chlamydia</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Mycobacterium avium</i>	—	—	—	—	S	S	—
<i>Actinomyces</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Prevotella melaninogenica</i>	—	—	—	—	S	S	—
<i>Clostridium</i> (no <i>difficile</i>)	S ^b	—	—	—	S	S	—
<i>Peptostreptococcus</i>	S ^b	—	—	—	S ^b	S	—
<i>Propionibacterium acnes</i>	S	—	—	—	S	S	—
<i>Helicobacter pylori</i>	S	—	—	—	S ^a	—	—

R: resistente.
^aS: mayor actividad.
^bS: sensibilidad variable.

Tabla 64-2 Características farmacocinéticas de los macrólidos

Antibiótico	Concentración máxima (mg/L)	Tiempo máximo (h)	Semivida (h)	Dosis (mg)	Unión a proteínas (%)	Eliminación renal
1. Anillo lactónico de 14 átomos						
Eritromicina						
Estolato	4,2	2-4	1,9-2,1	500 p.o.	65-90	7,5
Lactobionato	9,9	—	—	500 i.v.	—	—
Oleandomicina	0,8	—	1	500 p.o.	—	—
Roxitromicina	6,6-7,9	2,4	13	150 p.o.	73-96	50
Claritromicina	0,7-1,9	1-2	3-4	500 p.o.	42-70	12-14
17-OH-claritromicina	0,6-0,8	2	4-7	—	—	36
Diritromicina	0,48	4-4,5	30-44	500 p.o.	19	1,2-2,9
2. Anillo lactónico de 16 átomos						
Espiramicina	7-8	—	2	2-3 g/día p.o.	30	<10
	2,5	—	5,16	500 i.v.	—	—
Josamicina	0,6-2,5	1	1,5-2	500 p.o.	15	<20
Diacetilmidecamicina	1,8	1	2	1.000 p.o.	—	<10
3. Anillo lactónico de 15 átomos						
Azitromicina	0,62	2,5	40	500 p.o./i.v.	40	6-15

i.v.: vía intravenosa; p.o.: vía oral.

son superiores a las plasmáticas y persisten durante períodos que pueden ser muy prolongados.

Las concentraciones de azitromicina en la próstata, amígdalas, pulmón, riñón y mucosa gástrica son 10-100 veces superiores a las concentraciones plasmáticas. En la próstata, amígdalas y tejido pulmonar, la concentración de azitromicina se mantiene durante días ($t_{1/2}$ de 2-4 días). La diritromicina y la claritromicina se comportan de forma similar, aunque la relación tejido/plasma no es tan grande en el caso de la claritromicina.

Los macrólidos alcanzan alta concentración intracelular. Por ejemplo, la eritromicina en los macrófagos alveolares alcanza concentraciones 9-23 veces mayores en el interior de las células que en el líquido extracelular; y en los leucocitos polimorfonucleares, 4-24 veces mayores.

Esta elevada concentración intracelular es importante en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias que se localizan intracelularmente, si bien la penetración de un antibiótico en la célula no garantiza su acción antibacteriana a ese nivel, y además tampoco garantiza que la disminución de la concentración del antibiótico en el espacio extracelular se acompañe de una reducción a nivel intracelular. Asimismo, el hecho de que la concentración plasmática de un antibiótico se reduzca hasta niveles inferiores a la CMI para una determinada bacteria, aunque la concentración tisular permanezca elevada, puede representar un inconveniente importante en el tratamiento de las bacteriemias.

El paso al líquido cefalorraquídeo (LCR) es escaso, en general, para los macrólidos en condiciones normales. En la meningitis, tras la administración de dosis elevadas por vía intravenosa, se pueden al-

canzar concentraciones suficientes para el tratamiento de infecciones por gérmenes muy sensibles, como *S. pneumoniae*. Pero la concentración que alcanzan algunos macrólidos en el tejido cerebral puede ser mucho mayor que en el LCR, lo que explicaría su utilidad en la toxoplasmosis cerebral, como se ha comprobado experimentalmente en el tratamiento de esta enfermedad con azitromicina.

La eritromicina atraviesa la barrera placentaria, alcanzando en el feto concentraciones plasmáticas de aproximadamente el 2% en relación con la concentración materna, pero se pueden encontrar concentraciones mayores en los tejidos fetales y en líquido amniótico. El fármaco se elimina por la leche materna, donde alcanza concentraciones aproximadamente del 50% de la plasmática.

Los macrólidos son metabolizados por enzimas del sistema microsómico hepático, especialmente CYP3A4. La eritromicina se concentra en el hígado, donde, además, es parcialmente metabolizada por desmetilación; se elimina fundamentalmente por la bilis, donde alcanza concentraciones superiores a las plasmáticas. Parcialmente puede reabsorberse en el intestino, eliminándose por las heces en gran proporción. Alrededor del 4,5% de una dosis oral y el 15% de una dosis parenteral se eliminan por la orina en forma activa. La $t_{1/2}$ de eliminación de este antibiótico es de 1,5 h en condiciones normales. En pacientes anúricos, puede prolongarse hasta 5 h, pero, aunque habitualmente no se recomienda modificar las dosis en la insuficiencia renal, algunos autores aconsejan aumentar el intervalo entre dosis. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal disminuyen la concentración plasmática de la eritromicina. Es destacable el incremento en la $t_{1/2}$ de eliminación de algunos compuestos: 3,5-7 h

para la claritromicina, aproximadamente 13 h para la roxitromicina, 40 h para la azitromicina y 30-44 h para la diritromicina.

La eliminación de la claritromicina se produce también por el metabolismo hepático, fundamentalmente (78%), y por excreción renal. Uno de sus metabolitos (14-hidroxi) conserva actividad antibacteriana. En el caso de la azitromicina, la mayor parte del fármaco absorbido se elimina por la bilis en forma de fármaco activo o como metabolitos bacteriológicamente inactivos; solo entre el 6 y el 15% se elimina en forma activa por la orina. Es escasa la importancia que tiene el metabolismo hepático en la eliminación de la azitromicina, ya que la excreción transintestinal es el principal mecanismo de eliminación; su eliminación es, fundamentalmente, por las heces, y una pequeña proporción por la orina.

La diritromicina es rápidamente transformada en el metabolito biológicamente activo, eritromicilamina, por hidrólisis no enzimática. Tras la administración oral de diritromicina, el 62-81% de la dosis se elimina por heces, fundamentalmente en forma de eritromicilamina, y escasamente por la orina.

Existe una formulación de azitromicina de liberación prolongada para vía oral que permite tratamientos con una sola dosis. Está formada por microesferas que contienen dihidrato de azitromicina en cantidad equivalente a 2 g de azitromicina. La liberación prolongada se produce por difusión del antibiótico a través de los poros existentes en las microesferas, alcanzando concentraciones intracelulares mayores que las obtenidas con la formulación de liberación rápida, aunque la $C_{\text{máx}}$ se alcanza más tarde ($t_{\text{máx}} = 5$ h). La azitromicina de liberación prolongada debe administrarse con el estómago vacío para lograr su completa absorción intestinal y se tolera bien. Su eficacia es comparable a la obtenida con otras alternativas terapéuticas utilizadas habitualmente en el tratamiento de las infecciones señaladas (levofloxacino, claritromicina, etc.), que requieren 7-10 días de tratamiento, lo que mejora considerablemente el cumplimiento terapéutico.

5. Reacciones adversas e interacciones

Tienen escasa toxicidad. Tras la administración de eritromicina puede aparecer dolor abdominal, a veces muy intenso, en ocasiones acompañado de náuseas, vómitos y/o diarrea. Estas alteraciones pueden producirse tanto tras la administración oral como parenteral.

Se han relacionado con un efecto activador de la eritromicina sobre el receptor de la motilina, péptido que inicia al peristaltismo intestinal, uniéndose a un receptor específico localizado en la membrana de neuronas entéricas, situadas en mayor proporción en el antro gástrico y cuyo número es decreciente a lo largo del intestino (v. cap. 43). Probablemente este mecanismo también puede estar relacionado con la estenosis hipertrófica pilórica, descrita en niños durante el tratamiento con eritromicina. El efecto activador del receptor de la motilina se ha visto con otros macrólidos con anillo lactónico de 14 átomos, pero no con la azitromicina, que posee un anillo de 15 átomos.

Por vía intravenosa, los macrólidos pueden producir tromboflebitis, cuya incidencia es menor si se administran en infusión lenta: al menos de 60 min para la eritromicina, recomendándose una infusión todavía más lenta (2-3 h) en el caso de la azitromicina. Pueden prolongar el intervalo QT en el ECG, por lo que deben evitarse en pacientes que presentan mayor riesgo de presentar arritmias. Esta acción es agravada por inhibidores de CYP3A4. Se han descrito arritmias ventriculares graves (*torsades de pointes*) en pacientes tratados con eritromicina, roxitromicina y claritromicina.

Pueden provocar reacciones alérgicas que cursan con erupción cutánea, fiebre y eosinofilia. Las sobreinfecciones son más frecuentes en los tractos gastrointestinal y vaginal, producidas por *Candida* o bacilos gramnegativos.

La eritromicina puede causar colestasis hepática, efecto que se describió con el estolato y que durante mucho tiempo se consideró

exclusivo de él. En la actualidad, sin embargo, se ha encontrado el mismo cuadro en pacientes que tomaron el antibiótico en forma de otros ésteres: es una reacción de hipersensibilidad.

Comienza a los 10 días aproximadamente de iniciar el tratamiento y cursa con dolor abdominal, náuseas y vómitos, seguidos por ictericia, fiebre, que puede estar acompañada de leucocitosis, eosinofilia y aumento de las transaminasas. El estudio anatomopatológico revela colestasis, infiltración periportal por neutrófilos, linfocitos y eosinófilos; en algún caso se ha detectado necrosis celular en el parénquima hepático. La hepatotoxicidad prácticamente no aparece en niños. La suspensión del tratamiento hace reversible el cuadro en días o algunas semanas, pero puede aparecer de nuevo rápidamente si se vuelve a administrar el antibiótico. Se han demostrado falsos positivos en los niveles de GOT cuando su determinación se realiza por procedimientos colorimétricos más que por técnicas enzimáticas, debido a la presencia en la sangre de alguna sustancia contenida en el estolato.

La eritromicina, especialmente en dosis altas o cuando se administra a personas de edad avanzada o con insuficiencia renal, tanto por vía oral como parenteral, puede producir sordera, que a veces va precedida de vértigo o acúfenos. El efecto es de rápida instauración y su desaparición igualmente rápida cuando se suspende el tratamiento. La toxicidad acústica también se ha descrito en pacientes tratados con azitromicina, aunque puede tardar varias semanas en aparecer y su duración es más prolongada (de hasta 11 semanas).

Aunque con los demás macrólidos pueden esperarse efectos adversos similares a los de la eritromicina, su tolerancia digestiva es, en general, mucho mejor. Tras la administración de azitromicina, se observa: diarrea (3,6%), náuseas (2,5%) y dolor abdominal (2,5%) entre los efectos adversos más frecuentes; también se han descrito cefalea, vértigo (1,3%) y aumento de las transaminasas (1,5%). La incidencia de efectos adversos es del 4-30% para claritromicina, habiéndose descrito tiempo de protrombina prolongado, hiperbilirrubinemia, hepatomegalia y aumento de enzimas hepáticas y, tras la administración de dosis elevadas, sordera reversible, que es más frecuente en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal.

Interacciones farmacológicas. Los macrólidos pueden producir interacciones con otros fármacos por reducir su metabolismo hepático por enzimas del citocromo P450 (v. cap. 10, tabla 10-1).

Aunque la capacidad potencial para producir interacciones es variable para los diferentes grupos de macrólidos (fig. 64-2), se ha demostrado que estos antibióticos inducen la síntesis enzimática en el sistema citocromo P450 a nivel microsómico y, como consecuencia, son transformados por desmetilación y oxidación, dando lugar a los correspondientes metabolitos que posteriormente forman complejos al unirse al hemo del citocromo P450. Este complejo carece de actividad metabólica, quedando reducida, por lo tanto, la biotransformación de aquellos fármacos cuyo metabolismo depende de la actividad de dicho sistema. Como puede verse en la figura 64-2, algunos macrólidos con anillo lactónico de 14 átomos de carbono que tienen un aminoazúcar con una amina terciaria (p. ej., troleandomicina, eritromicina y sus profármacos) forman nitrosoalcanos, reducen el metabolismo y pueden originar interacciones (grupo 1). Sin embargo, otros, entre los que se incluyen derivados semisintéticos (midecamicina, miocamicina, josamicina, fluritromicina, roxitromicina y claritromicina) producen interacciones con menor frecuencia (grupo 2). Se considera que la espiramicina, la azitromicina, la roquitamicina y la diritromicina no originan este tipo de interacciones (grupo 3).

Se han descrito interacciones relevantes con repercusión clínica importante cuando se administran macrólidos junto con derivados ergotamínicos, anticonceptivos orales, carbamezepina, teofilina, cafeína, lovastatina, algunas benzodiazepinas, disopiramina, warfarina, fenazona, metilprednisolona, alfentanilo, ciclosporina, digoxina, terfenadina, triazolam, midazolam y bromocriptina.

Entre los macrólidos del grupo 2 hay que señalar el aumento en las concentraciones plasmáticas de terfenadina y el consiguiente aumento en su cardiotoxicidad; también se ha descrito con este macrólido una reducción en el aclaramiento de teofilina y carbamazepina. Asociando midecamicina

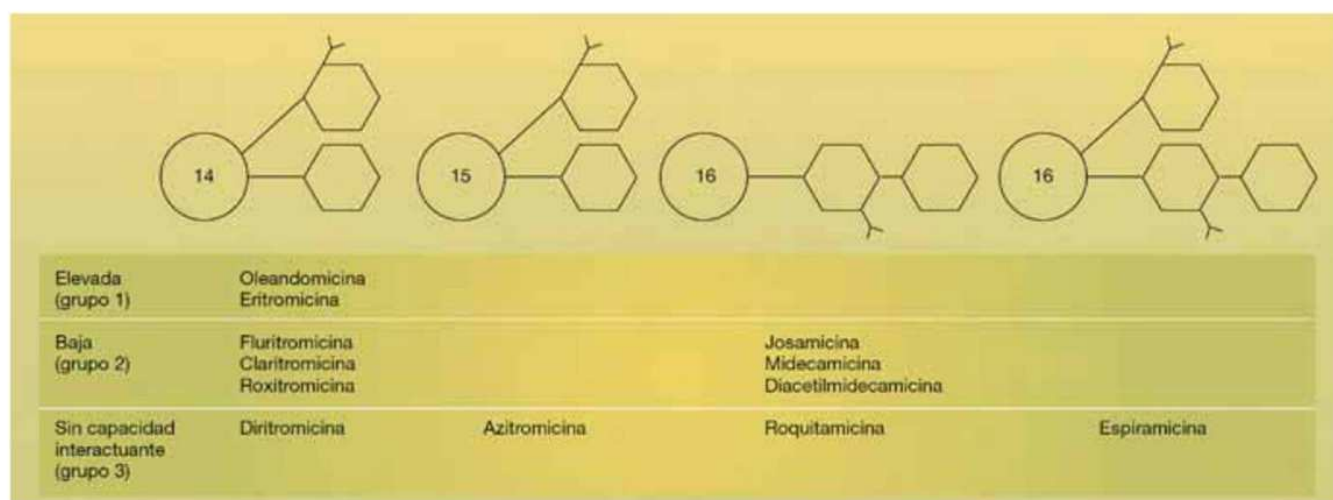


Figura 64-2 Capacidad interactuante de los diferentes grupos de macrólidos.

a ciclosporina, se ha comprobado también la existencia de interacción con el incremento en la toxicidad renal producida por el inmunodepresor cuyas concentraciones plasmáticas aumentan. Como consecuencia de este tipo de interacciones, por lo tanto, se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos cuyo metabolismo resulta inhibido y, por lo tanto, una mayor toxicidad.

En consecuencia, los macrólidos incluidos en el grupo 1 deben ser evitados en pacientes que requieran tratamiento simultáneo con otros fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450. También deben asociarse con precaución o asociarse, solo si es imprescindible, los macrólidos del grupo 2, vigilando la posibilidad de interacción y, si es necesario, reduciendo la dosis del fármaco cuyo metabolismo puede ser inhibido. Por último, es importante señalar que la posibilidad de interacciones es muy baja si se utilizan los macrólidos del grupo 3.

6. Aplicaciones terapéuticas

Los macrólidos son antibióticos de primera elección en un escaso número de infecciones; sin embargo, son numerosas sus indicaciones como alternativa a las penicilinas, especialmente en pacientes alérgicos a ellas.

Son de primera elección en neumonía por *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*, tosferina, difteria y gastroenteritis por *Campylobacter jejuni*. Se utilizan como alternativa a las tetraciclinas en las infecciones por *Chlamydia trachomatis*, especialmente cuando las tetraciclinas están contraindicadas (niños menores de 8 años y embarazadas).

La eritromicina base, asociada a neomicina, administrada por vía oral, se utiliza como profilaxis en cirugía colorrectal, en la que disminuye de forma significativa el número de complicaciones sépticas. También son eficaces los macrólidos en el tratamiento de infecciones por *Moraxella catarrhalis*, *Eikenella corrodens* y *Listeria monocytogenes*.

De acuerdo con su espectro de actividad antibacteriana (v. tabla 64-1), presentan algunas diferencias que es necesario considerar al indicar su utilidad clínica: a) la eritromicina es la más eficaz, como alternativa a la penicilina en pacientes alérgicos a esta, en el tratamiento de las faringoamigdalitis estreptocócicas y en las infecciones por neumococo sensible a penicilina; b) en infecciones respiratorias por *H. influenzae*, la azitromicina es la más eficaz; c) la claritromicina es de elección en las infecciones por *Mycobacterium avium complex*, y es más activa sobre *Helicobacter pylori* en asociación

con omeprazol en el tratamiento de la úlcera péptica (v. cap. 44); d) en la otitis media, donde los microorganismos implicados con mayor frecuencia son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, constituyen una buena alternativa, pudiendo utilizarse azitromicina o claritromicina; e) estos dos macrólidos son también los más eficaces sobre *B. burgdorferi*, por lo que son válidos en la enfermedad de Lyme, y f) la espiramicina puede ser útil en la profilaxis de la meningitis meningocócica, puesto que alcanza concentraciones en saliva suficientes, constituyendo una alternativa a la rifampicina, la ceftriaxona o el ciprofloxacino. Sin embargo, hay que tener en cuenta que solo erradica la bacteria en el 85% de los casos, porcentaje que disminuye hasta el 59% a los 12 días de la administración del antibiótico; además, la espiramicina debe tomarse a intervalos de 6 h durante 5 días, lo que produce una elevada tasa de incumplimiento terapéutico.

En conclusión, los macrólidos son un grupo de antibióticos cuyo uso en clínica ha aumentado notablemente en los últimos años, debido, fundamentalmente, a la aparición de derivados con mejor tolerancia y mayor espectro de actividad antibacteriana que la eritromicina. Sin embargo, hay que tener en cuenta que: a) son el tratamiento de primera elección en muchas infecciones, especialmente por gérmenes grampositivos, en pacientes alérgicos a penicilina, y b) muestran actividad sobre un número importante de bacterias poco sensibles a otros antibióticos. Ambas características aconsejan un uso moderado para evitar la selección de cepas bacterianas resistentes. Las dosis habituales para los macrólidos se indican en la tabla 64-3.

En cuanto a la actividad procinética de algunos macrólidos en el tubo digestivo (v. cap. 43, apartado II, C.)

II. Cetólidos

A pesar de su semejanza estructural con los macrólidos, estos antibióticos se consideran como un nuevo grupo por su actividad sobre bacterias como el neumococo, extraordinariamente frecuentes, cuyo índice de resistencia para los antibióticos de primera elección se ha incrementado en los últimos años. En España está disponible la telitromicina; hay otros derivados en estudio (cetromicina).

Derivan de la eritromicina A (fig. 64-3). Conservan en su estructura el anillo lactónico de 14 átomos y el azúcar D-desosamina unido en posición 5. Las diferencias más importantes, que condicionan su actividad antibacteriana y las características farmacocinéticas, son

Tabla 64-3 Macrólidos. Dosificación

Antibiótico	Adultos		Niños		Recién nacidos	
	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral	<1 semana	>1 semana
Eritromicina	250-500 mg/6 h	500-1.000 mg/6 h	30-50 mg/kg/día	15-50 mg/kg/día	20 mg/kg/día (en 2 dosis)	40 mg/kg/día (en 4 dosis)
Diacetilmidecamicina	600 mg/8 h	—	35-50 mg/kg/día (en 2,3 dosis)	—	—	—
Josamicina	500-1.000 mg/6-12 h	—	50 mg/kg/día (en 2 dosis)	—	—	—
Roxitromicina	150-300 mg/12-24 h	—	2,5-5 mg/kg/12 h	—	—	—
Claritromicina	500 mg/12 h	—	7,5 mg/kg/12 h	—	—	—
Azitromicina	500 mg (día 1) y 250 mg/24 h (días 2-5)	500 mg/24 h i.v.	10-12 mg/kg (día 1) y 1-5 mg/kg/24 h (días 2-5)	—	—	—
Diritromicina	500 mg/24 h	500 mg/24 h	—	—	—	—

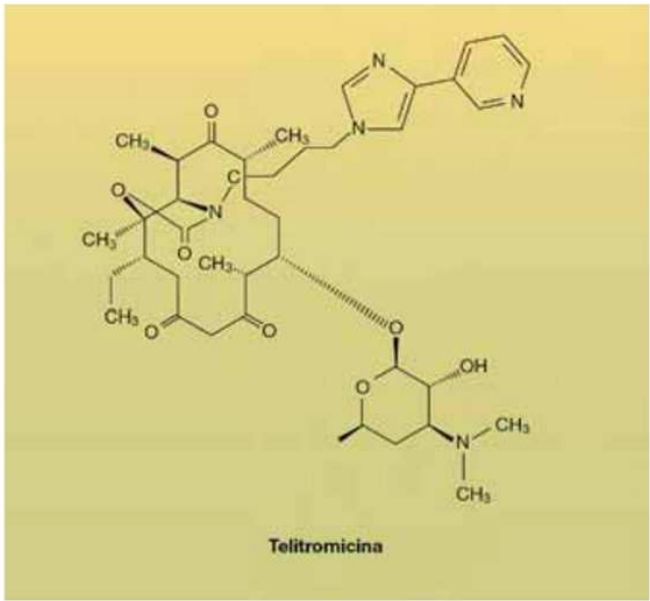


Figura 64-3 Estructura de cetólidos.

la desaparición del azúcar neutro L-cladinoso de la posición 3 y la subsiguiente oxidación del 3-hidroxilo a un grupo cetónico funcional

1. Mecanismo de acción y actividad antibacteriana

Su mecanismo de acción es similar al de los macrólidos: inhiben la síntesis de proteínas por unirse a la subunidad ribosómica 50S en un sitio muy próximo a la peptidiltransferasa, si bien se unen al ribosoma con mayor afinidad. Además, presentan un efecto inhibitorio sobre la formación de la subunidad ribosómica 50S; se ve también alterada, a concentraciones elevadas, la formación de la subunidad 30S. La actividad antibacteriana se mantiene en estreptococos resistentes a los macrólidos. Se ha comprobado que mutantes de *S. pneumoniae* resistentes a macrólidos, con anillo de 14, 15 y 16

átomos, y a penicilina conservan sensibilidad a la telitromicina, lo que la hace muy útil en el tratamiento de infecciones por esta especie bacteriana, siendo esta su principal indicación terapéutica. Son también sensibles *S. pyogenes* resistente a eritromicina, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*, *C. pneumoniae*, *U. urealyticum*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium* y *Listeria monocytogenes*. El efecto de los cetólidos, a diferencia del de los macrólidos, parece ser dependiente de la concentración, y se ha descrito un efecto postantibiótico variable: 8,9 h para *S. pyogenes*, 9,7 h para *S. pneumoniae* (susceptible a macrólido), más de 1,7 h para *S. pneumoniae* resistentes a macrólidos, y entre 2 y 5 h para las restantes especies bacterianas.

2. Características farmacocinéticas

La telitromicina se absorbe muy bien por vía oral, con una biodisponibilidad de aproximadamente un 60%. La absorción es rápida, alcanza la C_{max} en 60 min y se ve modificada por los alimentos. Por su carácter lipofílico, se distribuye muy bien en los tejidos y alcanza elevadas concentraciones intracelulares, en especial en macrófagos y polimorfonucleares, de relevancia en infecciones por microorganismos intracelulares. Los macrólidos inhiben la penetración intracelular de los cetólidos, lo que sugiere mecanismos comunes de transporte.

En el plasma, el antibiótico se une a proteínas en un 70%. Aproximadamente el 70% de una dosis de telitromicina es metabolizada en el hígado por CYP3A4 y otras enzimas no-CYP; se han identificado cuatro metabolitos. Su t_{1/2} de eliminación es de 7 h. El 12,7% se elimina sin modificar por la orina y un 7%, también en forma activa, se elimina por las heces. En presencia de insuficiencia renal grave, debe reducirse la dosis un 50%, hecho especialmente importante en pacientes con afectación hepática coexistente.

3. Reacciones adversas e interacciones

Como los macrólidos, la telitromicina fue considerada inicialmente de escasa toxicidad. Se han descrito trastornos digestivos: diarrea,

náuseas y vómitos. Con menor frecuencia (0,4%) se han observado reacciones alérgicas, alteraciones hepáticas, colitis pseudomembranosa, eritema multiforme y visión borrosa. Hasta este momento no se han observado los trastornos auditivos ni cardiovasculares descritos para los macrólidos. Sin embargo, las agencias de medicamentos han advertido de que el uso de este antibiótico está asociado a un mayor riesgo de los siguientes efectos adversos graves: empeoramiento de la miastenia *gravis*, pérdida transitoria de conciencia y alteraciones temporales de la visión, lo que obliga a limitar el uso de tetramicina, evitándola en pacientes con miastenia. Además, en 2006 se publicaron los tres primeros casos de hepatotoxicidad grave asociada (hepatitis aguda y fallo hepático que requirió trasplante en un caso y produjo la muerte en otro). Estos graves efectos adversos limitan el uso de tetramicina tras una valoración profunda del balance beneficio-riesgo.

Por su similitud con los macrólidos, se deben considerar las mismas interacciones farmacocinéticas.

4. Aplicaciones terapéuticas

La principal indicación es el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (neumocócica) resistente a penicilina y macrólidos. En toda la Unión Europea se ha restringido su uso en el tratamiento de otras infecciones respiratorias (amigdalitis, bronquitis y sinusitis), en las que solo podrá administrarse cuando sean producidas por bacterias resistentes a macrólidos o β -lactámicos y para pacientes que no puedan ser tratados con estos antibióticos. La dosis es de 800 mg/24 h. Su uso está contraindicado en la miastenia *gravis*.

III. Tetraciclinas

1. Origen y características químicas

Las tetraciclinas forman una de las familias de antibióticos más antiguas. La primera de ellas, la **clortetraciclina**, fue obtenida en 1948 a partir de *Streptomyces aureofaciens* y, por ello, recibió el nombre de aureomicina. La estructura química de estos antibióticos es tetracíclica, siendo su núcleo central el octahidronaftaceno (fig. 64-4). Las **glicilciclina** (tigeciclina) son una nueva subfamilia de este grupo. Las principales diferencias entre tetraciclinas son farmacocinéticas y, por ello, suelen clasificarse atendiendo a la duración de su acción farmacológica (v. apartado III, 4).

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Penetran en el citoplasma bacteriano mediante difusión pasiva a través de poros de la pared bacteriana y, posteriormente, por mecanismos de transporte activo asociado a algún transportador. Inhiben la síntesis de las proteínas bacterianas por fijarse a la subunidad ribosómica 30S. Bloquean la fijación del aminoacil ARNt al sitio aceptor del complejo ARNm-ribosoma y, en consecuencia, la adición de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento (v. fig. 62-2). Además de este mecanismo básico, las tetraciclinas pueden quelar el magnesio necesario para que se produzca la unión ribosómica e inhibir algunos sistemas enzimáticos bacterianos, entre otros los implicados en la fosforilación oxidativa. Mediante este mecanismo de acción, las tetraciclinas producen un efecto bacteriostático, aunque, en ocasiones, si las bacterias son muy sensibles y la concentración alcanzada es elevada, pueden provocar su destrucción.

La **resistencia** a las tetraciclinas va asociada a una reducción en la capacidad de acumular el antibiótico como consecuencia de las

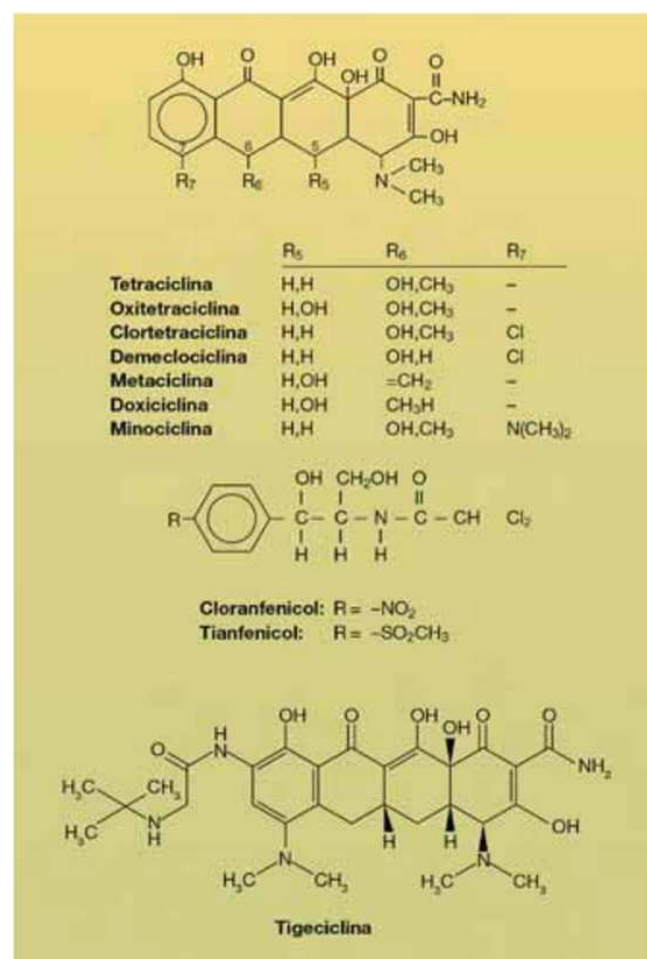


Figura 64-4 Estructura de las tetraciclinas y el cloranfenicol.

alteraciones producidas en los mecanismos de transporte. En la mayor parte de las bacterias grampositivas y gramnegativas, la resistencia es mediada por plásmidos, aunque algunas cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas en clínica son resistentes por mutación. La resistencia mediada por plásmidos es inducible, es decir, el nivel de resistencia aumenta en presencia de concentraciones subinhibidoras del antibiótico.

Este mecanismo de resistencia ha sido bien estudiado en *E. coli*, donde se ha comprobado que la menor acumulación intracelular de tetraciclina es el resultado de una disminución en la penetración del antibiótico, por mutación y/o disminución en las porinas. Además, por efecto de las bombas de salida (proteínas asociadas a la membrana), es expulsado el antibiótico al exterior de la bacteria; este mecanismo provoca las resistencias a las tetraciclinas más antiguas, pero no a la doxiciclina y la minociclina. En el caso de la tigeciclina, la resistencia de *Acinetobacter baumannii* puede deberse a la expresión de bombas de salida que aparecen durante el tratamiento. Mecanismos similares se han descrito también para *E. coli*, *Klebsiella* o *Morganella*.

Se han descrito otros sistemas de resistencia, como la síntesis de enzimas inactivadoras. La resistencia puede ser cruzada entre los diferentes fármacos de esta familia, si bien la doxiciclina y la minociclina pueden continuar siendo activas, dado que, al ser más lipófilas, pueden penetrar en el interior del citoplasma bacteriano sin necesidad de sistema de transporte.

No se ha descrito resistencia a tetraciclinas en patógenos intracelulares (*Chlamydia* y *Rickettsia*).

3. Actividad antiinfecciosa

Inicialmente, el espectro antibacteriano se consideró muy amplio; no obstante, la presión prescriptora realizada durante las décadas de los cincuenta y los sesenta del siglo xx redujo notablemente la actividad de esta familia, hasta el punto de que hoy en día no existe prácticamente especie bacteriana que presente sensibilidad en todas sus cepas.

En la [tabla 64-4](#) se exponen las CMI de las tetraciclinas más utilizadas y las especies bacterianas incluíbles en el espectro de estos antibióticos. Además, las tetraciclinas en concentraciones elevadas tienen actividad frente a los protozoos *Balantidium coli*, *Entamoeba histolytica*, *Dientamoeba fragilis* y *Plasmodium falciparum* (algunas cepas).

4. Características farmacocinéticas

Existen importantes diferencias entre los distintos derivados. De hecho, la duración de la acción farmacológica, expresada por la $t_{1/2}$ de eliminación, permite establecer tres grupos de fármacos ([tabla 64-5](#)).

La absorción de las tetraciclinas se realiza en las primeras porciones del intestino delgado (30-70%), con la excepción de las tetraciclinas de acción prolongada, que se absorben en gran cantidad (90%); alcanzan la $C_{máx}$ entre 1 y 3 h después de la administración. La $C_{máx}$ obtenida tras la ingesta de 500 mg de tetraciclina es de 4 mg/L, mientras que con 200 mg de doxiciclina o minociclina se alcanzan 2-3 mg/L.

La absorción de las tetraciclinas puede reducirse si se administran junto con alimentos u otras sustancias que contengan cationes divalentes o trivalentes: calcio, magnesio, manganeso, aluminio, cinc o hierro. El efecto quelante de estos cationes altera la estructura química del antibiótico, reduciéndose la absorción hasta niveles mínimos. Esta interacción parece afectar con menor intensidad a las tetraciclinas de acción prolongada.

Aun cuando algunas tetraciclinas circulan en plasma unidas a proteínas en gran proporción, todas tienen un V_d muy elevado, superior al agua del organismo. La facilidad con que estos antibióticos difunden a la mayoría de los tejidos está relacionada con su liposolubilidad. La minociclina y la doxiciclina son las más lipófilas a pH fisiológico, lo que explica la mayor concentración que alcanzan en saliva, que es suficiente para eliminar el meningococo en personas portadoras.

Tabla 64-4 Actividad antibacteriana in vitro de las tetraciclinas			
	Tetraciclina	Doxiciclina	Minociclina
Grampositivas			
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	S ^a	S ^a	S
<i>Streptococcus pyogenes</i>	S ^a	S ^a	S
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S	S	S
<i>Streptococcus viridans</i> spp.	S ^a	S ^a	S
<i>Enterococcus faecalis</i>	R	R	R
<i>Listeria monocytogenes</i>	S	S	S
Gramnegativas			
<i>Klebsiella</i> spp.	S	S ^a	S ^a
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ^a	S	S ^a
<i>Haemophilus influenzae</i>	S	S	S
<i>Pseudomonas pseudomallei</i>	S	—	—
<i>Shigella</i>	S ^a	S ^a	S ^a
<i>Neisseria meningitidis</i>	S	S	S
<i>Campylobacter jejuni</i>	S	S	S
<i>Legionella</i> sp.	S	S	S
<i>Brucella</i>	S	S	S
Mycoplasmas y clamidias			
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	S	S	S
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	S	S	S
<i>Chlamydia</i>	S	S	S
R: resistente; S: normalmente sensible.			
^a : sensibilidad variable.			

Tabla 64-5 Características farmacocinéticas de las tetraciclinas

	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas (%)	Aclaramiento renal (mL/min/1,73 m ²)	Semivida (h)	V _d (L)	Recuperación urinaria (%)
De acción corta						
Clortetraciclina	30	47	32	6	100	18
Oxitetraciclina	58	35	99	9	128	70
Tetraciclina	77	65	74	8	108	60
De acción intermedia						
Demeclociclina	66	91	35	12	121	39
Metaciclina	58	90	31	14	79	60
De acción larga						
Doxiciclina	93	93	20	18	50	42
Minociclina	95	76	9	16	60	6

Las tetraciclinas pasan la placenta, alcanzando concentraciones en líquido amniótico y plasma umbilical del 10-60% de la concentración plasmática. Se concentran en el tejido óseo y dental del feto, por lo que no deben administrarse a embarazadas. En el líquido cefalorraquídeo alcanzan concentraciones del 5-25% de la plasmática, incluso sin inflamación meníngea.

Se excretan por la orina, bilis, lágrimas, saliva y leche materna, principalmente en forma activa. La vía de eliminación es la renal, a través de la filtración glomerular, aunque en el caso de las tetraciclinas de larga duración la vía más importante es la excreción biliar, tras sufrir circulación enterohepática. La minociclina y la doxiciclina son metabolizadas en el hígado, probablemente por conjugación con ácido glucurónico. La proporción de fármaco metabolizado puede ser del 50%.

La insuficiencia renal afecta de forma diferente a las tetraciclinas; mientras que la doxiciclina y la minociclina no sufren modificación alguna de su aclaramiento, las restantes experimentan una reducción de este que justifica la necesidad de realizar un ajuste posológico. Las tetraciclinas son mal hemodializadas, especialmente las de mayor porcentaje de unión a proteínas, y no pueden ser eliminadas por diálisis peritoneal.

5. Reacciones adversas e interacciones

Las reacciones adversas pueden ser frecuentes y graves. La mayor parte de ellas puede relacionarse con su mecanismo de acción y efectos farmacológicos (superinfección) o con su capacidad para fijarse a determinados tejidos (huesos, dientes, hígado y riñón). La administración por vía intramuscular resulta muy dolorosa y por vía intravenosa puede producir tromboflebitis.

Aparato digestivo. Las más frecuentes son náuseas, vómitos y ardor epigástrico, que afecta hasta al 15% de los pacientes tratados. Es relativamente frecuente la aparición de alteraciones en las mucosas oral y faríngea.

Se han descrito ulceraciones esofágicas en relación con la disolución y dispersión en el esófago de la forma farmacéutica oral, por lo que debe recomendarse la ingesta del medicamento con abundante cantidad de agua. Son frecuentes las diarreas producidas por superinfección por *Staphylococcus*, *Enterococcus*, levaduras e incluso casos aislados de colitis pseudomembranosa.

De forma excepcional, las tetraciclinas producen una degeneración grasa del hígado de comienzo y evolución súbitos, que puede ocasionar

la muerte del paciente. Es característico que esta entidad se presente en mujeres embarazadas y niños, aunque también se ha descrito en adultos. Sus manifestaciones clínicas son: náuseas, vómitos, fiebre, ictericia, elevación de la urea y acidosis con evolución hacia la insuficiencia hepática grave. Con gran frecuencia se asocia a pancreatitis aguda. Al parecer, esta reacción adversa puede relacionarse con concentraciones elevadas de los fármacos.

Riñón y medio interno. Las tetraciclinas pueden inhibir la transformación de aminoácidos en proteínas, produciendo un equilibrio nitrogenado negativo, es decir, un efecto antianabólico. Este hecho puede provocar un incremento del nitrógeno ureico y, por ello, de las concentraciones plasmáticas de urea y de nitrógeno ureico en sangre (BUN).

En pacientes con insuficiencia renal, esta situación es especialmente peligrosa, puesto que pueden desarrollarse síntomas de uremia o agravarse los existentes. La demeclociclina puede ocasionar un síndrome de diabetes insípida nefrogénica; por ello, se ha utilizado para el tratamiento de pacientes con secreción inadecuada de hormona antidiurética.

El tratamiento con tetraciclinas con fecha de caducidad cumplida puede provocar un síndrome de Lignac-De Toni-Fanconi, ocasionado probablemente por algunos productos tóxicos presentes tras la degradación del fármaco, como epitetraciclina y anhidrotetraciclina. Este síndrome se caracteriza por poliuria, polidipsia, glucosuria, aminoaciduria, hiperfosfatemia, hipercalcemia, hipopotasemia y acidosis.

Huesos y dientes. Las tetraciclinas, por su acción quelante con el calcio, se depositan en dientes y huesos, especialmente en fase de desarrollo. Pueden interferir en la osteogénesis. Los depósitos de estos fármacos en el diente parece que son irreversibles, mientras que los presentes en el hueso pueden desaparecer a medida que progresa la remodelación de este tejido. Las consecuencias prácticas son relevantes, al producir manchas en los dientes de color amarillo o marrón si se administran durante el embarazo, especialmente a partir del tercer mes y hasta el momento en que se produce la calcificación completa de los dientes en el niño, es decir, 7 u 8 años. La oxitetraciclina puede producir menor efecto.

Piel y mucosas. La fotosensibilización es un fenómeno muy frecuente y, aunque su intensidad suele ser leve (eritema y edema), en ocasiones cursa con urticaria, pápulas, exfoliación, reacción liquenoide, etc.

Todas las tetraciclinas pueden producir este efecto, aunque la implicada con mayor frecuencia es la demeclociclina; con doxiciclina y minociclina son

excepcionales. Dentro de este contexto se han descrito asimismo onicólisis y decoloración ungueal, que suele presentarse algunos días después de la exposición solar y siempre precedida de las lesiones cutáneas. Como efectos adversos cutáneos han de incluirse también los propios de las manifestaciones alérgicas aunque son poco frecuentes,

Otros efectos. La minociclina puede provocar, habitualmente 48 h después del inicio del tratamiento, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, irritabilidad, ataxia y mareos. Este cuadro, que corresponde al de un vértigo, cede rápidamente al suspender el tratamiento. Además, puede producir un síndrome de hipertensión intracraneal benigna, especialmente en niños, también denominado pseudotumor cerebral. Las manifestaciones clínicas son cefalea, vómitos, mareos, acúfenos y visión borrosa y/o doble. Pueden objetivarse edema papilar, signos de congestión venosa, exudados e incluso hemorragia retiniana. Este síndrome desaparece rápidamente al suspender el tratamiento, aunque pueden transcurrir varias semanas hasta su completa recuperación. Se han descrito también: empeoramiento sintomático de pacientes con miastenia grave, anemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica y síndrome de lupus eritematoso.

Interacciones. Las tetraciclinas pueden estar implicadas en gran número de interacciones. Por su mecanismo de acción pueden antagonizar el efecto de los antibióticos bactericidas, especialmente β -lactámicos. La absorción oral de las tetraciclinas puede disminuir de forma significativa si se administran con las comidas. Forman complejos con cationes di- o trivalentes, por lo que la absorción de las tetraciclinas puede estar reducida claramente si se administran junto con sales de aluminio, calcio o magnesio en fármacos antiácidos. Los anti- H_2 también pueden reducir la absorción oral de estos antibióticos, aunque el significado clínico de esta interacción no parece que sea muy importante. Algunos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína y barbitúricos) pueden reducir a la mitad la $t_{1/2}$ de eliminación de la doxiciclina por aumentar el metabolismo hepático del antibiótico, fenómeno que también se produce si la doxiciclina se toma junto con etanol, especialmente cuando la ingestión de esta es crónica. El anestésico metoxiflurano aumenta el riesgo de nefrotoxicidad si se asocia a tetraciclinas. Las tetraciclinas reducen el efecto de los anticonceptivos y potencian el de los anticoagulantes orales.

6. Aplicaciones terapéuticas

Las múltiples indicaciones de hace unos años han ido reduciéndose al aparecer otros antibacterianos más eficaces y mejor tolerados. No obstante, en algunas enfermedades infecciosas son consideradas de elección (tabla 64-6). Para infecciones por protozoos, véase el capítulo 70.

No deben utilizarse durante el embarazo ni en niños; asimismo, deben emplearse con gran precaución cuando exista insuficiencia renal, situación en la que debe considerarse la elección de la doxiciclina por ser el único fármaco de esta familia que no requiere modificación de la posología.

Dosificación general. La tetraciclina, la oxitetraciclina y la clortetraciclina se administran por vía oral en adultos en dosis de 1-2 g/día, según la gravedad de la infección, en tomas de 250-500 mg cada 6 h; por vía intravenosa, la dosis es de 250-500 mg cada 12 h. En niños mayores de 8 años, la dosis oral es de 25-50 mg/kg/día en cuatro tomas; la dosis por vía intravenosa es de 10-20 mg/kg/día en dos dosis. La demeclociclina y la metaciclina se administran por vía oral en adultos en dosis de 600 mg/día, en 2-4 tomas, y en niños 6-12 mg/kg/día en 2-4 tomas. La doxiciclina por vía oral se administra en dosis de 100 mg cada 12 h el primer día, y 100 mg una o dos veces al día en días sucesivos según la gravedad de la infección. En niños mayores de 8 años y peso inferior a 45 kg, la unidad de dosis es de

Tabla 64-6 Indicaciones terapéuticas de las tetraciclinas

Primera elección

Enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*)
Fiebre recurrente (*Borrelia recurrentis*)
Brucelosis (asociada a gentamicina en pacientes graves)
Granuloma inguinal (*Calymmatobacterium granulomatis*)
Infecciones por *Chlamydia*
Helicobacter pylori (más metronidazol y subsalicilato de bismuto)
Enfermedad inflamatoria pélvica aguda (asociada a otros antibióticos)
Infección por *Rickettsia*
Uretritis inespecífica
Síndrome uretral agudo
Cólera (*Vibrio cholerae*)
Infección por *Vibrio parahaemolyticus* y *V. vulnificus*

Alternativa terapéutica

Acné intenso	<i>Nocardia</i>
Actinomicosis	<i>Pasteurella multocida</i>
Anthrax	<i>Pseudomonas pseudomallei</i>
<i>Campylobacter fetus</i>	<i>Treponema pallidum</i>
<i>Clostridium tetani</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Yersina pestis</i>
Tularemia	<i>Xanthomonas</i>
Leptospira	<i>Mycobacterium marinum</i>

Profilaxis

Meningitis meningocócica (minociclina)
Cirugía intestinal

2,2 mg/kg, con la misma secuencia que en adultos. Por vía intravenosa, 200 mg el primer día en infusión de 0,5 mg/mL, y 100-200 mg en días sucesivos. La minociclina por vía oral en adultos se administra en dosis de 200 mg el primer día, seguidos de 100 mg cada 12 h o 50 mg cada 6 h en días sucesivos. La unidad en niños es de 2 mg/kg. Por vía intravenosa, la dosis es idéntica a la oral.

7. Glicilciclinas

La tigeiclina es el primer antibiótico autorizado del grupo de las glicilciclinas, derivadas de las tetraciclinas, con las que presentan diferencias farmacocinéticas notables, así como en su actividad antibacteriana.

Debido a su escasa biodisponibilidad oral, la tigeiclina tiene que administrarse por vía intravenosa. La distribución es buena, alcanzando concentraciones suficientes en la mayoría de los tejidos. El 60% de la dosis administrada se elimina por las heces, vía excreción biliar, y un 30% aproximadamente por la orina. Tanto en bilis como en orina el fármaco se encuentra fundamentalmente en forma activa, aunque también se han podido demostrar algunos metabolitos, de los cuales uno de los más importantes es la N-acetil-9-aminominociclina. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 40 h.

Actúa sobre un amplio espectro de bacterias aerobias y anaerobias, entre las que se incluyen *Staphylococcus aureus* resistentes a

metilina, estafilococos coagulasa-negativos, *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina, *Enterococcus faecalis* y *faecium*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Además, son sensibles algunas enterobacterias (incluidas cepas de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de β -lactamasas de espectro extendido) y, entre los anaerobios, *Bacteroides fragilis* y *Clostridium difficile*.

Está autorizado su uso en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, y en infecciones intraabdominales complicadas. La dosis recomendada (100 mg inicial, seguida de 50 mg/12 h) debe reducirse en la insuficiencia hepática grave. No se requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal.

Entre los efectos adversos tienen especial importancia los trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y, excepcionalmente, pancreatitis). También puede producir flebitis, aumento de amilasa, transaminasas y bilirrubina, exantema cutáneo y prurito.

Datos recientes señalan un aumento de mortalidad en pacientes tratados con este antibiótico. Aunque no pueden descartarse otros factores aún no determinados, esto podría deberse al efecto bacteriostático del antibiótico, que, en las dosis recomendadas, alcanza concentraciones plasmáticas que pueden ser insuficientes en infecciones graves. Las agencias reguladoras (EMA, AEMPS) insisten en restringir la utilización de tigeclina a las indicaciones autorizadas y cuando no existan otras alternativas terapéuticas.

Durante el tratamiento con tigeclina, puede prolongarse el tiempo de tromboplastina parcial activado y el tiempo de protrombina, habiéndose descrito un aumento del 20-40% del efecto anticoagulante de la warfarina, lo que constituye la única interacción con importancia clínica descrita.

IV. Fenicoles

1. Origen y características químicas

Bajo esta denominación se incluyen dos fármacos, el **cloranfenicol** (actualmente solo comercializado en España para administración tópica) y el **tianfenicol** (no comercializado en España) derivados del ácido dicloroacético. El cloranfenicol posee un grupo nitro en posición *para* del anillo bencénico; este grupo es sustituido por otro sulfometil en el tianfenicol (v. fig. 64-4). Se aisló en 1947 de una cepa de *Streptomyces venezuelae*, aunque en la actualidad se obtiene por síntesis química.

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Se fijan a la subunidad 50S del ribosoma tras penetrar por difusión facilitada en el citoplasma bacteriano. La unión al ribosoma impide la fijación del aminoacil-ARNt, por lo que se detiene la síntesis proteica. El cloranfenicol podría inhibir también la síntesis proteica en células eucariotas, lo que justificaría, en gran medida, algunos aspectos de su toxicidad. La consecuencia para la bacteria sensible es la inhibición de su multiplicación, por lo que el efecto es bacteriostático (v. fig. 62-2).

El mecanismo de resistencia bacteriana más importante es la elaboración de enzimas inactivantes: acetil transferasas capaces de acetilar el cloranfenicol utilizando como fuente la acetilcoenzima A y transformarlo en derivados inactivos. Este mecanismo de resistencia es extracromosómico y está mediado por plásmidos constitutivos, en el caso de algunos bacilos gramnegativos, e inducibles, en el de cocos grampositivos. Existe también resistencia cromosómica por impermeabilidad de la bacteria al antibiótico.

3. Actividad antiinfecciosa

Son antibióticos de amplio espectro, en el que destaca la sensibilidad de *Haemophilus influenzae*, *Salmonella*, *Shigella*, *Brucella*, *Rickettsias*, *Streptococcus spp.*, *N. meningitidis* y *gonorrhoeae*, y la totalidad de bacterias anaerobias, frente a los que estos antibióticos pueden ser los de mayor actividad (tabla 64-7).

4. Características farmacocinéticas

Tienen una excelente absorción oral alcanzándose concentraciones similares a la administración intravenosa. La difusión es muy buena, alcanzando concentraciones activas en casi todos los órganos y líquidos corporales, incluidos el LCR (el 60-80% de la concentración plasmática sin relación con la inflamación meníngea), el humor acuoso, el tejido prostático, la sangre fetal, etc.

La conjugación con proteínas plasmáticas es superior en el caso de cloranfenicol (45-60%) respecto al tianfenicol (5-10%). La mayor diferencia entre ambos fármacos radica en el sistema que el organismo utiliza para su eliminación: el tianfenicol es excretado en su mayor parte en forma activa por el riñón a través de filtración

Tabla 64-7 Actividad antibacteriana *in vitro* del cloranfenicol

Microorganismo	CMI ($\mu\text{g/mL}$)
Grampositivas	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	S
<i>Streptococcus viridans</i>	S
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S
<i>Enterococcus</i>	R
<i>Staphylococcus aureus</i>	S ^a
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	R
<i>Listeria</i>	S
Gramnegativas	
<i>Haemophilus influenzae</i>	S
<i>Escherichia coli</i>	S ^a
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	S
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S
<i>Neisseria meningitidis</i>	S
<i>Salmonella spp.</i>	S
Anaerobias	
<i>Bacteroides fragilis</i>	S
<i>Clostridium perfringens</i>	S
<i>Peptococcus</i>	S
<i>Peptostreptococcus</i>	S

R: resistente; S: normalmente sensible.

^aSensibilidad variable.

glomerular, mientras que el cloranfenicol solo se elimina en forma activa por esta vía en escasa cantidad (el 10% de la dosis). El cloranfenicol se metaboliza en el hígado, fundamentalmente por conjugación con ácido glucurónico. Los metabolitos, que carecen de actividad antibacteriana, son eliminados en parte por la bilis, sufriendo circulación enterohepática que justifica su escasa eliminación por las heces. La $t_{1/2}$ de ambos fármacos es de unas 4 h en condiciones normales, sufriendo, en el caso del cloranfenicol, un notable incremento en pacientes con insuficiencia hepática funcional (neonatos) y orgánica (cirrosis). La insuficiencia renal no modifica sustancialmente la $t_{1/2}$ del cloranfenicol, aunque ocasiona la acumulación de sus metabolitos, que pueden resultar tóxicos.

5. Reacciones adversas e interacciones

Su elevada toxicidad de carácter imprevisible y la aparición de numerosos derivados con actividad sobre las bacterias sensibles a cloranfenicol han conducido a la práctica desaparición de este antibiótico en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

La toxicidad más importante del cloranfenicol ocurre en la médula ósea. Se han descrito dos tipos de efectos:

- Depresión de la médula ósea dependiente de la dosis, que se manifiesta por reticulocitopenia, anemia, leucopenia o trombopenia, produciéndose un aumento en la concentración sérica de hierro y una disminución de la incorporación de hierro radiactivo a los hematíes, lo que indica una reducción en la síntesis de hemoglobina. Este tipo de toxicidad es extraordinariamente frecuente, aparece durante el tratamiento, es dependiente de la dosis y reversible al suspender la administración del antibiótico. Se produce con mayor probabilidad con dosis de cloranfenicol superiores a 4 g/día o en pacientes en que se alcanzan concentraciones plasmáticas mayores de 25 mg/L.
- El segundo tipo de toxicidad medular es una respuesta idiosincrásica que con frecuencia se manifiesta en forma de aplasia medular que puede ser mortal. Estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos reflejan un caso de anemia aplásica por cada 25.000-40.000 pacientes tratados. La depresión de la médula ósea puede ocurrir semanas o meses después de haber finalizado el tratamiento o durante la administración del antibiótico, sin que exista relación con la dosis administrada. Aunque el mecanismo responsable de la anemia aplásica no se conoce con exactitud, parece que es distinto del que produce el cuadro de depresión medular dependiente de la dosis. Se han descrito casos de leucemia en pacientes que habían presentado anemia aplásica tras la administración de cloranfenicol. Puesto que la patogenia de la toxicidad hematológica del cloranfenicol no se conoce perfectamente todavía, se recomienda realizar hemogramas semanalmente (dos por semana) y suspender el tratamiento si el recuento de leucocitos disminuye por debajo de 2.500/ μ L.

También se ha descrito afectación neurológica, que puede producirse tras la administración tópica o sistémica, como la neuropatía óptica con disminución de la agudeza visual, que suele relacionarse directamente con la dosis administrada, y neuritis periférica con cefalea, oftalmoplejía y confusión mental.

El *síndrome gris* del recién nacido supuso una auténtica epidemia en la década de los sesenta del siglo *xx*, al estar muy extendido el uso de este antibiótico en prematuros. El cuadro clínico se caracteriza por cianosis, hipotensión, vómitos, distensión abdominal y shock con coloración gris azulada de la piel; cursa con una elevadísima tasa de fallecimiento. Su origen parece radicar en las concentraciones elevadas de cloranfenicol que presentan los neonatos,

tratados sin ajustar la posología, y que se deben a la reducción del metabolismo por déficit de glucuronil-transferasa. Esta toxicidad, junto con la disponibilidad de otros antibióticos, obligó a contraindicar el uso de este fármaco durante el último trimestre de embarazo, el parto y el primer mes de vida (v. *cap. 8*). Si existiese indicación exclusiva, no debería superar la dosis diaria de 25 mg/kg.

Al igual que otros antibióticos, el cloranfenicol puede causar alteraciones digestivas: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, y también son posibles las sobreinfecciones micóticas y bacterianas. Los fenómenos alérgicos son infrecuentes. El cloranfenicol produce efectos inmunosupresores, celulares y humorales, cuya trascendencia práctica no se ha evaluado. El tianfenicol participa del patrón global de toxicidad, aunque la toxicidad sobre la médula ósea es, al parecer, menos frecuente y grave, habiéndose descrito al menos en una ocasión aplasia medular.

Interacciones. El cloranfenicol es capaz de inhibir la actividad del sistema microsómico hepático (citocromo P450); por ello, puede reducir el aclaramiento de diversos fármacos con riesgo de intoxicación si no se produce la consiguiente reducción posológica de tolbutamida, fenitoína, ciclofosfamida, anticoagulantes orales y ciclosporina A. El paracetamol puede reducir el metabolismo del cloranfenicol, mientras que los barbitúricos, la rifampicina y la fenitoína pueden incrementarlo.

6. Aplicaciones terapéuticas

Es difícil encontrar el lugar exacto que puede ocupar el cloranfenicol actualmente en la terapia antibacteriana, debido a su gravísima toxicidad hematológica, pero también resulta evidente que este antibiótico dispone de un perfil terapéutico muy interesante y una excelente capacidad de penetración tisular. Por ello, debe tenerse presente, como una alternativa valiosa, en determinadas enfermedades infecciosas.

- Meningitis bacteriana.* En las producidas por *H. influenzae* resistentes a ampicilina, aunque en el momento actual existen otros antibióticos eficaces con menor toxicidad (cefotaxima y ceftriaxona), el cloranfenicol continúa siendo una alternativa válida, especialmente en pacientes alérgicos a β -lactámicos. El mismo razonamiento cabe aplicar a otras meningitis bacterianas (*S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*), o a infecciones de otra localización (epiglotitis, neumonías, etc.) producidas por los mismos gérmenes.
- Absceso cerebral.* En terapia empírica constituye una alternativa válida, asociado con una penicilina o no.
- Infecciones por anaerobios.* El cloranfenicol es uno de los antibióticos más activos sobre bacterias anaerobias, incluido *Bacteroides fragilis*, por lo que en este tipo de infecciones debe ser considerado junto con los restantes antibióticos eficaces: clindamicina, metronidazol, cefoxitina, cefmetazol, penicilinas anti-*Pseudomonas*, etc., decidiendo su utilización obviamente de acuerdo con su farmacocinética, actividad y toxicidad.
- Salmonelosis.* El cloranfenicol, por su actividad, debe considerarse antibiótico de primera línea en la fiebre tifoidea, en particular en las formas más graves, aunque hay que considerar el aumento de resistencias precisamente en los países (p. ej., América Latina) en que podría tener una mayor utilidad. Las gastroenteritis agudas por *Salmonella* suelen ser autolimitadas y normalmente no requieren tratamiento antiinfeccioso.
- Rickettsiosis.* El cloranfenicol es una buena alternativa de las tetraciclinas en los casos en que estas estén contraindicadas (embarazo, insuficiencia hepática, niños menores de 8 años y alergia a tetraciclinas).
- Otras infecciones.* Es alternativa de las tetraciclinas en brucelosis, psitacosis, linfogranuloma venéreo, fiebre recurrente y tularemia. En algunas infecciones oculares resulta particularmente útil por su buena penetración en el humor acuoso y vítreo, tanto en administración tópica como sistémica.
- Dosificación.* Debe estar dirigida a conseguir unas concentraciones séricas estables, con máximos de entre 10 y 20 mg/L y mínimos de entre 5 y 10 mg/L; máximos superiores a 25 mg/L y mínimos superiores a 10 mg/L pueden ocasionar toxicidad hematológica. Como ya se ha indicado, la variabilidad para una misma dosis puede ser muy grande en recién nacidos, niños pequeños, enfermos hepáticos, enfermos renales que reciban succinato y pacientes que tomen otros fármacos que pueden originar interacciones; en estos grupos se deben controlar las concentraciones

plasmáticas. La dosis habitual de cloranfenicol en el adulto, oral e intravenosa, es de 50 mg/kg/día, repartida en cuatro dosis; dosis máxima: 4 g/día. En recién nacidos menores de 2 semanas o de peso inferior a 2 kg, excepcionalmente, se puede utilizar una dosis de 25 mg/kg/día cada 12 h; en niños de más de 4 semanas, 50-75 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis por vía oral o intravenosa. El tianfenicol se administra a dosis de 25-50 mg/kg/día en 2-3 dosis. A diferencia del cloranfenicol, debe ajustarse la dosis de este fármaco cuando existe insuficiencia renal.

V. Lincosamidas

1. Origen y estructura química

Las lincosamidas comprenden dos antibióticos con importancia clínica: la **lincomicina** y su derivado **clindamicina**. La lincomicina es producida por *Streptomyces lincolnensis*. Contienen un aminoácido unido a un aminoazúcar (fig. 64-5); la clindamicina es el derivado 7-cloro-7-desoxi de la lincomicina, caracterizándose por poseer mayor actividad antibacteriana y mejor absorción en el tracto gastrointestinal, por lo que se emplea con mucha mayor frecuencia que la lincomicina.

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Se unen a la subunidad 50S de los ribosomas, en los mismos receptores que la eritromicina y el cloranfenicol. Inhiben la

peptidil-transferasa, interfiriendo, en principio, la unión del sustrato aminoacil-ARNt al sitio A de la subunidad ribosómica 50S (v. fig. 62-2). Las resistencias a la clindamicina ocurren por mecanismos similares a los descritos para la eritromicina. La resistencia es cruzada entre ambas lincosamidas, y la transferencia por plásmidos puede llevar conjuntamente la resistencia a la eritromicina.

3. Actividad antibacteriana

De espectro de acción semejante, incluye bacterias grampositivas y anaerobias grampositivas y gramnegativas; no son sensibles las aerobias gramnegativas (tabla 64-8). La clindamicina es de dos a cuatro veces más potente que la lincomicina. Su actividad se extiende sobre los estreptococos A, B, C y G, *S. pneumoniae* y *S. aureus* metilicilina sensible; también es susceptible *C. diphtheriae*.

Destaca su gran actividad sobre anaerobios, incluido *B. fragilis*, siendo también activa en infecciones por *Fusobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* y varias especies de *Actinomyces*.

4. Características farmacocinéticas

La clindamicina se absorbe bien después de su administración por vía oral (tabla 64-9); la presencia de alimentos en el estómago no modifica la absorción, que es mucho más completa que la de la lincomicina. Después de su administración oral, el $t_{\text{máx}}$ es de 1 h, alcanzando una $C_{\text{máx}}$ de 2,8 mg/L con una dosis de 150 mg.

Figura 64-5 Estructuras de las lincosamidas y otros antibióticos.

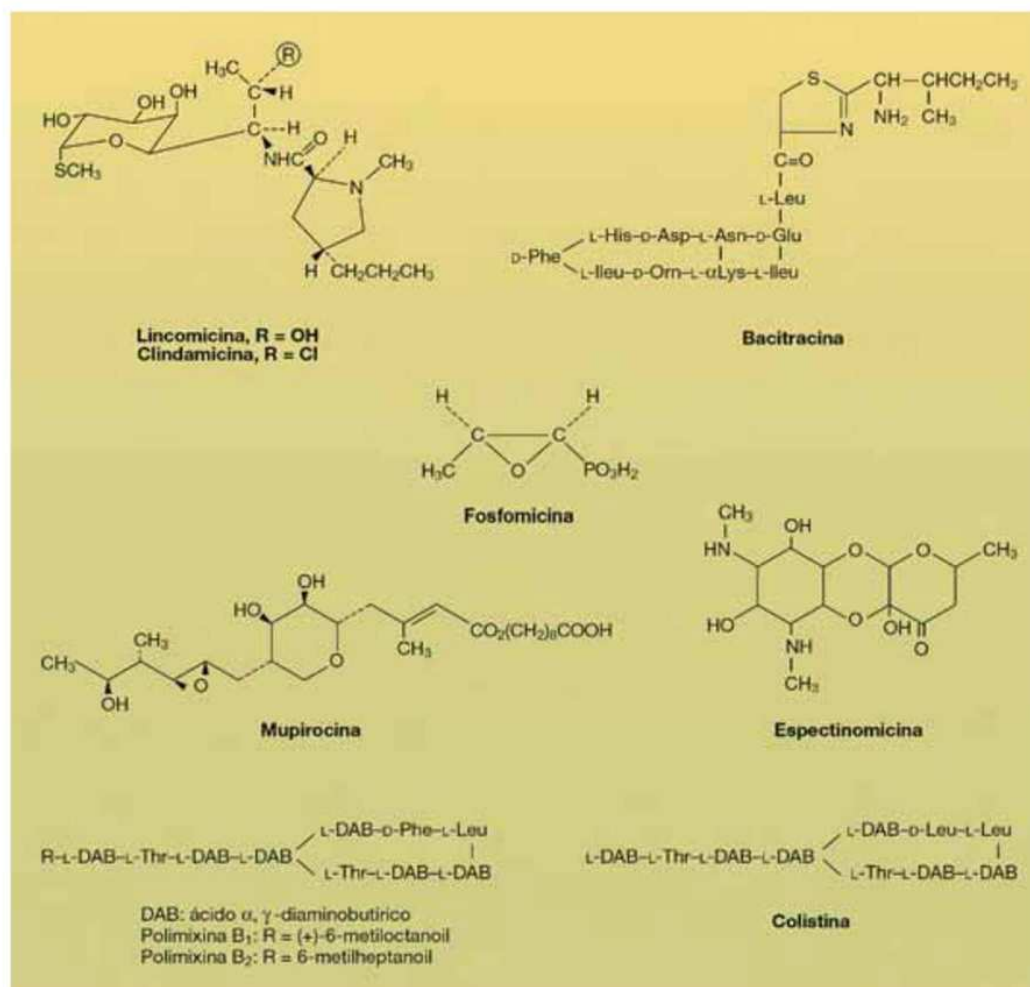


Tabla 64-8 Actividad antibacteriana de la clindamicina y el ácido fusídico

	Clindamicina	Ácido fusídico
<i>Staphylococcus aureus</i>	S	S
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	R	S ^a
<i>Streptococcus</i> , grupos A, B, C y G	S	S ^a
<i>Enterococcus faecalis</i>	S ^a	S
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S	S ^a
<i>Peptococcus</i>	S	—
<i>Peptostreptococcus</i>	S	S
<i>Clostridium perfringens</i>	S	—
<i>Bacteroides fragilis</i>	S	—

R: resistente; S: sensible.

^aSensibilidad variable.

Como en el caso de la eritromicina, existen diferentes clases de clindamicina para su administración oral. El palmitato se absorbe en forma de éster y enseguida es hidrolizado a clindamicina, que es la forma biológicamente activa en el suero. Para administración parenteral se emplea el fosfato de clindamicina, que por vía intramuscular alcanza una concentración máxima de 4-5 mg/L a las 2 h, con una dosis de 300 mg.

La distribución es buena, alcanzando concentraciones altas en el hueso y los líquidos sinovial, pleural y peritoneal. Llega muy mal al sistema nervioso central, pero atraviesa la barrera placentaria. La unión a proteínas es del 60-95% y se elimina fundamentalmente por vía biliar, alcanzando en bilis, si no existe obstrucción, niveles muy altos. La eliminación urinaria es muy escasa (6-10%), habiéndose detectado, tanto en bilis como en orina, dos metabolitos activos. La $t_{1/2}$ de la clindamicina es de 2-2,5 h en adultos sanos; en caso de anuria puede prolongarse hasta 6 h, aunque, si la función hepática es normal, no es necesario modificar la dosificación. No se elimina por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. Reacciones adversas

En general, la clindamicina es poco tóxica. Puede producir dolor en inyección intramuscular y tromboflebitis por vía intravenosa. Descrita para lincomicina, la inyección intravenosa rápida produce hipotensión y colapso cardiovascular, por lo que debe administrarse en infusión de 20-60 min.

Los efectos adversos más importantes se localizan en el tracto gastrointestinal (dolor abdominal o epigástrico, náuseas, vómitos y diarrea) y, de ellos, el más importante es la *colitis pseudomembranosa*. Este cuadro, producido por *Clostridium difficile*, se asoció tradicionalmente al tratamiento con clindamicina, pero en la actualidad se sabe que puede aparecer, como toda sobreinfección, durante el tratamiento con otros antibióticos. La incidencia, según algunos datos, es del 0,01-10%, y los síntomas pueden comenzar durante la primera semana de tratamiento o 4-6 semanas después de terminado este. El cuadro cede en la mayoría de los casos sin tratamiento específico, pero los casos graves y los ancianos deben tratarse con vancomicina oral (500 mg/6 h) y, como alternativa, metronidazol o bacitracina.

Produce reacciones alérgicas de baja incidencia y escasa gravedad (erupción cutánea, urticaria y, a veces, fiebre), aunque en ocasiones se han observado eritema multiforme y reacciones anafilactoides. En algunos casos puede producir alteraciones hematológicas (discrasias sanguíneas, neutrocitopenia, trombocitopenia y agranulocitosis). Puede provocar bloqueo neuromuscular, por lo que, asociada a fármacos con el mismo efecto, puede desencadenar apnea. Aunque no se considera un fármaco hepatotóxico, puede aumentar las transaminasas (GOT y GTP) con relativa frecuencia.

6. Aplicaciones terapéuticas

La clindamicina es uno de los antibióticos más eficaces en el tratamiento de las infecciones por *anaerobios*, aunque existen varias alternativas igualmente eficaces (cloranfenicol, cefoxitina, cefmetazol, etc.). Es una alternativa válida a las penicilinas en las infecciones por *S. aureus* MetS (osteomielitis y artritis séptica), sobre todo en los pacientes alérgicos a penicilinas. No puede utilizarse en el absceso cerebral por *S. aureus* debido a su escasa penetración en el sistema nervioso central. Está indicada, asociada a otros antibióticos, en infecciones abdominales graves. Por último, por su espectro antibacteriano puede sustituir a la eritromicina en el tratamiento de infecciones por gérmenes sensibles en pacientes alérgicos a penicilina.

Las dosis en adultos y niños quedan señaladas en la [tabla 64-10](#).

Tabla 64-9 Características farmacocinéticas de las lincosamidas y el ácido fusídico

Fármaco	Dosis (mg)	Concentración máxima en sangre (µg/mL)	Vida media plasmática (h)	
			Función renal normal	Insuficiencia renal grave
Clindamicina	150 mg oral	2,5	2,4	3,4-6
	300 mg i.m.	4,8-6		
	600 mg i.v.	10		
Lincomicina	300 mg i.v.	8-22	4-5	13
Ácido fusídico	500 mg oral	14-38		

i.m.: vía intramuscular; i.v.: vía intravenosa.

Tabla 64-10 Dosificación de las lincosamidas y el ácido fusídico

Antibiótico	Adultos		Niños		Recién nacidos	
	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral	<1 semana	1-4 semanas
Clindamicina	150-450 mg/6 h	150-900 mg/6 h	2-5 mg/kg/6 h	2,5-10 mg/kg/6 h	No recomendada	
Lincomicina	500 mg/6-8 h	600-1.000 mg/8-12 h	10-15 mg/kg/6-8 h	2,5-5 mg/kg/6 h		
Ácido fusídico	500-1.000 mg/8 h	580 mg/8 h (i.v.)	6,6-16,6 mg/kg/8 h	6,6 mg/kg/8 h		

VI. Otros antibióticos

1. Polimixinas

De interés creciente en la actual terapéutica antiinfecciosa, las polimixinas forman un grupo de polipéptidos básicos (v. fig. 64-5), con un peso molecular de unos 1,1 kD, elaborados por diversas cepas de *Bacillus polymyxa*; solo se utilizan la polimixina B y E (colistina), porque su índice terapéutico es algo más favorable. Una unidad de polimixina B sulfato equivale a 0,1 µg de polimixina base. De la colistina (la E) se usa la sal metanosulfonato sódico o colistimetato.

Las polimixinas son bactericidas incluso en fase de reposo. El sulfato de polimixina B es ligeramente más activo y tóxico que el sulfato de colistina, y mucho más que el colistimetato. Las polimixinas actúan exclusivamente sobre bacterias gramnegativas, de las que hay que destacar *Pseudomonas aeruginosa*; suelen ser resistentes *Proteus*, *Providencia* y *Serratia*. Las polimixinas carecen de actividad frente a *Neisseria*, bacterias grampositivas, anaerobios y hongos.

Se comportan como detergentes catiónicos o surfactantes, debido a su capacidad de interactuar con los fosfolípidos de la membrana bacteriana. Al romper la integridad de la membrana, se facilita la pérdida de los componentes intracelulares (proteínas y ácidos nucleicos), provocando la lisis; los efectos sobre otras funciones celulares, como la respiración y los niveles de ATP, al parecer son secundarios a las alteraciones de la membrana. Sin embargo, puede sobrevenir la muerte celular por otros mecanismos. El calcio reduce la actividad antibacteriana *in vitro*, porque interfiere en la fijación del antibiótico a la membrana.

La resistencia de las bacterias a las polimixinas se debe a mecanismos que reducen la accesibilidad del antibiótico a los sitios de unión en la membrana. Esta resistencia es cruzada entre las polimixinas, pero no lo es respecto a otros antibióticos.

No se absorben en el tracto gastrointestinal del adulto, aunque lo hacen en el del prematuro y del recién nacido. No atraviesan la barrera hemoencefálica ni pasan con facilidad a los líquidos pleurales o sinoviales; atraviesan, en cambio, la barrera placentaria. Su administración en infecciones sistémicas requiere la vía parenteral, y la intratecal en caso de meningitis; no se recomienda la vía intramuscular por ser muy dolorosa. Se emplea también en aplicación local en forma de aerosol o de soluciones tópicas o, excepcionalmente, por vía oral para infecciones intestinales (v. más adelante).

La polimixina B, en la dosis utilizada por vía intravenosa, proporciona concentraciones de 5 mg/L, que suelen ser activas frente al 95% de los cultivos de *P. aeruginosa*; esta misma eficacia se consigue con niveles de 5-8 mg/L de colistina en dosis de 2,5-5 mg/kg/día por vía intramuscular. Puesto que se eliminan completamente por orina, por procesos de filtración, se alcanzan concentraciones urinarias de 10-160 mg/L que se mantienen hasta 2-3 días después de haber suspendido el antibiótico. Las $t_{1/2}$ son de 2-4,5 h para la colistina y de 6-7 h para la polimixina B, pero en pacientes anúricos aumentan hasta 48-72 h, por lo que deben reducirse las dosis en caso de insuficiencia renal (tabla 64-11).

Los efectos adversos más importantes son la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad, que limitaron notablemente sus posibilidades de utilización. Pero datos recientes, obtenidos de pacientes que han requerido tratamiento

intravenoso especialmente en infecciones respiratorias por *Pseudomonas* o *Acinetobacter* multirresistentes, sugieren una toxicidad considerablemente menor a la recogida en estudios antiguos. A dosis equiactivas, las diferentes polimixinas producen un grado similar de toxicidad. Son infrecuentes las reacciones alérgicas. La nefrotoxicidad es dependiente de la dosis y se debe a una acción directa sobre las células de los túbulos contorneados; este efecto es potenciado por otros agentes nefrotóxicos, como los aminoglucósidos y algunas cefalosporinas. Aun a dosis terapéuticas aparecen signos nefrotóxicos en el 20% de los pacientes (sedimento urinario anormal, aumento de creatinina); la necrosis tubular aparece en el 1-2%, especialmente si las dosis son excesivas en sí mismas o en función de la insuficiencia renal. La neurotoxicidad se manifiesta en forma de parestesias periorales y de extremidades, vértigo, mareo, ataxia, somnolencia y confusión. Concentraciones altas pueden producir bloqueo no competitivo de la placa motriz, con parálisis de la musculatura que puede alcanzar al diafragma y provocar paro respiratorio; este bloqueo es parcialmente reversible con sales de calcio, y no con neostigmina. La importancia de la colistina ha aumentado en la actualidad para el tratamiento de infecciones respiratorias por bacterias multirresistentes.

No son antibióticos de elección en ningún caso, pero constituyen una alternativa en el tratamiento de infecciones por gramnegativos (*P. aeruginosa* fundamentalmente) resistentes a otros antibióticos, o en pacientes que no los toleran. Si se trata de una meningitis, la polimixina B se debe emplear por vía intratecal.

La dosis de polimixina B en adulto con función renal normal es de 1,5-2,5 mg (15.000-25.000 U)/kg/día en infusión intravenosa. Por vía intramuscular, 2,5 mg/kg/día en 4-6 dosis. Para el colistimetato, 3-5 mg/kg/día (intravenosa o intramuscular) en 2-3 dosis. En las meningitis, 5-10 mg al día intratecal en adultos, y 2 mg/día en niños menores de 2 años; se mantiene la dosificación durante 3-5 días, y después en días alternos durante 3 semanas. Por vía intraventricular, 1,5-20 mg/día. En caso de insuficiencia renal, se deben modificar las dosis según se indica en la tabla 64-11.

Además de por vía intravenosa, se utiliza por vía inhalatoria, en forma de aerosoles, en las infecciones por *Pseudomonas*, en la fibrosis quística, y en las infecciones respiratorias graves por esta misma bacteria o por *Acinetobacter baumannii*, especialmente frecuentes y graves en las unidades de cuidados intensivos. Las dosis utilizadas varían entre 1 y 6 mU/día, dividiendo esta dosis en 3-4 administraciones diarias. Los resultados obtenidos en clínica son muy favorables y la aparición de efectos adversos escasa; aunque se han descrito algunos casos de nefrotoxicidad, son menos frecuentes y de menor gravedad que los que ocurren tras la administración intravenosa.

En forma de cremas, soluciones y colirios se utilizan en infecciones locales, dérmicas, oculares u óticas; con frecuencia se asocian a la bacitracina o a la neomicina. Por vía oral se ha empleado en gastroenteritis por *E. coli*, en niños, en dosis de 15-20 mg/kg/día en 2-3 dosis, aunque la dosis habitual por esta vía es de 3-5 mg/kg/día.

2. Mupirocina

Posee una estructura química totalmente distinta al resto de los antibióticos, por lo que no puede incluirse en ningún grupo (v. fig. 64-5). Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas al competir con la isoleucina por su sitio de fijación a la enzima isoleucil-ARN sintetasa; esta enzima cataliza la formación de isoleucil-ARN, que transporta isoleucina al ribosoma para ser incorporada a la cadena de aminoácidos en crecimiento. Produce un efecto bacteriostático o, cuando se alcanzan concentraciones elevadas, bactericida.

Tabla 64-11 Dosificación de polimixinas de acuerdo con la función renal

	Normal o >80%	30-80%	Si el aclaramiento de creatinina es	
			<30%	Anuria
Colistimetato	3-5 mg/kg/día	Primer día: 3 mg/kg; después, 1,5-2,5 mg/kg/día	Primer día: 3 mg/kg; después, 1,5-2,5 mg/kg cada 2-3 días	Primer día: 2,5 mg; después, 1,5 mg/kg cada 5-7 días
Polimixina B sulfato	2,5-3 mg/kg/día	Primer día: 2,5 mg/kg; después, 1-1,5 mg/kg/día	Primer día: 2,5 mg/kg; después, 1-1,5 mg/kg cada 2-3 días	Primer día: 2,5 mg/kg; después, 1 mg/kg cada 5-6 días

Se administra exclusivamente por vía tópica, porque tras la administración sistémica es metabolizado casi por completo y con gran rapidez en el hígado, dando lugar a la formación de un metabolito inactivo. Su absorción por la piel es muy escasa. Su actividad es mayor a pH ácido, siendo especialmente sensibles *S. aureus*, incluso resistente a meticilina, y *S. epidermidis*, así como estreptococos. Son también sensibles algunas bacterias gramnegativas (*E. coli*, *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*), aunque se requieren concentraciones más elevadas. No presenta resistencia cruzada con otros antimicrobianos de espectro antibacteriano similar, pero pueden desarrollarse resistencias a mupirocina cuando se utiliza en tratamientos prolongados.

Es muy útil en el tratamiento de infecciones cutáneas por gérmenes sensibles, y su eficacia es comparable a la obtenida tras la administración oral de cloxaciclina o dicloxacilina y superior a la alcanzada con eritromicina. Sin embargo, cuando la infección es muy extensa, existe celulitis o aparecen signos sistémicos de infección, debe considerarse el tratamiento con antibióticos por vía oral o parenteral.

Aunque suele tolerarse muy bien, se han descrito, en aproximadamente el 2% de los pacientes, reacciones adversas locales (dermatitis de contacto, prurito o eritema). Si se utiliza en el tratamiento de quemaduras infectadas, ulceraciones y otras lesiones de la piel muy extensas, existe la posibilidad de nefrototoxicidad por absorción del polietilenglicol contenido en el vehículo (excipiente).

3. Bacitracina

Constituye un grupo de polipéptidos producidos por unas cepas de *Bacillus subtilis*; suelen estar mezclados en los preparados comerciales, si bien predomina la **bacitracina A** (v. fig. 64-5).

Es bactericida; actúa en membrana, interfiriendo en la síntesis del peptidoglucano al impedir la regeneración del lípido transportador. Su actividad antibacteriana se centra, principalmente, en las bacterias grampositivas (estafilococos, estreptococos, *C. difficile*); son resistentes las gramnegativas, aunque muestra cierta acción frente a *Neisseria* y *H. influenzae*. Se absorbe mal por vía digestiva, por lo que debe administrarse por vía parenteral si se utilizase en infecciones sistémicas; alcanza las concentraciones máximas en 1-2 h y mantiene niveles bactericidas durante 4-6 h. Se distribuye a los tejidos, pero no atraviesa la BHE. Se elimina lentamente por filtración glomerular.

Es muy nefrotóxica, provocando necrosis glomerular y tubular. Por vía intramuscular es muy dolorosa. En uso tópico puede provocar reacciones de hipersensibilidad.

En la práctica, su empleo se limita a la aplicación tópica para infecciones dérmicas y oculares de origen estafilocócico y estreptocócico, debido a su fuerte toxicidad. En pomadas, la bacitracina se aplica en concentraciones de 500 U/g, y en solución en la concentración de 10.000 U/mL.

4. Espectinomicina

Es un antibiótico aminociclitol (v. fig. 64-5) producido por *Streptomyces spectabilis*. Aunque no es un aminoglucósido, ya que no contiene un aminoazúcar ni enlace glucosídico, su mecanismo de acción es parecido; actúa sobre la subunidad 30S del ribosoma, donde, probablemente, inhibe la etapa de la translocación en la síntesis de proteínas, quizá porque interfiera en el movimiento del ARNm en relación con la subunidad 30S del ribosoma.

Su espectro se extiende a varias bacterias grampositivas y gramnegativas, pero en la práctica queda limitado a la *N. gonorrhoeae* (CMI < 15 µg/mL), tanto a las cepas que producen β-lactamasa como a aquellas en las que la resistencia es de origen cromosómico; las demás bacterias sensibles a la espectinomicina suelen adquirir resistencia con facilidad. También los gonococos pueden desarrollar resistencias, pero en la clínica este fenómeno es todavía poco frecuente. Debe tenerse en cuenta que la espectinomicina no es eficaz frente a *Chlamydia* y *Treponema*, gérmenes de transmisión sexual; por eso solo se empleará en las infecciones gonocócicas no complicadas.

Se absorbe mal en el tubo digestivo. En aplicación intramuscular se alcanza el nivel máximo en 1 h, y a las 8 h los niveles medios son aún de 16 mg/L tras una dosis de 2 g. El 80% se elimina sin metabolizar por vía urinaria, alcanzando en orina concentraciones de 1.000 mg/L; la t_{1/2} es de 1-3 h cuando la función renal es normal, o mayor si está alterada. Difunde mal a la saliva, razón por la que no es útil en las gonococias faríngeas.

Es poco tóxica; se han descrito molestias digestivas diversas, prurito, urticaria, escalofríos y algún caso aislado de anafilaxia.

Se emplea, sobre todo, en la gonorrea anogenital no complicada, cuando el germen es sensible a la espectinomicina y no a los β-lactámicos, o el paciente es alérgico a estos. La tetraciclina es otro antibiótico recomendado en estos casos, pero hay que tener presente que no se debe utilizar en mujeres embarazadas ni en niños menores de 8 años, ni en la gonococia anorrectal frecuente en hombres homosexuales; la espectinomicina, por lo tanto, cubre mejor a estos grupos, siempre que la gonococia no se acompañe de otras infecciones.

En la gonorrea, la dosis en adultos es de 2 g en dosis única, o 4 g en regiones con alto índice de resistencias; en niños con menos de 45 kg, 40 mg/kg en dosis única. En las infecciones gonocócicas diseminadas, 2 g cada 12 h durante 3 días.

5. Fosfomicina

Descubierta inicialmente en cultivos de varias especies de *Streptomyces*, en la actualidad se obtiene por síntesis. Es una pequeña molécula (ácido cis-1,2-epoxipirifosfónico; v. fig. 64-5), caracterizada por la unión entre un C y un grupo fosfórico y la presencia de un anillo epóxido. La sal cálcica es insoluble (vía oral) y la sódica es soluble (vía parenteral).

Su acción es bactericida y consiste en bloquear el primer paso de la síntesis de la pared bacteriana (v. fig. 61-5). Presenta analogía estructural con el fosfoenolpiruvato (PEP), elemento que debe asociarse a la N-acetilglucosamina para formar la UDP-N-acetilglucosamina piruvato y, posteriormente, UDP-N-acetilmurámico. La fosfomicina compite con el PEP e inhibe la transferencia responsable de la asociación del PEP con la N-acetilglucosamina. Para poder actuar, la fosfomicina ha de ser transportada al interior de las bacterias por sistemas que requieren α-glicerofosfato y glucosa-fosfato.

El espectro antibacteriano es moderadamente amplio, si bien dentro de él existen cepas muy resistentes que, además, se desarrollan con facilidad durante el tratamiento. De acuerdo con sus CMI *in vitro*, muestra buena actividad frente a *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Neisseria* y *S. aureus*; su actividad es moderada o inconstante (por la frecuencia de resistencias) frente a *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia marcescens* y *S. pneumoniae*. No presenta resistencia cruzada con otros antibióticos.

Por vía oral se absorbe el 30-40%; con 2 g, el t_{máx} es de 4 h y la C_{máx} de unos 7 mg/L. Por vía intramuscular, el t_{máx} es de 1 h y la C_{máx} alcanza

valores 3-5 veces mayores que por vía oral. Puede administrarse en infusión intravenosa a razón de 500 mg/h, produciendo niveles constantes de 60 mg/L. Difunde muy bien a los tejidos, atraviesa moderadamente la barrera hematoencefálica y llega al feto y el líquido amniótico. Se elimina casi completa y velozmente por riñón, por mecanismos de filtración, concentrándose en la orina (300-500 mg/L) después de una dosis oral. La $t_{1/2}$ es de 1,5-2 h.

La toxicidad es escasa: reacciones gastrointestinales y ligero aumento de transaminasas.

La principal aplicación terapéutica es en las infecciones urinarias por gérmenes sensibles; la dosis es de 500 mg cada 6 h. Por vía parenteral puede ser alternativa en infecciones de otros órganos, pero debe tenerse en cuenta la facilidad con que pueden aparecer resistencias en régimen de monoterapia. La dosis por vía intramuscular es de 1 g cada 8 h, y por vía intravenosa, 2-4 g cada 6-8 h.

6. Ácido fusídico

Es producido por el hongo *Fusidium coccineum*; tiene estructura esteroidea relacionada con la cefalosporina P. Su actividad antibacteriana se limita casi exclusivamente a las bacterias grampositivas (v. tabla 64-8), siendo útil, en particular, en las infecciones por *S. aureus*, incluidas las cepas productoras

de penicilinas y las resistentes a la meticilina. A diferencia de las cefalosporinas, actúa inhibiendo la síntesis proteica de la bacteria, por interferir el factor G implicado en los procesos de translocación.

Se absorbe bien por vía oral, se une a proteínas plasmáticas en el 97% y se distribuye con facilidad a los tejidos y líquidos orgánicos, incluidas las colecciones purulentas; atraviesa con dificultad la BHE. Es metabolizado parcialmente, pero se elimina, sobre todo, por bilis y heces, y en muy escaso grado por la orina (v. tabla 64-9).

Su toxicidad es escasa; puede producir algunas molestias gástricas o diarrea y, en ocasiones, erupción dérmica.

El ácido fusídico es una alternativa en el tratamiento de infecciones estafilocócicas resistentes a otros antibióticos, si bien es preferible no emplearlo solo para evitar la aparición de resistencias a él. La dosificación está indicada en la tabla 64-10.

7. Fidaxomicina

Es un antibiótico de estructura macrocídica activo sobre *Clostridium difficile* y, por tanto, útil en el tratamiento de las diarreas asociadas a antibióticos de amplio espectro. Su efecto es específico sobre esta bacteria, sin afectar al resto de la flora intestinal. Su acción es tópica por no absorberse, en condiciones normales, a nivel gastrointestinal.

BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa sobre telitromicina. 30 de marzo de 2007. Disponible en: www.aemps.es.
- Ambrose PJ. Clinical pharmacokinetics of chloramphenicol and chloramphenicol succinate. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:222-38.
- Betriu C, Rodríguez-Avial I, Sánchez BA, et al. In vitro activities of tigecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteria in Spain. *Antimicrob Ag Chemother* 2002;46:892-5.
- Bizjak ED, Haug III MT, Schilz RJ, et al. Intravenous azithromycin-induced ototoxicity. *Pharmacother* 1999;19:245-8.
- Bradford PA, Weaver DT, Petersen PJ. In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections. *CID* 2005;41(Suppl 5):315-32.
- Brogden RN, Peters DH. Dirithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994;48:599-616.
- Charles L, Segreti J. Choosing the right macrolide antibiotic. A guide to selection. *Drugs* 1997;53:349-57.
- Chopra I. New developments in tetracycline antibiotics: glycylcyclines, a tetracycline efflux pump inhibitors. *Drug Resist Update* 2002;5:119-25.
- De Ponti F, Poluzzi E, Cavalli A, et al. Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes. An overview. *Drug Safety* 2002;25:263-86.
- European Medicines Agency. Statement on the safety of telithromycin (Ketek). 30 de marzo de 2007. Disponible en: www.ema.europa.eu.
- Falagas ME, Kasiakou SK. Colist: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *CID* 2005;40:1333-41.
- Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Critical Care* 2005;10:R-27. Disponible en: <http://ccforum.com/content/10/1/R-27>.
- Finch RC, Brown EM, Spencer RC, editors. Azithromycin: further clinical experience. *J Antimicrob Chemother* 1996;37(Suppl C):1-161.
- Garey KW, Amsden GW. Intravenous azithromycin. *Ann Pharmacother* 1999;33:218-28.
- Garnier R, Castot A, Louboutin P, Muzard D, Conso F. Intolerance à la minocycline: à propos d'une épidémie de troubles vestibulaires. *Thérapie* 1981;36:313-7.
- Guay DRP. Macrolide antibiotics in paediatric infectious diseases. *Drugs* 1996;51:515-36.
- Hammerschlag MR, Sharma R. Use of cethromycin, a new ketolide, for treatment of community-acquired respiratory infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2008 Mar;17(3):387-400.
- Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM, Vojtko CH, McDonald EJ, Fernandes PB. Comparative in vitro activities of new 14, 15 and 16-membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1710-9.
- Harrison TS, Keam S. Azithromycin extended release. A review of its use in the treatment of acute bacterial sinusitis and community-acquired pneumonia in the US. *Drugs* 2007;67:773-92.
- Kanfer A, Daniel F, Vigeral P, Mery JP. Oto-toxicité de l'érythromycine au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Thérapie* 1980;35:365-7.
- Kimberly D, Clay KD, Hanson JS, Pope SD, et al. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. *Ann Intern Med* 2006 Mar 21;144(6):415-20.
- Kramer WG. Comparative bioavailability of intravenous and oral chloramphenicol in adults. *J Clin Pharmacol* 1984;24:181-6.
- Kucers A. Chloramphenicol, erythromycin, vancomycin, tetracyclines. *Lancet* 1982;2:425-30.
- Langtry HD, Brogden RN. Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. *Drugs* 1997;53:973-1004.
- Leclercq R. Will resistance to ketolides develop in *Streptococcus pneumoniae*? *J Infect* 2002;44(Suppl A):11-6.
- Louie TJ, Miller MA, Mullane DO, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *NEJM* 2011;364:422-31.
- Lorenz J. Clinical efficacy of new antibacterial therapies in at-risk populations. *J Infect* 2002;44(Suppl A):25-30.
- Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of Tigecycline. *CID* 2005;41(Suppl 5):333-40.

- Murakami K, Tateda K, Matsumoto T, et al. Efficacy of a novel tetracycline derivative, glycylcycline, against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a mouse model of pneumonia. *JAC* 2000;46:629-31.
- Nilsen OG. Comparative pharmacokinetics of macrolides. *J Antimicrob Chemother* 1987;20(Suppl B):81-8.
- O'Hara K, Kanda T, Ohmiya K, Ebisu T, Kono M. Purification and characterization of macrolide 2'-phosphotransferase from a strain of *Escherichia coli* that is highly resistant to erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1354-7.
- Oleske JM, Phillips I. Clindamycin: bacterial virulence and host defence. *J Antimicrob Chemother* 1983;12(Suppl C):1-124.
- Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:106-31.
- Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Adverse effects of macrolide antibacterials. *Drug Safety* 1993;9:346-64.
- Peters DH, Clissold SP. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992;44:117-64.
- Peters DH, Friedel HA, McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1992;44:750-99.
- Prasad P, Sun J, Danner RL, et al. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin. Infect. Dis* 2012;54:1699-709.
- Puri SK, Lassman HB. Roxithromycin: a pharmacokinetic review of a macrolide. *J Antimicrob Chemother* 1987;20(Suppl B):89-100.
- Ristuccia AM. Chloramphenicol: clinical pharmacology in pediatrics. *Therap Drug Monitor* 1985;7:159-67.
- Saivin S, Hovin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:355-66.
- Shalit I, Marks MI. Chloramphenicol in the 1980s. *Drugs* 1984;28:281-91.
- Sivapalasingam S, Steigbigel NH. Macrolides, Clindamycin and Ketolides. In: Mandell, Douglas, Bennett's, editors. *Principle and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. Elsevier; 2010. p. 427-48. Disponible en: www.expertconsult.com.
- Sutherland R, Boon RJ, Griffin KE, et al. Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. *Antimicrob Ag Chemother* 1985;27:495-8.
- Toscano WA, Storm DR. Bacitracin. *Pharmacol Ther* 1982;16:199-210.
- Townsend ML, Pound MW, Drew RH. Tigecycline: a new glycylcycline antimicrobial. *Int J Clin Pract* 2006;60:1662-72.
- Vincent PC. Drug-induced aplastic anemia and agranulocytosis: incidence and mechanisms. *Drugs* 1986;31:52-63.
- Wallace DC. Assignment of the chloramphenicol resistance gene to mitochondrial deoxyribonucleic acid and analysis of its expression in cultured human cells. *Mol Cell Biol* 1981;1:697-710.
- Watanakunakorn C, Glotzbacker C. Effects of combinations of clindamycin with gentamicin, tobramycin and amikacin against *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1990;6:785-91.
- Whitman CB, Czosnowski QA. Fidaxomicin for the treatment of *Clostridium difficile* infections. *Ann. Pharmacother* 2012;46:219-28.
- Wood GC, Swanson JM. Aerosolised antibacterials for the prevention and treatment of hospital-acquired pneumonia. *Drugs* 2007;67:903-14.
- Zhanell GG, Walters M, Noreddin A, et al. The ketolides. A critical review. *Drugs* 2002;62:1771-804.
- Zimmermann T, Laufen H, Riedel K, et al. Comparative tolerability of intravenous azithromycin, clarithromycin and erythromycin in healthy volunteer. *Clin Drug Invest* 2001;21:527-36.

Véanse también las referencias del capítulo 60.

Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína. Antisépticos

A. Mediavilla, J. Flórez, J.R. Azanza y B. Sádaba

I. Quinolonas

1. Estructura química y clasificación

La utilización de este grupo comienza en 1962, cuando se obtiene el ácido nalidíxico a partir de la cloroquina, pero su interés aumenta con la aparición de la primera quinolona fluorada, **norfloxacino**, y tras ella de numerosos derivados (tabla 65-1). Las quinolonas fluoradas, en general, poseen un amplio espectro antibacteriano, que abarca bacterias grampositivas, gramnegativas y micobacterias.

Su estructura química común es el anillo 4-oxo-1,4-dihidroquinoleína, del que derivan cuatro grupos (naftiridina, cinolina, quinoleína y piridopirimidina) (fig. 65-1), siendo especialmente importante la incorporación de un átomo de flúor en posición 6 y el grupo piperazínico heterocíclico en la 7, que aumentan su espectro de actividad antibacteriana. En la tabla 65-1 se expone una clasificación que integra criterios estructurales y generacionales.

2. Mecanismo de acción

Producen un efecto bactericida tras la penetración en la bacteria a través de las porinas, sin afectarles la integridad de la pared celular. Dentro de la célula inhiben la ADN-girasa, enzima que prepara al ADN para la transcripción. La enzima está compuesta de cuatro subunidades (dos subunidades A y dos B) y es la responsable del enrollamiento de las bandas de ADN.

Las quinolonas alteran, por tanto, la síntesis del ADN, al bloquear la reacción de superenrollamiento dependiente del ATP catalizada por la girasa; esta enzima es también responsable de la unión y separación de las bandas que componen el ADN y la hidrólisis del ATP, que, por tanto, también serán alteradas.

A concentraciones mayores pueden inhibir la topoisomerasa II, enzima cuya secuencia de aminoácidos presenta homología con la girasa y cuyo papel es también de gran importancia en la reacción de superenrollamiento del ADN. Se ha comprobado también la acción inhibidora del ácido oxolínico y el norfloxacino sobre la topoisomerasa IV de *E. coli*. La acción inhibidora sobre la topoisomerasa II de las células eucariotas, relacionada sobre todo con nuevos derivados, podría asociarse con una potencial actividad antitumoral (v. cap. 59). Estos fármacos no modifican, sin embargo, la estructura de los cromosomas humanos, ya que la topoisomerasa II de sus células está formada únicamente por dos subunidades en lugar de cuatro.

Se ha relacionado la eficacia de las fluoroquinolonas con la consecución de un cociente área bajo la curva/concentración mínima inhibidora

(AUC/CMI) superior a 100. Este hecho ha tenido como consecuencia que se haya propuesto un incremento de las dosis y/o acortamiento del intervalo de administración, cuando se administra en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias cuya concentración mínima inhibidora (CMI) se sitúa próxima al punto de corte de 1 mg/L.

3. Actividad antibacteriana

Aunque el espectro de los primeros derivados se centró en bacterias gramnegativas, los actuales tienen un espectro ampliado a grampositivas, algunos anaerobios y micobacterias (tabla 65-2). Es de destacar la actividad moderada de los primeros compuestos sobre *Streptococcus pneumoniae*, frente a las quinolonas de tercera o cuarta generación levofloxacino, trovafloxacino, moxifloxacino, etc., cuya actividad es mayor.

Las fluoroquinolonas son también activas sobre micobacterias, siendo su efecto significativamente menor sobre *Mycobacterium avium intracellulare* (v. cap. 66). La duración del efecto postantibiótico para las quinolonas varía entre 1 y 2 h, aumentando con el incremento de la concentración plasmática y el tiempo de exposición a ellas.

4. Resistencia bacteriana

Se produce por mutación espontánea de origen cromosómico, por la que se modifican la ADN girasa y la topoisomerasa IV, dianas sobre las que las quinolonas actúan para producir su acción antibacteriana; además, alteran la permeabilidad de la membrana a través de la cual tienen que pasar para ejercer su efecto. Las resistencias por alteraciones de la permeabilidad son más frecuentes en el caso de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas*.

Recientemente se han identificado en enterobacterias nuevos mecanismos de resistencia, mediados por plásmidos. Aunque este tipo de resistencia, adquirida por transmisión horizontal, no explica por sí sola la pérdida de actividad de las quinolonas, favorece la selección de mutantes cromosómicos. Por otra parte, se ha demostrado la modificación de las bombas de flujo de origen genético y transmisión por plásmidos como otro mecanismo de resistencia. En bacterias grampositivas, que carecen de membrana externa, se ha asociado la sobreexpresión de las bombas de flujo a un nivel bajo de resistencia.

La resistencia puede ser cruzada para algunas quinolonas, pero no necesariamente afectan de la misma manera a los derivados de todo el grupo, ni siquiera dentro de la misma generación; no obstante, el abuso en su utilización, como ocurre con los restantes antibióticos, favorece el aumento de cepas bacterianas no sensibles a estos antibióticos.

Tabla 65-1 Clasificación de las quinolonas

I. Primera generación

1. Derivados de la naftiridina

No fluoradas:

Ácido nalidixico

Fluoradas:

Enoxacino

Tosufloxacino

2. Derivados de la cinolina

Cinoxacino

3. Derivados de la piridopirimidina

Ácido pipemídico o piperámico

4. Derivados de la quinoleína

No fluoradas:

Ácido oxolinico

Fluoroquinolonas:

Flumequina

II. Segunda generación (derivados de la quinoleína)

Monofluoroquinolonas:

Amifloxacino

Ciprofloxacino

Levofloxacino

Norfloxacino

Ofloxacino

Pefloxacino

Difluoroquinolonas:

Difloxacino

Lomefloxacino

Trifluoroquinolonas:

Fleroxacino

Temafoxacino

III. Tercera generación (derivados de la quinoleína)

Monofluoroquinolonas:

Gatifloxacino

Grepafloxacino

Difluoroquinolonas:

Esparfloxacino

Trifluoroquinolonas:

Tosufloxacino

IV. Cuarta generación (derivados de la quinoleína)

Monofluoroquinolonas:

Clinafloxacino

Moxifloxacino

Gemifloxacino

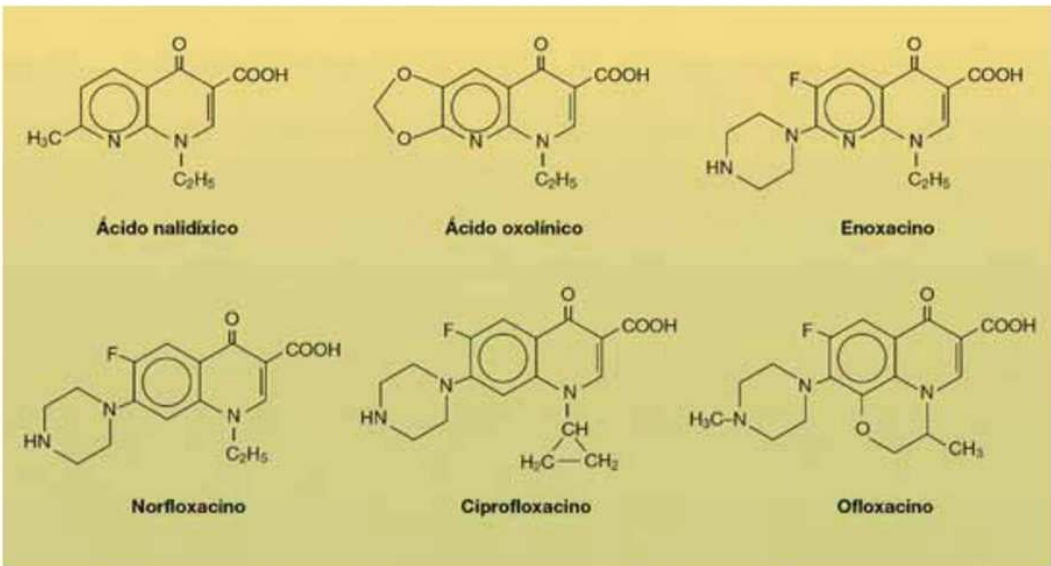


Figura 65-1 Estructura química de las quinolonas.

Tabla 65-2 Sensibilidad comparada de los microorganismos más comunes a las diferentes quinolonas

Bacterias	Nalidíxico	Norfloxacinó	Ciprofloxacino	Levofloxacino	Gatifloxacino	Moxifloxacino
Cocos grampositivos						
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	0	±	±	++	++	++
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0	0	+	+	+
Bacilos gramnegativos						
<i>Escherichia coli</i>	±	+	++	++	++	++
<i>Haemophilus influenzae</i>	±	+	++	++	++	++
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	±	+	++	++	++	++
<i>Proteus</i> spp.	±	++	++	++	++	++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	±	++	±	±	±
<i>Serratia</i> spp.	0	+	+	±	—	—
Cocos gramnegativos						
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	±	+	+	+	+	+
Otros microorganismos						
<i>Brucella</i> spp.	0	0	+	++	—	—
<i>Chlamydia</i> spp.	0	0	±	+	+	+
<i>Legionella pneumophila</i>	±	±	+	++	++	++
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0	±	++	++	—	—
<i>Mycoplasma</i> spp.	0	0	±	+	+	+

0: sin actividad; ±: actividad moderada; +: activo; ++: muy activo; —: sin información.

5. Características farmacocinéticas

Las quinolonas, incluidos los derivados fluorados, se caracterizan por su buena absorción oral, con una biodisponibilidad que oscila entre el 50 y el 80- > 90% (tabla 65-3), alcanzando su t_{\max} entre 1-3 h. La presencia de alimentos no reduce de forma significativa la absorción oral de las quinolonas, pero puede retrasar el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima. La absorción oral de levofloxacino es prácticamente completa, por lo que las concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la administración oral son similares a las logradas tras la administración intravenosa.

Por su baja concentración alcanzada en plasma y tejidos, las antiguas quinolonas no son eficaces infecciones sistémicas; solo en el riñón y la orina alcanzan niveles útiles, por lo que su utilización se limita a infecciones urinarias.

El escaso porcentaje de unión a proteínas de la mayoría de las fluoroquinolonas, el bajo grado de ionización y la elevada solubilidad en agua favorecen su transporte al territorio extravascular, alcanzando concentraciones incluso superiores a las plasmáticas en muchos tejidos (mucosa bronquial y gástrica, riñón, pulmón

y líquido sinovial); la concentración que logran en el esputo, piel, músculo, útero o saliva es superior al 50% de la plasmática, y solo son inferiores las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR), grasa y ojo. Las fluoroquinolonas atraviesan la placenta y se concentran en el líquido amniótico. Se eliminan por la leche, por lo que deben evitarse durante la lactancia.

Existen diferencias notables en los mecanismos de eliminación de las fluoroquinolonas: el ofloxacino, el levofloxacino y el gatifloxacino son prácticamente eliminados sin modificar por la orina. Sin embargo, el metabolismo hepático del pefloxacino y el espafloxacino originan metabolitos con actividad antibacteriana conservada. La excreción de ciprofloxacino, enoxacino, fleroxacinó, lomefloxacino y norfloxacino es mixta (renal y hepática). En el riñón ocurre por procesos de filtración glomerular y secreción tubular activa, y en el hígado, por reacciones de oxidación por enzimas del sistema CYP450 o mediante reacciones de conjugación. Tanto los metabolitos como el fármaco sin modificar pueden encontrarse en la orina y en la bilis; algunos sufren circulación enterohepática, y en las heces se detectan concentraciones elevadas.

La $t_{1/2}$ de eliminación es muy variable, como se indica en la tabla 65-3, pero, en la mayoría de los casos, suficiente para permitir un

Tabla 65-3 Datos farmacocinéticos de las quinolonas

	Fracción de absorción (%)	Semivida (h)	Unión a proteínas (%)	V_d (L/kg)	Eliminación	
					Orina (%)	Heces (%)
Ácido nalidíxico	80	1,5	80-90	0,3-0,4	80	5
Ciprofloxacino	60-85	3,5-4,5	19-43	2-3	40-60	15-20
Clinafloxacino	90	4-7	50		40-75	
Enoxacino	75-80	5	40-50	1,7-2	65-72	18
Esparfloxacino	90	15-20	40	3,6	40	50-55
Fleroxacino	>90	10	32	>1	85	3
Gatifloxacino	96	7	20	1,5-2	63-84	5
Gemifloxacino	71	7	55-70		36	
Levofloxacino	100	6-8	24-38	1,1	80	—
Moxifloxacino	90	12-14	50	1,7-2,7	20	61
Norfloxacino	35-45	4	14	1,7-2	30-50	30
Ofloxacino	85-95	7	8-30	1,3-1,8	70-90	4
Pefloxacino	95	12	25	1,2-1,9	50-70	8-20

intervalo de administración de 24 h. Las fluoroquinolonas son poco dializables. La insuficiencia renal prolonga la $t_{1/2}$ de eliminación y, en ocasiones, es necesario reducir la dosis o ampliar el intervalo de administración (tabla 65-4).

6. Reacciones adversas e interacciones

La incidencia de efectos adversos es baja (8-10%) y en su mayoría son leves. Todas las quinolonas pueden originar molestias gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia o dolor abdominal. Las alteraciones hematológicas más frecuentes son leucocitopenia, eosinofilia o trombocitopenia. Con el ácido nalidíxico se han descrito casos de depresión medular. En pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD) pueden producir hemólisis y anemia. Las quinolonas pueden producir alteraciones hepáticas, fundamentalmente en forma de incremento asintomático de las transaminasas. De forma excepcional se han descrito alteraciones más graves; la mayor incidencia se ha observado con el grepafloxacino.

Se han asociado las fluoroquinolonas con prolongación del espacio QT en el ECG que pueden desencadenar arritmias ventriculares y *torsades de pointes*; parece ser más frecuente con el esparfloxacino y el grepafloxacino, pero puede también asociarse a otros derivados, por lo que se recomienda no asociar fluoroquinolonas a bloqueantes de canales de potasio (p. ej., amiodarona), a otros fármacos con efectos similares (p. ej., eritromicina) y antiarrítmicos (p. ej., procainamida). Además, deben evitarse en pacientes con miocardiopatías, bradicardia, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Pueden producir cristaluria, sobre todo en orina alcalina, y aumento de la creatinina. Se han observado algunas alteraciones neurológicas: mareos, cefalea, alucinaciones, convulsiones, ansiedad, reacciones maníacas o psicóticas, insomnio y parestias (principalmente en personas predispuestas). Con el ácido nalidí-

xico se han descrito casos de hipertensión intracraneal en niños pequeños. También pueden provocar reacciones alérgicas, como prurito y urticaria. Se han asociado a reacciones de fotosensibilidad, al parecer más frecuente con el lomefloxacino y el esparfloxacino. Se han observado alteraciones visuales, más frecuentes con el ácido nalidíxico, que en ocasiones puede producir visión borrosa, diplopía, fotofobia y anomalías en la percepción del color o de la acomodación.

La acumulación en el cartílago articular, descrita inicialmente en los animales de investigación, se ha relacionado con casos de artropatía observados durante el tratamiento con fluoroquinolonas. También se han descrito cuadros de tendinitis, con mayor frecuencia en el tendón de Aquiles, que pueden originar incluso su ruptura espontánea, especialmente durante el ejercicio intenso (deportistas).

Por todo lo descrito, su uso debe evitarse: en niños y adolescentes hasta completar el crecimiento; en el embarazo (aunque algunos estudios indican que el riesgo es bajo); en la insuficiencia hepática y renal graves; en ancianos y pacientes con lesiones en el sistema nervioso central (SNC) (por estar más predispuestos a presentar alteraciones neurológicas), y, por último, en pacientes con antecedentes de sensibilización.

Interacciones. Se han descrito numerosas interacciones entre quinolonas y otros fármacos (tabla 65-5), y existen diferencias significativas entre los diferentes derivados: a) el enoxacino, el ciprofloxacino y el pefloxacino reducen el aclaramiento de teofilina entre el 20 y el 50%, aumentando, en consecuencia, sus concentraciones plasmáticas y su toxicidad; sin embargo, el norfloxacino, el ofloxacino, el levofloxacino, el moxifloxacino y otras descritas en la tabla no producen este efecto; b) el enoxacino reduce también el aclaramiento de cafeína, warfarina y antipirina; c) la administración conjunta con sales de aluminio, magnesio o calcio que contienen algunos antiácidos puede reducir la adsorción oral por formación de complejos quinolona-cationes. Lo mismo ocurre si

Tabla 65-4 Dosificación y principales indicaciones de las quinolonas

Quinolonas	Dosis	Insuficiencia renal		
		Leve	Moderada	Grave
Ácido nalidíxico	1 g/6 h oral	—	—	No usar
Ácido pipemídico	400 mg/12 h			
Ciprofloxacino	250-750 mg/12 h oral	—	—	250-750 mg/24 h
	200-300 mg/12 h i.v.			
Esparfloxacino ^c	200-400 mg/24 h	—	—	200 mg/48 h
Fleroxacino ^c	200-400 mg/24 h	—	—	—
Gatifloxacino ^c	200-400 mg/24 h oral	—	200 mg/24 h	200 mg/24 h
Gemifloxacino	320 mg /24 h, oral	50% de la dosis/24 h	50% de la dosis/24 h	50% de la dosis/24 h
Levofloxacino	500 mg/24 h oral, i.v.	250 mg/24 h	125 mg/24 h	125 mg/48 h
Lomefloxacino	400 mg/12-24 h	1/2 DN ^a /24 h	1/2 DN ^a /48 h	1/2 DN ^a /72 h
Moxifloxacino	400 mg/24 h oral	—	—	—
Norfloxacino	400 mg/12 h	—	—	400 mg/24 h
Ofloxacino	100-300 mg/12 h o	DN ^a /24 h	1/2 DN ^a /24 h	1/4 DN ^a /24 h
	400 mg/día oral			
	400 mg/12 h oral			
Pefloxacino ^b	400 mg/8-12 h oral, i.v.	—	—	—

i.v.: vía intravenosa.
^aDN: dosis normal.
^bEs preciso ajustar las dosis en caso de insuficiencia hepática.
^cNo comercializado en España.

Tabla 65-5 Interacciones más importantes de las quinolonas

Fármaco asociado	Fluoroquinolonas	Efecto producido
Teofilina	Ciprofloxacino	Aumento de niveles de teofilina
Antiarrítmicos: procainamida, amiodarona	Levo-, moxi-, gatifloxacino	↑ QT: arritmias
Insulina, hipoglucemiantes orales	Oflo-, cipro-, evo-, Moxi-, gatifloxacino	↓ glucosa en sangre: hipoglucemia
Ciclosporina	Oflo-, ciprofloxacino	↑ concentración de ciclosporina: nefrotoxicidad
Antiácidos y cationes (Al ³⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Zn ⁺⁺)	Oflo-, cipro-, levo-, moxi-, gati-, gemifloxacino	↓ absorción oral de las quinolonas
AINES	Oflo-, cipro-, levofloxacino	↑ riesgo de estimulación del SNC: convulsiones
Fenitoína	Ciprofloxacino	Alteración de los niveles plasmáticos (+/-)
Rifampicina	Moxifloxacino	↑ metabolismo de moxifloxacino
Warfarina	Oflo-, cipro-, levo-, moxifloxacino	↑ tiempo protrombina: riesgo de hemorragias.

se asocia sucralfato; d) la asociación con warfarina puede producir aumento en el tiempo de protrombina, por inhibir su metabolismo hepático y, en consecuencia, favorecer fenómenos hemorrágicos; e) la inhibición del metabolismo hepático (CYP3A4), demostrado con ofloxacino y ciprofloxacino, aumenta los niveles plasmáticos de ciclosporina y, por tanto, su toxicidad renal. Este efecto, común con muchos otros antimicrobianos (macrólidos, derivados imidazólicos, rifampicina e inhibidores de la proteasa) debe considerarse siempre, monitorizando las concentraciones de inmunosupresores cuando la asociación de algunos de estos fármacos sea imprescindible; f) se ha descrito también hipoglucemia con gatifloxacino y ciprofloxacino incluso en pacientes no tratados simultáneamente con insulina o hipoglucemiantes orales, y g) se han observado alteraciones del SNC, sobre todo convulsiones, al asociar alguna quinolona con foscarnet o con algún antiinflamatorio no esteroideo (AINE), sobre todo con fembufeno.

7. Aplicaciones terapéuticas

La dosificación de las quinolonas y su modificación por insuficiencia renal se resumen en la [tabla 65-4](#).

7.1. Quinolonas de primera generación

Dadas sus características farmacocinéticas, están indicadas únicamente en el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas producidas por gérmenes sensibles. Los ácidos nalidíxico y pipemídico pueden ser también útiles en el tratamiento de infecciones intestinales (disentería bacilar, salmonelosis y enterocolitis por *E. coli*) o para erradicar portadores, como ocurre con el acrosoxacino, que podría usarse en el tratamiento de infecciones por gonococo y *H. ducreyi*. Otras alternativas terapéuticas hacen que su uso sea muy limitado, no estando comercializadas ninguna de estas quinolonas en nuestro país.

7.2. Fluoroquinolonas

El norfloxacino se utiliza principalmente en el tratamiento de infecciones urinarias, pero sus aplicaciones pueden ampliarse a infecciones intestinales (disentería bacilar y salmonelosis), profilaxis de la diarrea de los viajeros y descontaminación intestinal.

El resto de las fluoroquinolonas, de amplio espectro antibacteriano, gran difusión tisular (concentraciones elevadas en tejidos pulmonares, bronquial, óseo, etc.), semivida prolongada, buena absorción oral y resistencia no cruzada con otros antibióticos, pueden utilizarse para el tratamiento de un amplio número de enfermedades infecciosas. Sus indicaciones más importantes se indican a continuación.

- a) *Infecciones genitourinarias*. Constituyen una de las principales indicaciones de este grupo de antibióticos, pero es necesario considerar diferentes tipos: *α) cistitis aguda no complicada*: pueden usarse, aunque existen otras alternativas terapéuticas, incluida la nitrofurantoína, que pueden ser útiles y evitarían el desarrollo de resistencias; *β) pielonefritis aguda no complicada*: aunque también en este caso existen otras alternativas terapéuticas que pueden ser válidas (muchos β-lactámicos, excepcionalmente aminoglucósidos), las fluoroquinolonas pueden utilizarse, sobre todo si el paciente tolera la vía oral y no existe ninguna contraindicación; *γ) infecciones urinarias complicadas*: constituyen una indicación para la administración de fluoroquinolonas siempre que el microorganismo responsable sea sensible o se produzca una buena evolución clínica después de haber iniciado el tratamiento; en algún caso pueden ser necesarias las asociaciones a otros antibióticos; *δ) uretritis*: a pesar de la creciente disminución en la sensibilidad del gonococo a las fluoroquinolonas, en la uretritis gonocócica pueden ser de utilidad las quinolonas en dosis única, pero, si la infección es

producida por *Chlamydia*s, el tratamiento debe prolongarse al menos 1 semana, siendo más eficaces el ofloxacino y el levofloxacino, aunque no deben considerarse tratamiento de primera elección, y *ε) prostatitis*: la dificultad para alcanzar concentraciones adecuadas de antibiótico en próstata y la mayor facilidad con que las fluoroquinolonas difunden, obligan a considerar este grupo de antibióticos en el tratamiento de la prostatitis, aunque el tratamiento debe prolongarse entre 4 y 6 semanas.

- b) *Infecciones respiratorias*. La actividad de algunos derivados sobre *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* e incluso *Legionella pneumophila* ha conducido al uso, muchas veces injustificado, de fluoroquinolonas en el tratamiento de este tipo de infecciones. Su uso debe restringirse al tratamiento de la neumonía intrahospitalaria (no en UCI) como tratamiento empírico, siendo las más activas levofloxacino, moxifloxacino y gemifloxacino. Son también de utilidad en presencia de atelectasias y en el tratamiento de pacientes con fibrosis quística en que deben cubrirse enterobacterias y *Pseudomonas* spp.
- c) *Infecciones gastrointestinales*, incluyendo las causadas por *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, muchas veces autolimitadas. En las infecciones por *Campylobacter* pueden valorarse, aunque las resistencias de este germen a las fluoroquinolonas van en aumento progresivo.
- d) *Infecciones osteoarticulares*. Por su excelente penetración en el hueso se han utilizado con éxito en el tratamiento de osteomielitis, tanto por bacterias gramnegativas como por grampositivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* *MetS*.
- e) *Otras infecciones*. Piel y tejidos blandos, biliares, septicemias, otorrinolaringológicas, etc.
- f) *Profilaxis*. En la *meningitis meningocócica*, en pacientes mayores de 14 años, en la que ha demostrado una eficacia similar a rifampicina, tras la administración de una sola dosis de 750 mg.
- g) Algunas fluoroquinolonas son útiles en el tratamiento de la *tuberculosis* (v. [cap. 66](#)); está en estudio su potencial actividad sobre el *VIH* y la *hepatitis C*.

El amplio espectro de muchos derivados y la comodidad de administración favorecen un uso no justificado, especialmente de las fluoroquinolonas de las nuevas generaciones. Como norma general, estos fármacos deberían restringirse a aquellas situaciones en las que: a) la bacteria presente multiresistencia; b) la infección se localice en tejidos poco asequibles a otros fármacos, o c) existan contraindicaciones para utilizar otros antibacterianos. Solo mediante el seguimiento de estos criterios será posible prevenir la aparición de resistencias, al menos parcialmente.

Actualmente se encuentran en diferentes fases de ensayo clínico otros derivados del grupo. El *nemonoxacino* es una quinolona no fluorada con actividad sobre *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y vancomicina, por lo que su uso se está orientando al tratamiento de infecciones de tejidos blandos (p. ej., pie diabético). El *finafloxacino* tiene actividad similar antiestafilocócica y otras bacterias resistentes aerobias y anaerobias; los datos obtenidos hasta la actualidad parecen indicar que no produce aumento del QT, alcanzándose niveles altos y activos en medios ácidos como pus y exudados. También están en estudio el *delafloxacino*, el *plulifloxacino* y el *zabofloxacino*.

II. Sulfamidas

Son sustancias sintéticas, derivadas de la para-aminobenceno-sulfonamida (sulfanilamida), caracterizadas por un núcleo benceno con un grupo amino (NH_2) y otro amido (SO_2NH_2) ([fig. 65-2](#)). Para mantener la actividad antibacteriana es esencial que el grupo amino en posición 4 quede libre. Las sustituciones en el radical sulfónico (SO_2) no alteran la actividad bacteriostática, sino que modifican las propiedades farmacocinéticas. Del gran número de sulfamidas existente, solo unas pocas son utilizadas hoy en la práctica médica. Es frecuente clasificarlas según sus características farmacocinéticas, las cuales condicionan en gran medida su uso ([tabla 65-6](#)).

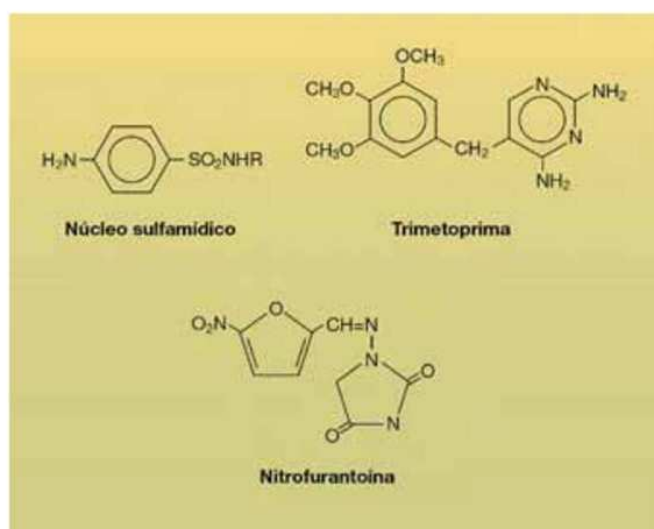


Figura 65-2 Estructura química del radical sulfamídico, la trimetoprima y la nitrofurantoína.

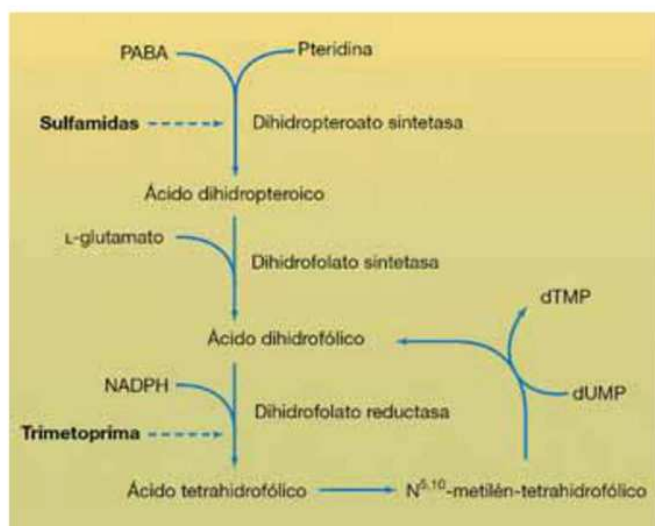


Figura 65-3 Mecanismo de la acción antibacteriana de las sulfamidas y la trimetoprima. PABA: ácido para-aminobenzoico.

1. Mecanismo de acción y espectro antibacteriano

Las sulfamidas actúan sobre bacterias en crecimiento, inhibiendo la síntesis de ácido fólico, por lo que producen un efecto bacteriostático. Por su estructura análoga a la del ácido para-aminobenzoico (PABA), las sulfamidas inhiben competitivamente la dihidropteroato sintetasa, enzima necesaria para que la pteridina se transforme en ácido dihidropteroico (fig. 65-3). Interrumpen, por tanto, la síntesis de ácido fólico, alterando, en consecuencia, la formación de nucleótidos e inhibiendo el crecimiento bacteriano.

Son activas sobre un amplio espectro de bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas, así como frente a *Chlamydia*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Mycobacterium leprae*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*. Existe una gran variedad en la sensibilidad según las cepas y el grado de resistencia que hayan podido desarrollar, lo cual se manifiesta en forma de intervalos de CMI muy amplios. Los microorganismos más sensibles son *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* y *Nocardia*. Las CMI se expresan en la tabla 65-7.

Tabla 65-6 Clasificación de las sulfamidas y su dosificación

1. De eliminación rápida (semivida: <4-7 h)

Sulfametazina (sulfadimidina)	Como trisulfapirimidinas (junto con sulfamerazina y sulfadiazina): inicial, 3-4 g; después, 1 g cada 6 h
Sulfisoxazol	Inicial, 2-4 g; después, 4-8 g/día en 4-6 dosis
	Niños > 2 años: inicial, 25 mg/kg; después, 150 mg/kg/día en 6 dosis

2. De eliminación media (semivida: 11-24 h)

Sulfadiazina	Véase sulfametazina
Sulfamerazina	Véase sulfametazina
Sulfametoxazol	Inicial, 2 g; después, 1 g cada 8-12 h
	Niños: inicial, 50-60 mg/kg; después, 25-30 mg/kg cada 12 h

3. De eliminación lenta (semivida: >60 h)

Sulfadoxina	Véase su dosificación en el tratamiento de la malaria
-------------	---

4. De acción intestinal, poco absorbibles

Ftalilsulfatiazol	Véase el capítulo 45
-------------------	----------------------

Sulfasalazina (salazopirina) sulfapiridina + 5-aminosalicílico

5. De uso tópico

Sulfacetamida
Sulfadiazina argéntica
Sulfamilón (acetato de mafénido, en quemaduras)

2. Resistencia bacteriana

Se produce con facilidad, siendo importante en la actualidad especialmente en *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella* y *Streptococcus*; es, con frecuencia, cruzada entre los diferentes derivados. Se desarrollan por diferentes mecanismos: a) mutaciones cromosómicas espontáneas que originan una sobreproducción de PABA, descrita en *Staphylococcus aureus* y *N. gonorrhoeae*; o un cambio estructural de la tetrahidropteroico sintetasa, reduciendo su afinidad por las sulfamidas (*E. coli*), y b) transferencia de plásmidos (factor R). Las resistencias por factores R son más frecuentes que las anteriores, sobre todo las que se deben a una disminución de la permeabilidad celular a las sulfamidas y a la producción de enzimas resistentes a la acción de estos fármacos. Muchas veces ocurren simultáneamente varios de estos mecanismos. La resistencia no es cruzada con otros fármacos antiinfecciosos, aunque sí entre las diferentes sulfamidas.

3. Características farmacocinéticas

La mayoría de las sulfamidas se absorben rápidamente en el tubo digestivo (estómago e intestino, sobre todo delgado) con una fracción de absorción del 70-90% y C_{max} en sangre al cabo de 24 h con valores de 50-150 mg/L (tabla 65-8). Por otras vías (rectal, piel o mucosas), la absorción es reducida,

Tabla 65-7 Actividad antibacteriana de trimetoprima, sulfametoxazol y cotrimoxazol *in vitro*: intervalos de concentración mínima inhibidora (CMI) ($\mu\text{g/mL}$)

Microorganismo	Sulfametoxazol	Trimetoprima	Trimetoprima/sulfametoxazol ($\mu\text{g/mL}$: 1/20)
Grampositivos			
<i>Staphylococcus aureus</i>	8-64	0,15-2	0,04-1,6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4-128	0,004-5	0,05-1,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5-16	0,02-1	0,015-0,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	25-250	0,15-0,5	0,015-0,4
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	25-75	0,15-0,5	0,015-0,4
<i>Listeria monocytogenes</i>	3-75	0,05-1,5	0,015-0,15
<i>Bacillus anthracis</i>	12-100		
<i>Clostridium perfringens</i>		2-50	
<i>Propionibacterium acnes</i>		0,07	
Gramnegativos			
<i>Escherichia coli</i>	4-64	0,01 a >5	0,005 a >5
<i>Klebsiella</i> spp.	8-128	0,15-0,5	0,05-3,1
<i>Proteus mirabilis</i>	8-128	0,15-1,5	0,05-0,15
<i>Serratia marcescens</i>	25 a >1.000	0,8-50	0,4-50
<i>Salmonella</i> sp.	16-128	0,01-0,4	0,05-0,15
<i>Shigella</i> sp.	2-32	0,04-0,8	0,02-0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	1-16	0,1-12,5	0,04-50
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	4-32	0,2-128	0,15-3,1
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,25 a >100	3,1-50	0,01-1,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>100-200	50-1.000	3,1-100
<i>Citrobacter freundii</i>		0,2	
<i>Vibrio cholerae</i>		0,2	
Otros			
<i>Nocardia asteroides</i>	2-16	3-100	1,5
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0,1	20	—
<i>Burkholderia cepacia</i>		1-2	—
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		>32	>32
<i>Bacteroides fragilis</i>		>4	—

aunque se detectan niveles en sangre tras administración tópica cutánea. Se distribuyen bien a todos los tejidos y líquidos, incluido el LCR, especialmente con inflamación meníngea, sinovial, pleural y peritoneal. Atraviesan la barrera placentaria; se detectan pequeñas cantidades en la bilis, secreción prostática, saliva, sudor, lágrimas y leche. Al LCR llegan mejor las sulfamidas de $t_{1/2}$ corta, sobre todo la sulfadiazina. Las sulfamidas retardadas se concentran selectivamente en el hígado y son excretadas por la bilis, sufriendo circulación

enterohepática. La salazopirina posee un importante tropismo por el tejido conjuntivo de la submucosa intestinal.

La unión a proteínas es muy variable, desde el 22% para el sulfatiazol hasta el 98% para la sulfadoxina, siendo generalmente menor en las sulfamidas de $t_{1/2}$ corta. Sufren metabolización hepática mediante N-acetilación, glucuronidación e hidroxilación; tanto el fármaco activo como sus metabolitos se eliminan por la orina. La acetilación transforma la sulfamida en un compuesto

Tabla 65-8 Características farmacocinéticas de las sulfamidas y la trimetoprima

	Fracción de absorción (%)	Unión a proteínas (%)	V_d (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	$C_{máx}$ (μ g/L)	Cl_T (L/h)	Cl no renal/ Cl_T	Cl_R (%)	Cl_R (mL/min)
Sulfadiazina	95	60	0,35	10	30-60	1,5	0,45	62	(14,1 \pm 0,8)
Sulfadimidina (sulfametazina)	—	80	0,2	6	—	2	0,2	—	—
Sulfafurazol (sulfisoxazol)	96	85	0,35	7,7	40-50	1,8	0,5	50	—
Sulfametoxazol	80-90	68	0,2	10-12	80-100	1,57	0,8	15-30	(2,41 \pm 0,23)
Sulfapiridina	—	—	—	5/15 ^a	—	—	0,95	—	—
Sulfasalazina	10-15	>95	<1	10	—	—	0,9	—	—
Sulfatiazol (sulfamoxol)	—	22	—	3-6	—	—	—	—	—
Trimetoprima	85-90	45	1,3	9-11	1-4	4,5	0,45	80-90	(69,2 \pm 6,1)

^aAcetiladores rápidos/lentos.

más tóxico e inactivo; la glucuronidación también la inactiva, pero reduce su toxicidad por su mayor solubilidad.

En algunos casos, la eliminación renal del fármaco original se realiza mediante secreción tubular activa (sulfatiazol y sulfametizol), en otros por filtración glomerular seguida de reabsorción tubular (sulfametoxazol, sulfadiazina y sulfamerazina) y en otros por secreción tubular y reabsorción (sulfisomidina y sulfafurazol). El metabolito acetilado se elimina, sobre todo, por secreción tubular. La reabsorción tubular está influida por el pH de la orina, el pKa del fármaco y el flujo urinario. Al alcalinizar la orina, se bloquea la reabsorción, favoreciendo así la eliminación de las sulfamidas cuyo aclaramiento depende de este mecanismo. La solubilidad en orina de las diferentes sulfamidas y sus metabolitos varía mucho de un producto a otro, determinando el riesgo de precipitación y aparición de cristaluria.

La $t_{1/2}$ de eliminación depende directamente de la liposolubilidad y del pKa, y es independiente del grado de unión a proteínas. En la insuficiencia renal se reduce el aclaramiento, por lo que debe ajustarse la posología. El metabolito acetilado se acumula y puede llegar a alcanzar niveles tóxicos (tablas 65-9, 65-10; v. también tabla 65-8).

4. Reacciones adversas e interacciones

La toxicidad de las sulfamidas aparece en el 5% de los casos, siendo la más grave la relacionada con mecanismos de hipersensibilidad.

Las reacciones más frecuentes son gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea. Las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes (1-3%) son las erupciones cutáneas maculopapulares pruriginosas con fiebre, que pueden aparecer mucho tiempo después de iniciado el tratamiento. Con menor frecuencia se observan dermatitis exfoliativa, necrólisis tóxica epidérmica, eritema nudoso y eritema multiforme, incluso en su forma más grave: síndrome de Stevens-Johnson; es más frecuente en niños, en los que causa una mortalidad del 25% de los casos. Se pueden producir también estomatitis, vaginitis, conjuntivitis o fotosensibilidad. Otras reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, lupus eritematoso sistémico o poliartritis nodosa. La hipersensibilidad no es siempre cruzada entre sulfamidas, pero puede haber alergia cruzada con sustancias que presentan un grupo amino en posición *para* en el anillo bencénico (p. ej., sulfonilureas).

Las alteraciones hematológicas incluyen cuadros de anemia hemolítica, a veces en relación con déficit de G-6-PD, agranulocitosis, trombocitopenia y leucopenia. Los componentes menos solubles (sulfadiazina, sulfamerazina, sulfatiazol y sulfapiridina) provocan con frecuencia cristaluria, que puede originar obstrucción tubular aguda y se minimiza mediante hidratación del paciente y alcalinización de la orina. Con las sulfamidas más modernas estas reacciones son menos frecuentes.

Aunque excepcionalmente, se puede observar alteración hepática con necrosis focal o difusa (aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina, ictericia, etc.).

En el embarazo deben evitarse especialmente en los últimos meses, porque compiten con la bilirrubina en su unión a la albúmina, produciendo hiperbilirrubinemia en el feto con riesgo de ictericia nuclear. Asimismo, deben evitarse en los primeros meses de la vida.

Interacciones. Pueden desplazar a la warfarina, el metotrexato y los anti-diabéticos orales de su unión a proteínas, aumentando así su fracción libre. Potencian la acción de los diuréticos tiazídicos, la fenitoína y los agentes uricosúricos. Las sulfamidas pueden ser desplazadas por la indometacina, la fenilbutazona, salicilatos y la probenecida. La actividad de las sulfamidas puede disminuir al competir por el sitio de acción con procaina y otros anestésicos locales derivados del PABA. No deben asociarse a la metenamina, porque precipitan en vías urinarias. Aunque son bacteriostáticas, no interfieren con la penicilina. Presentan sinergia con la polimixina y la trimetoprima (v. más adelante).

5. Aplicaciones terapéuticas

Su uso ha decaído al aparecer los antibióticos. Se mantiene, sobre todo, en asociación fija con la trimetoprima (cotrimoxazol).

Como monoterapia se pueden utilizar en infecciones urinarias, aunque el aumento de resistencias en *E. coli* es importante. Son muy efectivas en el tratamiento de nocardiosis a dosis altas (6-8 g/día durante 4-6 meses o más). Se pueden utilizar también en infecciones producidas por *Chlamydia*, *H. influenzae*, dermatitis herpetiforme y en asociación con otros fármacos en infecciones por protozoos *Plasmodium*, *Toxoplasma* y *Pneumocystis carinii* (v. cap. 70).

La sulfasalazina se usa en el tratamiento de la colitis ulcerosa (v. cap. 44). El mafénido y la sulfadiazina argéntica se usan tópicamente en quemaduras.

III. Trimetoprima

Es una 2,4-diaminopirimidina (v. fig. 65-2), antimetabolito de la síntesis de ácido fólico. Inicialmente se usó a dosis tóxicas, pero después se observó que, asociada a una sulfamida, producía efectos sinérgicos. Desde entonces se emplea preferentemente en combinación fija con sulfametoxazol (co-trimoxazol) y, en algunos países, con sulfadiazina (cotrimazina) y sulfamoxol (cotrifanol).

1. Mecanismo de acción, espectro antibacteriano y resistencias

Inhibe la dihidrofolato reductasa de bacterias y protozoos, con una sensibilidad 50.000-100.000 veces mayor que la enzima de células humanas, por lo que altera la transformación de dihidrofolato en tetrahidrofolato (v. fig. 65-3) y, secundariamente, la síntesis de ácido desoxitimidílico, resultando en una inhibición de la síntesis de ADN y proteínas bacterianas.

De amplio espectro antibacteriano, es activa sobre cocos grampositivos (*Staphylococcus*, *S. pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *S. pneumoniae* y *Corynebacterium diphtheriae*) y bacilos gramnegativos (incluyendo *B. cepacia* y *S. maltophilia*), excepto *P. aeruginosa* y *Bacteroides* sp. La mayoría de los anaerobios, *Treponema pallidum*, *M. tuberculosis* y *Mycoplasma* sp. son resistentes (v. tabla 65-7).

Las resistencias bacterianas a trimetoprima se deben a cambios en la permeabilidad celular, a una disminución de la capacidad de fijación fármaco-bacteria o a una superproducción o alteración de la enzima dihidrofolato reductasa. La alteración enzimática está codificada por un plásmido (factor R), mientras que los restantes mecanismos se deben a mutaciones cromosómicas.

2. Características farmacocinéticas

Quedan señaladas en la tabla 65-8. La $C_{\text{máx}}$ se alcanza 1-4 h después de su administración; es aproximadamente de 1 $\mu\text{g/mL}$ en dosis de 100 mg y entre 2-4 $\mu\text{g/mL}$ con 160 mg. En infusión intravenosa se alcanza la $C_{\text{máx}}$ 1 h después con una concentración de 3,4 $\mu\text{g/mL}$ en dosis de 160 mg.

La distribución tisular es amplia, alcanzando niveles superiores a los sanguíneos en riñón, orina, pulmón, esputo, saliva, leche, hígado, bilis, próstata, secreción prostática y vaginal. Atraviesa la barrera placentaria. En el LCR alcanza el 40-50% de las concentraciones sanguíneas. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 9-11 h y aumenta en caso de insuficiencia renal. Un 20% aproximadamente se metaboliza en el hígado, originando metabolitos que, excepto el derivado hidroxilo, mantienen actividad antibacteriana. Se excretan por la orina y la bilis. El 60-80% de la dosis de trimetoprima se elimina en la orina de 24 h mediante filtración glomerular y secreción tubular. El componente de reabsorción depende del pH urinario, que se bloquea en condiciones de acidez. La concentración alcanzada en la orina es 100 veces superior a la sérica; la mayor parte es trimetoprima original, el 8% en forma conjugada. Una pequeña proporción se excreta por la bilis, en cantidad suficiente para reducir o eliminar la flora fecal susceptible.

3. Reacciones adversas e interacciones

En general es de escasa toxicidad, pero se han descrito reacciones de hipersensibilidad (dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell y anafilaxia) e interferencia en la hemopoyesis (trombocitopenia, leucocitopenia, neutrocitopenia, anemia megaloblástica y metahemoglobinemia). Se han observado también otras alteraciones dermatológicas, como prurito, fototoxicidad y erupciones de tipo maculopapular

morbiliforme y pruriginoso, que aparecen generalmente entre los días 7 y 14 de tratamiento y cuya frecuencia es del 3-7%. En cuanto al tracto gastrointestinal, pueden observarse molestias gástricas, náuseas, vómitos y glositis. Puede producir aumento de transaminasas y bilirrubina; con poca frecuencia, ictericia colestásica.

La trimetoprima puede inhibir el metabolismo hepático de la fenitoína, aumentando su $t_{1/2}$ en el 51%. Se ha observado sinergia con polimixina, rifampicina y metronidazol.

4. Aplicaciones terapéuticas

Está indicada en el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas producidas por bacterias sensibles, a dosis de 100 mg cada 12 h o 200 mg una vez al día durante 10 días. Está contraindicada en personas con hipersensibilidad al fármaco y en caso de anemia megaloblástica debida a déficit de folato. Es recomendable evitarla durante el embarazo y en los primeros meses de vida.

Su administración debe ser controlada en caso de insuficiencia renal. Si el aclaramiento de creatinina es de 15-50 mL/min, la dosis debe reducirse a 50 mg cada 12 h.

IV. Cotrimoxazol

Es la combinación fija de sulfametoxazol con trimetoprima en proporción 5:1, con la que se alcanza en sangre una relación 20:1. El efecto de la asociación es superior al producido por cada uno de los componentes por separado, lo que puede entenderse al analizar su mecanismo de acción. La combinación sulfamoxol con trimetoprima no existe en España.

1. Mecanismo de acción, espectro antibacteriano y resistencias

Los dos componentes bloquean la síntesis de ácido fólico en dos etapas diferentes (v. fig. 65-3), según se ha explicado. Este bloqueo secuencial de una cascada de síntesis representa una acción potenciadora de la de cada componente, hecho demostrado tanto *in vitro* como *in vivo*. En la tabla 65-7 se indica la reducción conseguida sobre la CMI *in vitro* por la combinación de sulfametoxazol y trimetoprima.

En la práctica mantienen el espectro propio de cada uno de los componentes, con la diferencia de que frente a algunos microorganismos pueden comportarse como bactericidas. La sinergia es máxima cuando un germen es susceptible a ambos productos, pero también se observa cuando es resistente al sulfametoxazol. Es esencial la sensibilidad a la trimetoprima. Son sensibles al cotrimoxazol el 95% de los gérmenes susceptibles a ambos componentes, el 60% de los resistentes a sulfametoxazol y el 45% de los resistentes a trimetoprima (v. tabla 65-7).

La resistencia al cotrimoxazol es menos frecuente y se desarrolla más lentamente que a cualquiera de sus componentes. Se debe, fundamentalmente, a un cambio en la permeabilidad de la membrana bacteriana.

2. Características farmacocinéticas

El cotrimoxazol puede administrarse por vía intravenosa u oral. Las características farmacocinéticas de ambos componentes son similares y no se alteran sustancialmente por su asociación. En la tabla 65-9 se exponen los parámetros farmacocinéticos de los componentes del cotrimoxazol, y en la tabla 65-10 el ajuste posológico en caso de insuficiencia renal.

Tabla 65-9 Parámetros farmacocinéticos del cotrimoxazol y el cotrifanol

	Fracción de absorción (%)	Unión a proteínas (%)	Metabolismo hepático	Eliminación renal (%)		Semivida (h)
				Total	Libre	
Sulfametoxazol	80-90	70	Acetilación	60	7-13	10-12
			Glucuronidación			
Sulfamoxol	—	22	Acetilación	—	—	3-6
Trimetoprima	85-90	45	Oxidación	80	17-42	9-11
			Hidroxilación			

3. Reacciones adversas e interacciones

Incluye todas las expuestas para cada uno de sus componentes. Las más frecuentes son las gastrointestinales y las reacciones de hipersensibilidad que afectan a la piel y las mucosas. En pacientes con sida infectados con *P. carinii*, el cotrimoxazol parece ocasionar con mayor frecuencia que en el resto de la población (50-60%) erupción cutánea, pancitopenia, fiebre, aumento de las transaminasas y creatinina, sobre todo al cabo de 7-14 días de iniciado el tratamiento (v. cap. 69).

En ancianos en tratamiento con diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de trombocitopenia con púrpura. Puede desplazar a los anticoagulantes orales y al metotrexato de su unión a proteínas. El cotrimoxazol inhibe el metabolismo de la fenitoína, aumenta el de la ciclosporina A y puede potenciar su nefrotoxicidad.

4. Aplicaciones terapéuticas

El cotrimoxazol se utiliza en el tratamiento de infecciones agudas y crónicas del tracto urinario, respiratorio, sinusitis, gastroenteritis e infecciones de cualquier otra localización producidas por bacterias sensibles.

Es tratamiento de primera elección en las infecciones por *Stenotrophomonas maltophilia*, habitualmente de sensibilidad reducida a otros antimicrobianos.

Entre las de mayor relevancia cabe destacar la neumonía por *Pneumocystis carinii*. El cotrimoxazol es el tratamiento de elección en estos pacientes; se utiliza a dosis de 20 mg/kg/día de trimetoprima y 100 mg/kg/día de sulfametoxazol en cuatro dosis al día durante 14-21 días, por vía oral o intravenosa. Como profilaxis se administran 5 mg/kg de trimetoprima y 25 mg/kg de sulfametoxazol al día. En el 70-80% de los pacientes se produce curación de la enfermedad. En el sida resulta menos tóxica la pentamidina. En el resto

de los pacientes o cuando el diagnóstico no está del todo claro, se prefiere el cotrimoxazol, dada su mejor tolerancia y su mayor espectro de acción.

Se utiliza también en el tratamiento de infecciones urinarias agudas o crónicas y en la profilaxis de infecciones recurrentes (40/200 mg, tres veces por semana). En cistitis agudas de mujeres no embarazadas puede ser útil una dosis única de 80/400 mg. Con frecuencia se usa en el tratamiento de prostatitis, debido a su buena difusión. En las crónicas se pautan 160/800 mg cada 12 h durante 12 semanas.

Son susceptibles de ser tratadas con cotrimoxazol tanto las otitis medias agudas como la exacerbación de bronquitis crónica debidas a *S. pneumoniae* o *H. influenzae*.

Entre las infecciones intestinales, la enteritis causada por *Shigella* o la «diarrea del viajero» por *E. coli* se tratan con cotrimoxazol, 160/800 mg cada 12 h durante 5 días. Se puede usar como profilaxis en enterocolitis en casos bien seleccionados. En la salmonelosis sistémica es una alternativa a otros tratamientos.

Puede estar indicado en infecciones gonocócicas orofaríngeas producidas por *N. gonorrhoeae* productora de penicilinasas, a dosis de 560/2.800 mg, en dosis única diaria durante 5 días. Puede considerarse como tratamiento alternativo en infecciones por *Brucella*, *Nocardia*, *Legionella* y *Listeria*.

V. Nitrofurantoína

Pertenece a la familia de compuestos nitrofuranos sintéticos (v. fig. 65-2). Otros compuestos de la familia son la **furazolidona** (tratamiento de infecciones intestinales) y la **nitrofurazona** (aplicación tópica).

Actúa inhibiendo diversos sistemas enzimáticos bacterianos. En el interior de la bacteria, la nitrofurantoína se transforma en metabolitos inestables con capacidad de romper el ADN bacteriano. En las células humanas puede alterar diversas enzimas. La nitrofurantoína es bacteriostática a bajas concentraciones (5-10 µg/mL) y bactericida a concentraciones más altas y pH ácido.

Tabla 65-10 Ajuste posológico del cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) y el cotrifanol (trimetoprima/sulfamoxol) en la insuficiencia renal (IR)

	Semivida en IR	Vía de eliminación	Intervalo de administración en IR según Cl_{CR} (mL/min)			Método	Suplemento tras diálisis
			>30	10-30	<10		
Sulfametoxazol	20-50	H-R	12	18	24	↑ intervalo	HD
Sulfamoxol	6-12	R	6	8-12	12-24	↑ intervalo	HD-P
Trimetoprima	20-49	H-R	12	18	24	↑ intervalo	HD

H: hepática; HD: hemodiálisis; P: diálisis peritoneal; R: renal.

Se consideran sensibles las bacterias que responden a concentraciones de 32 µg/mL o inferiores de nitrofurantoina. Activas sobre *E. coli* (96%) y otras bacterias coliformes; menos sensibles *Klebsiella* sp. y *Enterobacter* (92%), y moderadamente resistentes *Proteus* y *Serratia*. *Proteus*, al hidrolizar la urea, alcaliniza la orina e inactiva la nitrofurantoina. *Pseudomonas* son resistentes. Este fármaco es activo también frente a cocos grampositivos (*Enterococcus faecalis*, *S. aureus* y *Staphylococcus saprophyticus*). La sensibilidad de otras especies bacterianas carece de interés en la práctica.

La nitrofurantoina provoca resistencias con dificultad. En cepas de *E. coli* con resistencia de origen cromosómico o transmitida por plásmidos, presentan inhibición de la enzima reductasa necesaria para la producción del producto activo. No presenta resistencia cruzada con otros grupos de antimicrobianos.

Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 90%; más rápidamente cuando se administra en forma de microcristales. Esta forma farmacéutica se introdujo para retardar la absorción y disminuir así el pico de concentración sérica máxima asociada a un aumento en la incidencia e intensidad de náuseas y vómitos. Se une a proteínas plasmáticas en el 60%. Atraviesa la BHE y la placentaria. Dos tercios del fármaco son rápidamente metabolizados en tejidos, sobre todo en el hígado. El resto (30%) es eliminado por orina mediante filtración glomerular y secreción tubular. La reabsorción es importante cuando la orina es ácida, circunstancia que favorece la efectividad del fármaco. Se alcanzan concentraciones en orina entre 50 y 250 µg/mL, dependiendo del aclaramiento de creatinina; por debajo de los 40 mL/min, las concentraciones urinarias no alcanzan valores terapéuticos. La $t_{1/2}$ plasmática es de 20 min si la función renal es normal.

Los efectos adversos son relativamente frecuentes (el 10% o más), especialmente de origen digestivo, que pueden mejorar si se administra con alimentos, se reduce la dosis o se usa la presentación en macrocristales. En ocasiones provoca hepatitis o ictericia colestásica. Puede originar reacciones de hipersensibilidad. Se han descrito síndrome de tipo lupus, angioedema, urticaria, exantema cutáneo, prurito, erupciones maculopapulares, eritematosas o eczematosas, anafilaxia, artralgias, mialgias, pancreatitis, fiebre y escalofríos. Más raramente provoca dermatitis exfoliativa y eritema multiforme (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson), así como alopecia transitoria. Ocasionalmente origina episodios de crisis asmáticas o neumonitis agudas reversibles, con eosinofilia y fiebre que responden a corticoides. En otras ocasiones produce neumonitis subagudas de aparición insidiosa y resolución lenta, o neumonitis crónicas, más raras, por lo general en tratamientos prolongados. Excepcionalmente puede producir una alteración permanente de la función pulmonar (fibrosis pulmonar), aun después de cesar el tratamiento, que puede ser mortal. Las reacciones hematológicas incluyen leucocitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, anemia megaloblástica y anemia hemolítica en pacientes con déficit de G-6-PD. Puede producir alteraciones neurológicas, como cefalea, mareos, somnolencia, nistago o polineuropatía periférica. La administración de nitrofurantoina debe suspenderse ante los primeros signos de neuritis, como parestesias, para evitar lesiones potencialmente irreversibles. A dosis altas reduce la espermatogénesis. En niños se ha observado coloración amarillenta de los dientes. Su uso clínico se limita al tratamiento y profilaxis de infecciones urinarias no complicadas. La dosis es de 50-100 mg cada 6-8 h por vía oral en adultos y de 5-7 mg/kg/día en cuatro tomas para niños, durante 7-10 días. Como profilaxis se administran 50-100 mg al acostarse.

VI. Antisépticos generales y locales

Se denominan *antisépticos locales* los productos antimicrobianos que se aplican de forma tópica a los organismos vivos con el fin de destruir los microorganismos o de inhibir su reproducción. La aplicación más frecuente es sobre la piel y mucosas. Los *desinfectantes* son sustancias que se emplean sobre objetos inanimados para destruir los microorganismos e impedir la infección. Aunque el objetivo es el mismo, las condiciones de empleo de unos y otros varían extraordinariamente, ya que se pueden utilizar como desinfectantes sustancias a concentraciones que, como antisépticos, podrían lesionar los tejidos. La *esterilización* implica la destrucción completa y total de todo microorganismo, sean bacterias, esporas, parásitos, virus u hongos.

El creciente uso de técnicas invasivas como método de diagnóstico, la existencia de intervenciones quirúrgicas particularmente críticas y la cada vez mayor presencia de pacientes inmunodeprimidos obligan al seguimiento de correctos protocolos de desinfección y esterilización que pueden marcar la diferencia en el índice de infecciones de un centro concreto.

La piel y sus anejos, en los que existen gran cantidad y variedad de gérmenes, constituyen, mientras se mantienen intactos, el mejor mecanismo de defensa contra las infecciones. Cuando su integridad se altera (incisiones, punciones, traumatismos, etc.), penetran en el organismo originando infecciones de diversos tipos y gravedad. Las medidas de higiene personal y ambiental constituyen en la actualidad un arma insustituible para prevenir las infecciones.

Es evidente que un buen antiséptico y desinfectante debe ser germicida, poseer un amplio espectro, difundir con facilidad a través de detritos y pus, actuar de manera rápida y mantenida, no lesionar los tejidos ni alterar los objetos. Probablemente, estos son demasiado objetivos para ser alcanzados por un único producto. No todos los antisépticos y desinfectantes eliminan todos los gérmenes, si bien los de una misma familia suelen mostrar una actividad parecida. Aunque con numerosas excepciones, el orden de resistencia, de menor a mayor, es: bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas, micobacterias, hongos, virus y esporas. En la [tabla 65-11](#) se expone una clasificación que atiende a la estructura química.

1. Alcoholes

Se emplean el alcohol etílico y el alcohol isopropílico, siendo el 70% la concentración óptima para alterar y precipitar las proteínas y para reducir la tensión superficial de las bacterias.

Son bactericidas frente a todo tipo de bacterias, aunque hay especies que pueden sobrevivir. Sobre la piel, el alcohol al 70% mata en 2 min el 90% de las bacterias cutáneas siempre y cuando la piel esté húmeda. Su actividad germicida aumenta cuando previamente se limpia la piel con agua y detergente, y se frota con suavidad; también aumenta en combinación con otros antisépticos.

El alcohol tiene, asimismo, propiedades viricidas, aunque más inconsistentes; es, en cambio, pobre fungicida y no ataca las esporas secas. No sirve, pues, para esterilizar instrumentos.

No se deben aplicar en heridas, porque producen una fuerte irritación, alteran los tejidos y, al precipitar proteínas, forman coágulos que favorecen el crecimiento bacteriano.

Se utilizan con fines profilácticos antes de aplicar una inyección o de realizar una maniobra quirúrgica pequeña, pero, en general, el escaso tiempo de aplicación apenas si consigue una escasa reducción de la flora bacteriana. Los alcoholes se emplean también como agentes que, mediante frotamiento, limpian, lubrican y estimulan (rubefacientes) la piel de personas encamadas, con lo que evitan o retrasan la formación de úlcera de decúbito.

2. Aldehídos

Se utilizan el **formaldehído** y el **glutaraldehído** principalmente como desinfectantes de instrumentos quirúrgicos y endoscópicos, aparatos que contengan goma o plástico, hemodializadores, etc.

Ambos poseen un amplio espectro antiinfeccioso, que incluye virus y esporas, si bien el glutaraldehído es más activo que el formaldehído, pero su acción es lenta y requiere concentraciones altas, que son irritantes para los tejidos corporales. El grupo aldehído se combina con grupos amino para formar azometinas y otros enlaces, que, a la larga, incapacitan la vida celular; a altas concentraciones llegan a precipitar las proteínas.

El formaldehído se emplea a concentraciones que oscilan entre el 2 y el 8% según los casos. En concentración del 20-30% tiene propiedades as-tringentes y se utiliza en las hiperhidrosis, aplicado sobre palmas y plantas.

Tabla 65-11 Clasificación de antisépticos y desinfectantes

Alcoholes
Alcohol etílico
Alcohol isopropílico
Aldehídos
Formaldehído
Glutaraldehído
Oxidantes
Óxido de etileno
Peróxido de hidrógeno
Permanganato potásico
Biguanidas
Clorhexidina
Compuestos clorados
Cloraminas
Cloro y cloróforos
Hipoclorito sódico
Oxícloroseno
Compuestos yodados
Tintura de yodo
Yodóforos: povidona yodada
Fenoles
Fenol
Hexaclorofeno
Hexilresorcinol
Parabenos
Triclosán
Tensioactivos catiónicos
Benzalconio
Metilbencetonio
Compuestos de mercurio
Mercurocromo
Timerosal
Compuestos de plata
Nitrato de plata
Sulfadiazina argéntica

El glutaraldehído es un rápido esporicida. En solución acuosa al 2%, tamponada con bicarbonato sódico al 0,3% para dar un pH de 7,5-8,5, desinfecta y esteriliza material muy diverso, quirúrgico o endoscópico, pero su actividad se pierde a las 2 semanas de haberla preparado, porque tiende a polimerizarse en solución alcalina. La solución estabilizada en ácido se polimeriza más lentamente y llega a matar esporas en 20 min. A esta concentración (2%) se considera una sustancia nociva por inhalación y por ingestión, irritante de las vías respiratorias y piel y con posibilidad de sensibilización por inhalación y en contacto con la piel.

Existen combinaciones de soluciones de glutaraldehído a diversa concentración con otros productos que las estabilizan e incrementan su actividad germicida y esporicida, por ejemplo, las combinaciones con los estabilizadores polietilenglicol y con poloxámeros, o la combinación con fenato.

3. Oxidantes

El **óxido de etileno** es un agente alquilante volátil que difunde con rapidez, no corrosivo, antimicrobiano frente a todos los organismos a la temperatura ambiental. Se utiliza como alternativa a la esterilización por calor de medicamentos e instrumental. Reacciona con cloruros y agua para formar dos germicidas activos: el 2-cloroetanol y el etilenglicol. Se utiliza en cámaras especiales de esterilización para que el gas permanezca en contacto con el material durante horas.

Irrita las vías respiratorias y el pulmón. No se puede emplear tópicamente en la piel, porque es demasiado tóxico. El óxido de etileno y el 2-cloroetanol son mutágenos.

El **peróxido de hidrógeno** tiene escasa acción antiséptica y se debe, principalmente, al radical hidroxilo libre; además, produce oxígeno cuando entra en contacto con la catalasa de la sangre o de los tejidos. Aunque el oxígeno tiene escasa acción bactericida, con excepción de los gérmenes anaerobios, ayuda a liberar los detritos fijos a las heridas. Suele emplearse en solución al 3%; no es corrosivo. Al 1,5% en solución salina isotónica sirve para disolver el cerumen.

4. Biguanidas

La **clorhexidina** es una clorofenilbiguanida (fig. 65-4) que presenta un espectro antimicrobiano amplio. A pH entre 5 y 8 es muy eficaz frente a bacterias grampositivas (10 µg/mL) y gramnegativas (50 µg/mL), aunque la mayor parte de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital suele ser resistente a concentraciones de 50 µg/mL. Impide la germinación de las esporas, aunque no las mata; tampoco es viricida. Su actividad disminuye algo si existen proteínas, sangre y materia orgánica.

Su acción es rápida y presenta un elevado índice de adhesividad residual o permanencia en la piel, lo que favorece el mantenimiento y la duración de su actividad.

Se absorbe con gran dificultad a través de la piel, incluso después de muchos lavados diarios. Su toxicidad es mínima, pero se han descrito casos de sensibilidad por contacto y fotosensibilidad después del uso diario; puede teñir los dientes cuando se usa de manera constante para enjuagar la boca. Si penetra en el organismo en cantidad suficiente, provoca excitación del SNC, seguida de depresión.

El digluconato de clorhexidina se prepara al 4% para lavado y cepillado de manos, limpieza preoperatoria de la piel, preparación del campo quirúrgico, etc. En solución acuosa al 5% y asociado a un agente tensioactivo se emplea para desinfección de piel, tratamiento de heridas y quemaduras, y desinfección de instrumental, tubos, equipo anestésico, etc.; pero no es recomendable mantener el material en soluciones en recipientes abiertos que pueden contaminarse, ni usar el producto para «mantener desinfectados» termómetros, sondas u otro instrumental. En diluciones convenientes se emplea también en antisepsia de cavidades corporales (vejiga, uretra y

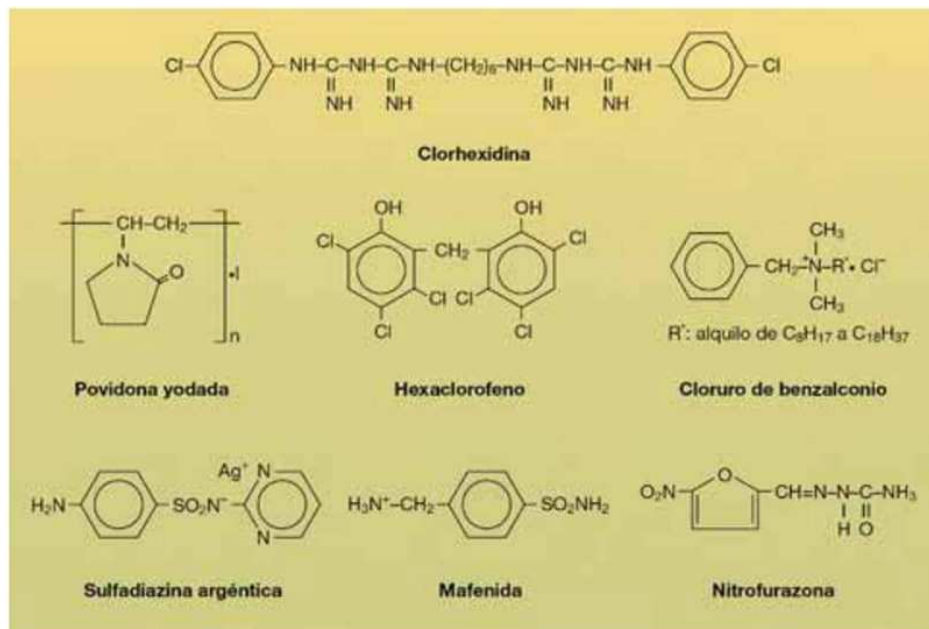


Figura 65-4 Estructura de fármacos anti-sépticos.

peritoneo) y de material endoscópico. Debe evitarse todo contacto, directo o indirecto, con el SNC, las meninges y el oído medio. Existen formas orales para antisepsia bucal y tratamiento de infecciones de la mucosa orofaríngea.

5. Compuestos clorados

El cloro es un germicida poderoso, que ejerce su actividad antibacteriana tanto si se encuentra en forma elemental como en forma de ácido hipocloroso no disociado, resultante de la hidrólisis del cloro.

El **cloro elemental** se usa exclusivamente para purificar el agua de consumo ordinario. El cloro mata bacterias, hongos, virus y protozoos, pero su actividad depende del pH, siendo 10 veces mayor a pH 6 que a 9; a pH 7, la concentración de cloro necesaria para matar la mayoría de los microorganismos en 15-30 s oscila entre 0,1 y 0,25 ppm. Esta actividad disminuye en presencia de materia orgánica, lo que se conoce con el nombre de demanda orgánica cuando se trata de desinfectar el agua, de ahí que la cantidad de cloro a echar al agua para su desinfección varía según las condiciones en que se encuentre; en aguas puras basta con añadir 0,5 ppm, mientras que en aguas fuertemente contaminadas apenas bastarán 20 ppm.

El **hipoclorito sódico** se usa a la concentración de alrededor del 5% para desinfectar material, pero diluido al 0,5% y ajustado a pH neutro con bicarbonato, se puede utilizar para limpiar las heridas de sus restos necróticos. Es también activo frente a bacterias, esporas, hongos, virus y protozoos, disminuyendo su actividad en presencia de materia orgánica.

El **oxidoroseno** es un germicida cloróforo formado por la mezcla de ácido hipocloroso y sulfonato alquilbenceno, que parece aumentar la actividad germicida del ácido mediante liberación lenta. Se emplea la sal sódica a la concentración del 0,2-0,4% como antiséptico tópico para preparación preoperatoria de la piel y para irrigación de heridas. Al 0,1-0,2% puede usarse en irrigaciones o aplicaciones urológicas y oftalmológicas.

Las **cloraminas** son aminas, amidas o imidas inestables en solución acuosa, que liberan así el cloro. Entre ellas se encuentra la tosilcloramina sódica, que sirve para desinfección de material quirúrgico, irrigaciones y desinfección de agua potable.

6. Compuestos yodados

Yodo en solución. Existen tres formas que contienen yodo disuelto, yodo libre y un yoduro. La **solución de yodo** está formada por el

2% de yodo y el 2,4% de yoduro sódico en agua; la solución fuerte de yodo denominada **solución de Lugol** contiene el 5% de yodo y el 10% de yoduro potásico; la **tintura de yodo** es una solución del 2% de yodo y del 2,4% de yoduro sódico en alcohol al 44-50%. La actividad antiséptica depende del yodo en forma libre; el yoduro proporciona I⁻, que se combina con I₂ para formar I₃⁻, el cual se comporta como yodóforo donante de I₂ según se va disociando.

La actividad germicida del yodo es poderosa. Ataca bacterias grampositivas y negativas, esporas, hongos, virus, quistes y protozoos. En ausencia de materia orgánica, mata la mayoría de las bacterias a la concentración del 0,0002% en 10 min, y en solución del 1% en 1 min, y los quistes amebianos, los virus intestinales y las esporas (no secas) a la concentración de 0,15%.

La presencia del alcohol es discutible: para unos autores aumenta la actividad germicida y la penetrabilidad; para otros apenas contribuye a la acción germicida y, en cambio, incrementa la acción irritante, por lo que no se puede utilizar en heridas.

A las concentraciones indicadas, tanto la solución acuosa de yodo como la tintura de yodo son poco tóxicas e irritantes en aplicación tópica, excepto en casos de hipersensibilidad al yodo.

Se emplean para la desinfección de la piel e infecciones cutáneas, prefiriéndose la tintura de yodo, mientras que para la desinfección de laceraciones de la piel y heridas se usa la solución de yodo.

En caso de emergencia, cinco gotas de tintura de yodo por litro de agua sirven para potabilizarla en 15 min, eliminando bacterias y amebas; las guardias requieren 12 gotas durante 1 h.

La **povidona yodada** es un yodóforo en el que el yodo forma complejo con el nitrógeno-pirrolidona de la povidona (polivinilpirrolidona) (v. fig. 65-4). En solución, el yodo se libera del complejo; en la solución acuosa al 10%, el yodo libre está a una concentración de 8 μM, mientras que al 0,1% lo está a 80 μM, ya que se favorece la disociación, por lo que su acción bactericida aumenta, pero debe tenerse en cuenta que a esa dilución la concentración de yodo libre es solo del 7% de la que se alcanza cuando el portador de yodo es el yoduro sódico, como ocurre en las soluciones de yodo. Las soluciones diluidas son poco estables y se deterioran con rapidez; la actividad antiséptica cesa cuando el producto se seca sobre la piel o en las ropas.

La povidona yodada se emplea en diversos preparados y concentraciones para el lavado de manos del personal sanitario, cepillado prequirúrgico, desinfección de la piel antes de operar, inyectar o aspirar, para la limpieza de pequeños cortes, heridas o rozaduras, para el tratamiento de heridas antes de que se formen escaras, porque estas limitan la penetración, para la desinfección de catéteres y equipo de diálisis, y para lavados vaginales en el tratamiento de tricomoniasis. Su eficacia protectora, comparada con otros productos, como las soluciones de yodo o la clorhexidina, varía en función de los objetivos que se pretenden, de los gérmenes que se desea eliminar y de la forma de utilización: la clorhexidina es más eficaz que la povidona yodada frente a bacterias grampositivas, pero menos frente a gramnegativas.

Puede producir dermatitis por contacto con el uso repetido y reacciones alérgicas.

7. Fenoles

El **fenol** es bacteriostático a concentraciones de entre 1:500 y 1:800, y bactericida y fungicida a concentraciones de entre 1:50 y 1:100; no es esporicida. Posee actividad anestésica local y, de hecho, su acción antiprurítica es el motivo principal de su presencia al 0,5-1,5% en múltiples fórmulas de aplicación tópica. En función de la concentración puede producir irritación dérmica y necrosis; si la absorción es grande, llega a provocar excitación del sistema nervioso, seguida de depresión. No se debe usar en mujeres embarazadas ni en niños menores de 6 meses.

El **cresol** es una mezcla de tres isómeros metílicos del fenol, tres veces más potente que este como bactericida. Por su acción irritante solo se emplea como desinfectante, pero debe cuidarse de no utilizar fenol ni cresol para desinfectar gomas, plásticos o aparatos que puedan absorberlos y que después se apliquen a la piel y las mucosas, porque pueden provocar quemaduras.

El **hexilresorcinol** es un bactericida más eficaz y menos tóxico que el fenol. Se emplea para enjuagar la boca y la orofaringe, y para limpieza de heridas, aunque puede ser irritante.

Los llamados **parabenos** son ésteres del ácido *p*-hidroxibenzoico: butil-, propil-, etil- y metilparabeno. Combinan la acción del fenol con la acción antimetabólica del ácido *p*-hidroxibenzoico. En la práctica solo se emplean como conservantes de diversos preparados farmacéuticos, tanto para uso tópico como parenteral. Son bactericidas y antifúngicos a concentraciones de entre el 0,1 y el 0,3%. Por su frecuente presencia en preparaciones dérmicas, son responsables de algunas dermatitis por contacto, aunque su incidencia es baja.

El **paraclorometaxilenol** o **cloroxilenol** al 0,5-2% es bactericida, con mayor eficacia que el fenol. Es un componente de preparados para lavado de manos y de preparados que se utilizan en el tratamiento de acné, seborrea e infecciones óticas. Puede irritar la piel y es alérgico.

El **triclosán** es un bactericida de amplio espectro, con excepción de *P. aeruginosa*. Se utiliza como antiséptico en jabones (al 1%) y en el tratamiento de pequeñas lesiones al 0,1-0,2% (quemaduras y picaduras) y del acné. Puede producir dermatitis por contacto.

El **hexaclorofeno** es un bifenol policlorado (v. fig. 65-4) de gran eficacia frente a bacterias grampositivas, pero escasa o nula frente a gramnegativas y esporas; de hecho, *E. coli* y *P. aeruginosa* pueden contaminar recipientes con hexaclorofeno y ocasionar infecciones hospitalarias, razón por la que suele añadirse cloroxilenol. La presencia de pus o suero reduce la actividad. Por la cantidad de inconvenientes de este producto, ya no se prescribe en España.

Se acumula en la piel, de manera que el lavado diario origina una especie de depósito del que se libera lentamente, favoreciendo una protección bacteriostática de varias horas.

Es tóxico cuando penetra en el interior; esto se produce por ingestión oral o por aplicación tópica repetida en la piel de niños prematuros que presenta pequeñas excoriaciones o tras varios lavados diarios de piel o de vagina. La intoxicación es de carácter neurológico: confusión, letargia, diplopía, sacudidas, convulsiones, paro respiratorio y muerte. Puede ser teratogénico.

8. Detergentes catiónicos

Algunos detergentes de amonio cuaternario muestran intensa actividad bactericida *in vitro*, pero solo moderada *in vivo*. Esta actividad es

mayor frente a bacterias grampositivas que frente a gramnegativas, y se ejerce también frente a algunos hongos y protozoos (p. ej., *Trichomonas vaginalis*). Su eficacia es claramente mayor en solución alcohólica que en solución acuosa. Los principales compuestos son: **benzalconio** (v. fig. 65-4), **bencetonio**, **cetilpiridinio**, **cetrimonio** y **decalinio**. Se encuentran en forma de múltiples preparados, con fines antisépticos y desinfectantes.

Como antisépticos presentan varios inconvenientes que han motivado la restricción de su empleo en favor de otros compuestos. Son menos activos que la clorhexidina o los compuestos yodados, y son antagonizados por jabones, pus y otro material orgánico. Forman una película en la piel por debajo de la cual pueden germinar bacterias. Su acción es lenta y son absorbidos por gases, goma, plásticos y apósitos, perdiendo actividad. Aunque poco irritantes, pueden ocasionar reacciones alérgicas.

El benzalconio se usa en concentración de 1:750 en piel intacta, pequeñas heridas y rozaduras; para mucosas o heridas más grandes, la concentración es de 1:2.000 a 1:5.000. Para desinfección de material, debe añadirse alguna sustancia antioxidante y comprobarse que la solución no se contamine con esporas o bacterias resistentes.

Se emplean también como espermicidas, incorporados a productos de aplicación vaginal, con fines anticonceptivos (v. cap. 51).

9. Compuestos metálicos

Derivados de mercurio. Los mercuriales merbromina y tiomerosal son compuestos orgánicos con muy débil actividad bacteriostática, ampliamente superada por otros antisépticos. La absorción masiva de estos compuestos produce intoxicación mercurial. Su uso prácticamente ha desaparecido.

Derivados de plata. Los iones argénticos reaccionan con grupos SH y otros grupos de las proteínas, a las que desnaturalizan; esta puede ser la base de su poderosa actividad germicida. El **nitrate de plata**, aplicado localmente, tiene intensa actividad bactericida en concentración 1:1.000 y actividad astringente; a concentraciones mayores es cáustico, empleándose para eliminar verrugas cutáneas. El ión argéntico precipita con el cloruro de los líquidos tisulares, por lo que penetra escasamente. Los depósitos de plata se ennegrecen con la luz, tiñendo el tejido orgánico y la ropa. En solución al 1%, se aplica en el saco conjuntival de los recién nacidos para protegerlos de la oftalmía del recién nacido. Al 0,5% se aplica tópicamente en heridas de segundo y tercer grado para evitar las infecciones con *P. aeruginosa*, sobre todo si no se puede emplear sulfadiazina argéntica; pero, dado que penetra mal, debe emplearse antes de que se formen escaras. Su precipitación con cloruro y formación de sales insolubles puede llegar a provocar hipocloremia e hiponatremia, si se emplea de manera extensa y prolongada. La sulfadiazina argéntica se explica más adelante.

Derivados de cinc. Tienen muy ligera acción antiséptica; se emplean principalmente por otras propiedades: astringente, antiperspirante y corrosiva. Las sales muy ionizables, como el cloruro de cinc, son muy irritantes. El **sulfato de cinc** se emplea en solución oftálmica al 0,25% para la conjuntivitis angular y al 4% en preparaciones dérmicas para tratar el acné, el impétigo y ciertas formas de lupus; también forma parte de preparados antiperspirantes y desodorantes. El **óxido de cinc** se utiliza como suave astringente y antiséptico en pomadas, polvos y pastas para el tratamiento de eccema, impétigo, úlceras varicosas, intertrigo y psoriasis; la calamina es una asociación de óxido de cinc (98%) y óxido férrico. El piritionato de cinc se utiliza para el tratamiento de la seborrea y caspa en concentración al 1-2%.

10. Fármacos quimioterapéuticos tópicos en quemaduras

Las quemaduras infectadas constituyen un problema terapéutico por la isquemia que producen; de ahí la necesidad de aplicar tópicamente agentes quimioterapéuticos, sin olvidar la profunda limpieza de la zona afectada con eliminación del tejido necrótico existente. Los más utilizados son: **sulfadiazina argéntica**, **mafenida**, **nitrofurazona** y **povidona yodada** (v. fig. 65-4).

Las bacterias grampositivas aisladas con mayor frecuencia en las quemaduras infectadas son los estafilococos y los estreptococos β -hemolíticos. Las gramnegativas son *P. aeruginosa* y *E. coli*; menos frecuentes son *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia* y *Serratia*. Pueden aparecer también hongos, sobre todo *Candida albicans*.

La sulfadiazina argéntica se emplea abundantemente cuando las quemaduras son extensas y graves; no penetra tanto como la mafenida, pero tampoco produce tanto dolor ni las alteraciones electrolíticas de esta.

La nitrofurazona no suele ser activa en infecciones por *Pseudomonas*, en cuyo caso suele preferirse la gentamicina. La povidona yodada penetra mal, pero es activa frente a *C. albicans*.

En la **sulfadiazina argéntica** se suman la acción de la sulfamida (v. anteriormente) y la de la plata (v. apartado VI, 9). Es eficaz frente a una gran variedad de bacterias grampositivas y negativas, incluida *Pseudomonas*, y frente a *Candida*. Es el fármaco de elección para tratar quemaduras e injertos infectados, y para impedir su infección en pacientes con alto riesgo.

No produce las alteraciones electrolíticas que provoca el nitrato de plata, aunque se use en zonas extensas y de forma prolongada, ni suele causar dolor como la mafenida. A veces puede originar alguna erupción, picor o quemazón.

Si el tratamiento es prolongado y en superficies amplias, puede absorberse suficiente sulfadiazina para provocar reacciones sistémicas. No parece que tenga capacidad sensibilizante.

En forma de crema (10 mg/g) se aplica sobre toda la superficie quemada con un grosor de 1-3 mm, previo lavado y desbridamiento de la herida. Por su escasa solubilidad permanece varias horas, de ahí que baste aplicarlo 1-2 veces al día.

La **mafenida-acetato** tiene estructura similar a las sulfamidas, su espectro es parecido al de la sulfadiazina argéntica, y es particularmente eficaz frente a las cepas sensibles de *P. aeruginosa*. Su acción no es inhibida por el pus y otros productos orgánicos. Por ser soluble, difunde con facilidad y penetra a través de las escaras, por lo que mantiene su eficacia en presencia de estas (p. ej., quemaduras eléctricas). Dentro del organismo es metabolizada y tanto ella como su metabolito son capaces de inhibir la anhidrasa carbónica.

Provoca dolor local, a veces intenso, lo que en ocasiones hace difícil su aplicación. Puede producir fenómenos de sensibilización, en forma de reacciones alérgicas, y alteraciones electrolíticas como consecuencia de la evaporación de líquidos y de la inhibición de la anhidrasa carbónica.

Se emplea principalmente para prevenir infecciones, como alternativa a la sulfadiazina argéntica, en pacientes con alto riesgo. En forma de crema se aplica 2-3 veces al día, con un grosor de 1 o 2 mm.

La **nitrofurazona** es un nitrofurano con acción bactericida sobre gérmenes grampositivos y gramnegativos, y algunos protozoos, pero desarrolla fácilmente resistencia a *P. aeruginosa*. No se absorbe a través de la piel, ni siquiera cuando existen quemaduras; no produce dolor. Puede ser responsable de fenómenos de sensibilización. Se utiliza en las quemaduras en forma de pomada y crema al 0,2%.

La **povidona yodada** sirve para prevenir o para tratar la sepsis originada por quemaduras infectadas, si bien se prefieren la sulfadiazina argéntica y la mafenida. En las condiciones habituales de empleo, con menos del 20% de superficie afectada, no se absorbe en grado suficiente. No penetra a través de las escaras.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed A, Daneshmandi M. Nonclassical biological activities of quinolone derivatives. *J Pharmaceut Sci* 2012;15:52-72. Disponible en: www.cspcCanara.org.
- Balfour JA, Todd PA, Peters DH. Fleroxacin. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in various infections. *Drugs* 1995;49:794-850.
- Ball P. Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:557.
- Bennett WM. Guide to drug dosage in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:326-54.
- Bergan T, Ortengren B, Westerlund D. Clinical pharmacokinetics of co-trimazine. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:372-86.
- Block SS. Disinfection, sterilization, and preservation. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.
- Blondeau JM. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones. *Clin Ther* 1999;21:3-40.
- Carroll DN, Carroll DG. Interactions between warfarin and three commonly prescribed fluoroquinolones. *Ann Pharmacother* 2008;42:680-5.
- Davey PG. Overview of drug interactions with quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1988;22(Suppl C):97-107.
- Davis R, Bryson HM. Levofloxacin A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994;47:677-700.
- Demling RH. Burns. *N Engl J Med* 1985;313:1389-98.
- Edwards DJ, Bowles SK, Svensson CK, Rybak MJ. Inhibition of drug metabolism by quinolone antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:194-204.
- Facchinetti V, Gomes CR, De Souza MV, Vasconcelos TR. Perspectives on the development of novel potentially active quinolones against tuberculosis and cancer. *Mini Rev Med Chem* 2012;12:866-74.
- Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:101-19.
- Forrest A, Nix DE, Ballou CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073-81.
- Goa KL, Bryson HM, Martzham A. Spofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability in lower respiratory tract infections. *Drugs* 1997;53:700-25.
- Green Md, Van Eijk, Van ter Kuile FQ, et al. Pharmacokinetics of sulfadoxine-pyrimethamine in HIV infected and uninfected pregnant women in Western Kenya. *J Infect Dis* 2007;196:1403-8.
- Harrell RM. Fluoroquinolone-induced tendinopathy: what do we know? *South Med J* 1999;92:622-5.
- Henwood JM, Monk JP, Enoxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1988;36:32-66.

- Hooper DC, Strahilevitz J. Quinolones. In: Mandell, Douglas, Bennett's, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p487-510. cap. 35
- Kärpänäja P, Nyberg ST, Bergman M, et al. (and the Finnish study group for antimicrobial resistance. FIRE Network). Connection between trimethoprim-sulfamethoxazole use and resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2480-5.
- Kim M, Nightingale C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: Andriole, editor. The quinolones. 3rd ed. San Diego (CA): Academic Press; 2000. p. 169-202.
- Koulaouzidis A, Bhat S, Moschos J, Tan C, De Ramon A. Nitrofurantoin-induced lung- and hepatotoxicity. *Ann Hepatol* 2007;6:119-21.
- Lode H, Hoffken G, Prinzing C, Glatzel P, Wiley R, Olschewski P, et al. Comparative pharmacokinetics of new quinolones. *Drugs* 1987;34(Suppl. 1):21-5.
- Lubasch A, Keller I, Borner K, Koeppe P, Lode H. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2600-3.
- Naber KG. Fluoroquinolones in urinary tract infections. Proper and improper use. *Drugs* 1996;52(Suppl. 2):27-33.
- Noel GJ, Natarajan J, Chien S, Hunt TL, Goodman DB, Abels R. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:292-303.
- Paknikar SS, Narayana S. Newer antibacterials in therapy and clinical trials. *N Am J Med Sci* 2012;4:537-47.
- Patel SS, Spencer C, Enoxacin. A reappraisal of its clinical efficacy in the treatment of genitourinary tract infections. *Drugs* 1996;51:137-60.
- Percival A. The appropriate use of quinolones. *Drugs* 1996;52(Supl 2):34-6.
- Rubinstein E, Camm J. Cardiotoxicity of fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:593-6.
- Rutala WA, Cole EC. Antiseptics and disinfectants: safe and effective? *Infect Control* 1984;5:215-8.
- Sebben JE. Sterilization and care of surgical instruments and supplies. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:381-94.
- Sebben JE. Surgical antiseptics. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:759-65.
- Stein GE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 1996;23(Suppl. 1):S19-24.
- Van Voorhis WC. Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infections. *Drugs* 1990;40:176-202.
- Von Rosenstiel N, Adam D. Quinolone antibacterials. An update of their pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1994;46:872-901.
- Witkowski JA, Parish LC. Bacterial skin infections: management of common streptococcal and staphylococcal lesions. *Postgrad Med* 1982;72:166-85.
- Yamane K, Wachino JJ, Suzuki S, et al. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob. Agents Chemother* 2007;51:3354-60.
- Yee GC, McGuire TR. Pharmacokinetic drug interactions with cyclosporin (part I) *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 319-32. (part II) *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 400-15.
- Zellner PR, Bugyi S. Povidone-iodine in treatment of burn patients. *J Hosp Infect* 1985;(Supl A):139-46.

Farmacología de las infecciones por micobacterias

A. Mediavilla, J.M. García-Lobo y J. Flórez

I. Quimioterapia antituberculosa

A. Principios generales

1. Objetivos y problemas del tratamiento

Las infecciones por micobacterias (*M. tuberculosis* o *M. atípicas*: *avium*, etc.) se consideran hoy incluidas en un grupo de enfermedades infecciosas reemergentes. En los últimos años se estima que la tuberculosis es prevalente en un tercio de la población mundial y que, a partir de este reservorio, se producen 10.000.000 de nuevos casos en el mundo cada año, siendo los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) el grupo más afectado.

Los objetivos de la quimioterapia antituberculosa son dos: la eliminación rápida de los bacilos y la prevención de las recaídas. Con la quimioterapia preventiva se pretende impedir la infección de individuos en contacto íntimo con casos activos. Para conseguir estos objetivos, y teniendo en cuenta las características de los fármacos antituberculosos actualmente disponibles, se deben considerar dos principios fundamentales: el tratamiento requiere dos o más fármacos a los que los bacilos sean sensibles y debe mantenerse 3-6 meses una vez que el esputo se ha negativizado.

El tratamiento de la tuberculosis presenta tres problemas importantes: el elevado incumplimiento terapéutico ante la necesidad de mantener un tratamiento muy prolongado, que favorece la aparición de recaídas, el progresivo aumento de micobacterias multirresistentes, y el coste elevado de los tratamientos muy prolongados que resulta insoportable en países en vías de desarrollo, en los que el índice de infecciones es mayor. Esto ha impulsado el diseño de regímenes terapéuticos de duración más corta de la que clásicamente se consideraba óptima, con resultados no óptimos, pero sí esperanzadores (v. más adelante).

El desarrollo de resistencias es cada vez más frecuente y no solo está apareciendo frente a los dos fármacos de primera línea, isoniazida y rifampicina, con las llamadas cepas multirresistentes (MDR-TB), sino que surgen cepas de *M. tuberculosis* con multirresistencias (cepas XDR) que se definen como resistentes a isoniazida y rifampicina, más alguna fluorquinolona y, al menos, uno de los fármacos de segunda línea (capreomicina, kanamicina o amikacina). Casi un millón de nuevos casos anuales son causados por MDR-TB. Por último, en el caso de las micobacterias atípicas, especialmente *Mycobacterium scrofulaceum* y *Mycobacterium avium-intracellulare*, son menos sensibles a los diferentes fármacos, es más difícil su diagnóstico, progresan más rápidamente y asientan en localizaciones poco comunes, incluidas las meninges. La frecuente asociación entre sida y tuberculosis es causa de un incremento significativo de morbilidad y su tratamiento no está todavía perfectamente

definido, puesto que, aunque existen fármacos activos para el tratamiento de ambas infecciones, las alteraciones en la actividad del sistema enzimático hepático CYP puede producir concentraciones subterapéuticas de antirretrovirales (v. interacciones).

2. Clasificación de los fármacos antituberculosos

Los fármacos antituberculosos guardan entre sí muy poca relación, al menos aparente, en su estructura o en su mecanismo íntimo de acción, a lo que puede atribuirse la eficacia de la administración combinada. Se dividen, atendiendo a su valor terapéutico, en dos grandes grupos:

- De primera línea; con un alto índice beneficio/riesgo, que deben ser empleados en primer lugar: isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y estreptomina.
- De segunda línea; su índice eficacia/riesgo es menor, pero pueden resultar muy eficaces en casos de toxicidad a los anteriores o resistencias: aminoglucósidos (kanamicina y amikacina), fluoroquinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino y moxifloxacino), capreomicina, clofazimina, etionamida, ácido paraaminosalicílico (PAS), cicloserina, rifabutina y rifapentina.

El efecto farmacológico es bactericida sobre *M. tuberculosis* en fase de división. La frecuencia con que el bacilo se multiplica y la intensidad de su actividad metabólica varían en función de la concentración de oxígeno (el bacilo es aerobio) y del pH del medio en que se encuentra. En las cavidades pulmonares, donde la tensión de oxígeno es alta y el medio es neutro o alcalino, las condiciones son óptimas para la división del bacilo; en cambio, en el ambiente intracelular del macrófago, pobre en oxígeno y de pH ácido, la multiplicación es escasa; finalmente, en las lesiones caseosas cerradas, las condiciones son intermedias. También se conoce la elevada capacidad de persistencia de los bacilos en localizaciones no bien determinadas. De estos hechos se deduce que en un organismo existen poblaciones diferentes de bacilo que pueden presentar una sensibilidad diversa a los distintos fármacos antituberculosos.

La isoniazida y la rifampicina se comportan como buenos tuberculocidas en espacios extracelulares cavitarios, en los intracelulares de los macrófagos y en las lesiones caseosas. Sin embargo, la rifampicina y la pirazinamida son más activas que la isoniazida frente a los bacilos que se replican lenta o intermitentemente dentro de los macrófagos o en las lesiones caseosas cerradas; estos son, precisamente, los que provocan recaídas. La estreptomina es bactericida exclusivamente con los bacilos de división rápida y localización extracelular. Por último, el etambutol no es bactericida,

sino bacteriostático; su principal utilidad se basa en la capacidad de retrasar la aparición de resistencias a los demás fármacos.

3. Resistencias a los fármacos

Las micobacterias desarrollan resistencias con facilidad, lo que se explica por la aparición de mutantes espontáneos. Hasta ahora no se han aislado plásmidos asociados a la resistencia. No es cierto, sin embargo, que las micobacterias muten a frecuencias más altas que otras bacterias; hay que buscar las causas de esta tendencia en las peculiaridades de la enfermedad y lo tedioso de los tratamientos que se extienden con frecuencia 1 año completo, con la consiguiente dificultad de seguimiento por los pacientes. El abandono prematuro del tratamiento puede originar la desaparición de los síntomas, pero sin alcanzar una esterilización completa, lo que favorece episodios de reactivación producidos por bacilos que han resistido al tratamiento inicial y entre los cuales puede haber un número importante de mutantes resistentes.

Cuando se habla de resistencia a antibióticos en tuberculosis se distingue entre *resistencia primaria*, la que se desarrolla en es-
tirpes inicialmente sensibles a lo largo del tratamiento, y *resistencia adquirida*, aquella en que la infección está causada por un bacilo que ya era resistente al antibiótico. La resistencia primaria se debe a monoterapia, tratamientos inadecuados o incompletos, mientras que la adquirida resulta de la diseminación de bacilos resistentes. La incidencia de resistencias depende del área geográfica y se acepta que todavía no es muy alta. La resistencia a la isoniazida, que es la más frecuente, se estima en un 10%.

Las *cepas multirresistentes (MDR)* estudiadas resultan de la acumulación de varias mutaciones, que producen resistencia a un antibiótico individual cada una. Cuando una cepa MDR acumula, además, resistencia a dos o más fármacos secundarios, se habla de cepas extremadamente multirresistentes o XDR.

Para evitar la resistencia primaria se recomiendan los tratamientos combinados con varios fármacos que, además, deben seguirse estrictamente con la duración prescrita.

La resistencia adquirida se debe combatir también con medidas que eviten la diseminación de bacilos resistentes a partir de pacientes sin tratar o en el curso del tratamiento. Se trata de medidas de aislamiento de pacientes en fases activas de la enfermedad y medidas higiénicas. También es importante la pronta identificación de es-
tirpes resistentes. Las *pruebas de susceptibilidad* con *M. tuberculosis* son muy lentas, debido a su velocidad de crecimiento, y se realizan después de haber aislado los bacilos del paciente. En algunas ocasiones, las cepas multirresistentes se han diseminado a partir de un solo paciente y pueden llegar a crear auténticas epidemias con graves implicaciones sanitarias, como ocurrió con el clon W originario de Nueva York y que se diseminó posteriormente a varios países. Estas cepas pueden identificarse con relativa facilidad gracias a técnicas de *epidemiología molecular*, que pueden hacerse más rápidamente que las pruebas de susceptibilidad y alertar sobre la existencia de un determinado clon de bacilos multirresistentes.

Las resistencias a los diferentes tuberculostáticos se producen por los mecanismos que se comentan a continuación.

- a) *Isoniazida y etionamida*. La isoniazida no tiene actividad antibacteriana; los propios bacilos tuberculosos la transforman en el compuesto biológicamente activo. Esta transformación la lleva a cabo la catalasa-peroxidasa micobacteriana, producto del gen *katG*. La forma activa de la isoniazida actúa inhibiendo una enoilreductasa (producto del gen *inhA*) que actúa sobre restos acilos de ácidos grasos largos (>20 C) unidos a la proteína transportadora de acilo. Este paso es esencial para la síntesis de los ácidos grasos que se hallan en los ácidos micólicos de las cubiertas de las micobacterias. El análisis de los mutantes resistentes

a la isoniazida revela que existen tres tipos (los dos primeros representan más del 90% de los casos): mutantes en el gen *katG*, son mutantes con defecto en la catalasa-peroxidasa necesaria para la activación de la isoniazida a su forma activa; mutantes en el gen *inhA* que producen una enoil reductasa activada que no es inhibida por la forma activada de la isoniazida, y mutantes que producen una cantidad muy alta de enoil reductasa; aunque la enzima es normal y, por lo tanto, inhibida por la isoniazida, al haber una cantidad alta se permite una síntesis normal de lípidos, incluso si hay isoniazida. La etionamida es un análogo de la isoniazida, por lo que actúa de forma similar. Los mutantes *katG* no producen resistencia a la etionamida, lo que indica que los mecanismos de activación de los dos fármacos son diferentes. Sin embargo, los mutantes *inhA* son simultáneamente resistentes a la isoniazida y la etionamida. La activación de la etionamida en *M. tuberculosis* tiene lugar por la acción de una monooxigenasa producto de un gen denominado *etaA*. Mutaciones en este gen producen resistencia a la etionamida.

- b) *Rifampicina*. La mayoría de las mutaciones que confieren resistencia a la rifampicina se localizan en el gen *rpoB*, que codifica para la subunidad β de la ARN-polimerasa. Como sucede con otros antibióticos, todas las mutaciones identificadas se localizan en una región muy pequeña del gen, lo que posibilita la identificación directa de la mutación por secuenciación directa del ADN, como alternativa a otras pruebas microbiológicas de susceptibilidad. Los derivados de la rifampicina, como la rifabutina y la rifapentina, comparten el modo de acción, por lo que los mutantes en *rpoB* confieren resistencia a todos los antibióticos del grupo.
- c) *Estreptomicina*. El mecanismo más frecuente de resistencia a la estreptomicina en otras bacterias es la producción de enzimas inactivantes de aminoglucósidos (v. cap. 62). Aunque enzimas de este grupo se encuentran en los genomas de muchas micobacterias, no se ha descrito que produzcan resistencia, aunque estas se relacionen con el gen *rpsL* que codifica para la proteína S12 de la subunidad pequeña del ribosoma, y el gen *rrs*, que codifica el ácido ribonucleico (ARN) ribosómico 16S. Aunque no se ha determinado el efecto estructural de estas mutaciones en *M. tuberculosis*, se supone que su efecto es paralelo al que producen en *E. coli*. En esta bacteria, la proteína S12 y el ARNr 16S interactúan en la subunidad pequeña del ribosoma y constituyen el sitio de unión de la estreptomicina. El efecto de las mutaciones es una alteración de la estructura ribosómica que impide la unión efectiva de la estreptomicina. Estas mutaciones descritas limitan la resistencia a estreptomicina, que no es cruzada a otros aminoglucósidos, por lo que la kanamicina o amikacina podrían usarse en estos casos.
- d) *Etambutol* [EMB; (S, S)-2,2'-(etilendiimino)di-1-butanol] es un inhibidor de la biosíntesis del arabinogalactano, presente en las paredes de las micobacterias, que posiblemente actúa inhibiendo las arabinosil transferasas que lo sintetizan. La resistencia a etambutol suele estar asociada con mutaciones bien localizadas en los genes *embABC* que codifican arabinosil transferasas, y *embB* es el más frecuentemente afectado. Una cuarta parte de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a etambutol estudiadas presentan los genes *embABC* normales, lo que indica que existen otros mecanismos para adquirir la resistencia.
- e) *Pirazinamida*. Debe ser convertida a ácido pirazinoico (POA). La reacción es catalizada por una enzima de la micobacteria denominada pirazinamidasa, producto del gen *pncA*. Como ocurre en otros casos, muchos de los mutantes resistentes a la pirazinamida llevan mutaciones en el gen *pncA*. En otros casos, la resistencia se consigue por bloqueo del transporte del profármaco al interior bacteriano o por una expulsión activa del POA. *M. tuberculosis* es especialmente sensible a la pirazinamida, mientras que otras especies de micobacterias no tuberculosas suelen ser resistentes. En esos casos, la resistencia se debe a un sistema muy activo de expulsión del ácido pirazinoico. En *M. tuberculosis*, el sistema de expulsión o salida no funciona. Por otra parte, un pH ácido contribuye a la acumulación de POA en el interior de la micobacteria y a la actividad de la pirazinamida.

Resistencia intrínseca. Algunos grupos de antibióticos eficaces contra bacterias (p. ej., β -lactámicos, tetraciclinas) no son eficaces contra las micobacterias, lo que se ha atribuido a que la impermeabilidad de la pared de micobacterias para estos compuestos impide alcanzar concentraciones intrabacterianas eficaces. La localización intracelular de las micobacterias

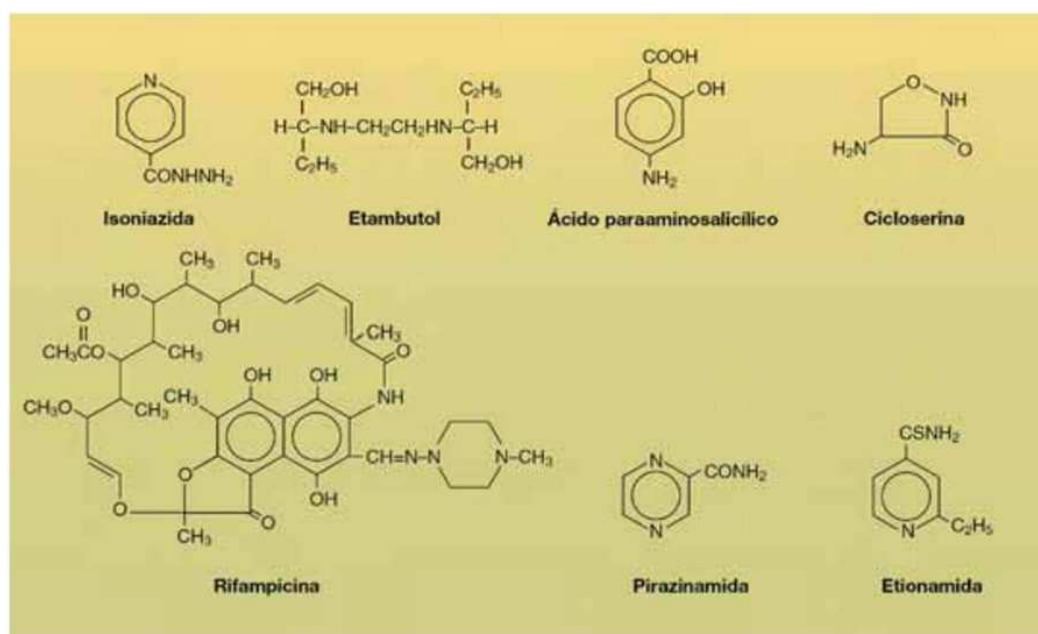


Figura 66-1 Estructura de los fármacos antituberculosos.

en los macrófagos alveolares contribuye también a este efecto. Se van conociendo otras razones que contribuyen a crear cierto nivel de resistencia intrínseca a antibióticos en micobacterias. El análisis del genoma de *M. tuberculosis* ha mostrado la presencia de al menos 20 sistemas de transporte con características de bombas de salida, conocida causa de resistencia múltiple a antibióticos en otras bacterias. Las especificidades combinadas de estos sistemas cubren un amplio abanico de compuestos antituberculosos. En general, parece que los niveles de expresión fisiológicos de estos sistemas no son suficientes como para producir resistencia. Sin embargo, la presencia de estos sistemas es preocupante en términos de resistencia por: a) la posibilidad de tener mutantes naturales que sobreexpresen las bombas de salida en grado suficiente como para producir resistencia; b) la baja especificidad de estas bombas pudiera conducir a una situación de multiresistencia a través de un locus genético único; y c) las bombas de salida podrían proporcionar una resistencia de bajo nivel, que, si bien no es suficiente para crear resistencia clínica, crea el terreno apropiado para la aparición de mutantes con mecanismos específicos de resistencia.

B. Fármacos de primera línea

1. Isoniazida

Es la hidrazida del ácido isonicotínico (fig. 66-1), descubierta tras la observación de que la nicotinamida poseía actividad tuberculostática.

Tiene actividad específica frente a las micobacterias tuberculosas: es altamente eficaz frente a *M. tuberculosis* (concentración mínima inhibidora [CMI]: 0,025-0,5 µg/mL) y *M. bovis*; de las micobacterias atípicas, la más sensible es *M. kansasii*. Se comporta como altamente bactericida contra los bacilos en fase de crecimiento rápido, tanto extracelulares como intracelulares; en cambio, es bacteriostática contra los bacilos en estado de reposo. Continúa siendo el mejor compuesto antimicobacteriano, analizado de manera individual, por su índice eficacia/riesgo, bajo coste, facilidad de administración y aceptación por parte de los pacientes; por ello constituye la base de los diversos regímenes de administración.

Sin embargo, y por la frecuencia con que pueden aparecer resistencias a la isoniazida, nunca se administra sola, salvo en las pautas profilácticas que se mencionan más adelante (v. apartado I, D). La base de la resistencia se ha explicado en el apartado I, A, 3.

La isoniazida afecta a numerosas funciones biológicas del bacilo, pero su acción primaria es inhibir la síntesis de los ácidos micólicos, componentes lipídicos específicos de las membranas de las micobacterias. La primera acción que se observa es su capacidad para interferir en el bacilo el alargamiento de un ácido graso de 26 carbonos, con lo que inhibe la síntesis de ácidos grasos de cadena muy larga, que son los precursores de los ácidos micólicos de la membrana. La desestructuración de la membrana implica la incapacidad del bacilo para crecer y dividirse, y la pérdida de viabilidad. El tiempo de contacto de la isoniazida con el bacilo es importante: a mayor tiempo, mayor inhibición, que puede hacerse irreversible.

1.1. Características farmacocinéticas

Se absorbe muy bien por vía oral (biodisponibilidad hasta del 90%), pero puede haber un fenómeno de primer paso; el $t_{m\acute{a}x}$ es de 1-2 h. De forma excepcional y en casos críticos, se puede administrar por vía parenteral. Apenas se une a proteínas y difunde con facilidad a todos los tejidos, material caseoso, líquidos ascítico y pleural; en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la concentración es el 20% de la plasmática, pero en caso de afectación meníngea, la permeabilidad aumenta y los niveles en el líquido se aproximan a los plasmáticos.

La isoniazida es metabolizada casi totalmente en el hígado, mediante acetilación e hidroxilación. Existe heterogeneidad de carácter genético en la capacidad de acetilar la isoniazida, lo que repercute en la $t_{1/2}$ del fármaco (v. cap. 8); en los acetiladores rápidos, la $t_{1/2}$ es de 80 min, mientras que en los lentos es de unas 3 h. En la práctica esto no repercute en la eficacia terapéutica ni en el riesgo de toxicidad, porque la dosis diaria proporciona niveles sanguíneos que se encuentran en el intervalo terapéutico (4 mg/kg alcanza niveles de 0,8 mg/L en los acetiladores lentos, y 0,2-0,4 mg/L en los rápidos). Solo en los inactivadores lentos, con insuficiencia renal asociada, puede haber acumulación con mayor incidencia de reacciones tóxicas. Pasa a la leche en el 20%.

1.2. Reacciones adversas e interacciones

Considerado un fármaco poco tóxico, esto ha contribuido a su posición en la terapéutica antituberculosa, aunque deben vigilarse con especial cuidado los signos de alteración hepática y neurológica.

Entre las 4 y las 8 semanas de tratamiento puede aparecer hepatitis y necrosis. La incidencia de la hepatitis aumenta con la edad: en menores de 25 años es del 1%, y puede llegar al 2,5% después de los 50 años. La incidencia también aumenta en pacientes alcohólicos o en los que toman asociadamente otros fármacos hepatotóxicos, como la rifampicina y la pirazinamida. El hecho de que aumenten las transaminasas (al comienzo del tratamiento en más de un 10% de pacientes) no significa que se vaya a desarrollar una hepatitis; suelen descender espontáneamente sin suspender el tratamiento; solo hay que plantearse si aumentan más de cinco veces sobre el valor normal. Lógicamente, el riesgo aumenta en pacientes con insuficiencia hepática.

Las alteraciones neurológicas pueden ser periféricas o centrales; guardan relación con la depleción de piridoxina, por lo que se aconseja asociar esta vitamina de manera sistemática. La isoniazida se combina con el piridoxal y su fosfato, e inhibe su capacidad de actuar como coenzima. Produce neuritis periférica, neuritis óptica con atrofia, espasmos musculares, convulsiones, ataxia, mareo, parestesias, encefalopatía tóxica y alteraciones mentales de diverso tipo, incluidas las de carácter psicótico. A pesar de ello, no está contraindicada en pacientes epilépticos y psiquiátricos, pero la isoniazida inhibe el metabolismo de la fenitoína, por lo que aumenta sus concentraciones plasmáticas. Otras reacciones son: erupciones, fiebre, trastornos hematológicos (agranulocitosis, eosinofilia y anemia), vasculitis, síndromes artríticos y molestias gástricas. Se han descrito síndromes tipo lupus de carácter reversible.

1.3. Aplicaciones terapéuticas

Es el fármaco de elección en el tratamiento y la profilaxis de la tuberculosis, en todas sus formas. Su aplicación y dosis se exponen en el apartado I, D.

2. Rifampicina

Es un derivado semisintético de un antibiótico complejo macrocíclico, la rifampicina B, obtenida de *Streptomyces mediterranei* (v. fig. 66-1).

De amplio espectro, inhibe el crecimiento de numerosas micobacterias, tanto típicas como atípicas, y de bacterias grampositivas y gramnegativas. Es bactericida contra formas intracelulares y extracelulares de *M. tuberculosis*, *M. bovis* y casi todas las cepas de *M. kansasii*, y sobre cepas de micobacterias atípicas (tipo II o escotocromógenas: *M. scrofulaceum*; tipo III o no fotocromógenas: *M. avium-intracellulare*). Es activa también sobre diversas cepas de *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, *Legionella*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* y *Klebsiella* (tabla 66-1).

La rifampicina se fija de manera específica a la subunidad β de la ARN-polimerasa dependiente del ADN de bacilos y bacterias, inhibe su actividad y suprime la iniciación de las cadenas de ARN. Esta acción no se lleva a cabo en la ARN-polimerasa del núcleo de células eucariotas y solo a grandes concentraciones en la polimerasa mitocondrial. Desaparecen los ribosomas de los bacilos.

Aparece resistencia con rapidez *in vitro* e *in vivo* tanto en micobacterias como en otras bacterias (*Neisseria meningitidis*), en particular si se administra sola, pero se demora considerablemente cuando se administra asociada a isoniazida, etambutol, estreptomycin u otros antimicobacterianos. La resistencia se debe a modificaciones en la ARN-polimerasa que impiden la fijación del antibiótico (v. apartado I, A, 3).

2.1. Características farmacocinéticas

Biodisponibilidad oral superior al 90%; dosis de 600 mg proporcionan un nivel máximo de 7-8 mg/L, pero la administración repetida induce la enzima desacetilante hepática e incrementa el

Tabla 66-1 Actividad antibacteriana de la rifampicina

Especie bacteriana	CMI <i>in vitro</i> (μ g/mL)
<i>M. tuberculosis</i>	0,005-02
<i>M. kansasii</i>	0,25-1
<i>M. marinum</i>	0,25-1
<i>M. scrofulaceum</i>	4-16
<i>M. avium-intracellulare</i>	4-16
<i>M. leprae</i>	0,3 ^a
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,0003-0,012
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,1-0,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,1-0,8

CMI: concentración mínima inhibidora.
^a Obtenida en ratón *in vivo*.

aclaramiento biliar. El alimento interfiere en la velocidad y la intensidad de la absorción. Difunde libremente a los tejidos y líquidos corporales, atraviesa la placenta y la BHE; aunque la concentración en el LCR es mínima, si existe inflamación llega a ser el 50% de la plasmática. Sufre desacetilación en el hígado y se transforma en 2,5-O-desacetilrifampicina, también activa, eliminándose en gran parte por la bilis; hasta el 50% de la forma original lo hace por el riñón y la bilis, alcanzándose concentraciones terapéuticas en estos líquidos. En el intestino presenta circulación enterohepática.

Debido al proceso de autoinducción enzimática que produce vía CYP450, durante el tratamiento aumenta su aclaramiento descendiendo su $t_{1/2}$ de eliminación de 2-5 h a menos de 2 h a las 2 semanas. La probenecida reduce su excreción al bloquear la captación hepática. La isoniazida incrementa la semivida de la rifampicina en los acetiladores lentos al interferir en su metabolismo. A su vez, la rifampicina, por su efecto inductor enzimático, acelera el metabolismo de muchos otros fármacos.

2.2. Reacciones adversas e interacciones

La mayoría de los pacientes toleran bien la rifampicina, que puede producir inicialmente algunas molestias digestivas, erupción cutánea, algias musculares y articulares, y calambres en las extremidades, pero la reacción más frecuente e importante es de carácter hepático. En las primeras semanas puede aparecer ictericia asintomática de tipo colestásico, que, al parecer, se debe a fenómenos de competencia entre la captación de bilirrubina y el fármaco en la célula hepática; se resuelve en pocos días. Independientemente, pueden aparecer signos de disfunción hepática, con aumento de la SGPT, más tempranos que con la isoniazida; esta disfunción es más frecuente en alcohólicos, en pacientes hepáticos, en quienes reciben isoniazida simultáneamente y en niños. La lesión celular es más difusa que en el caso de la hepatitis por isoniazida y con menos grado de inflamación periportal.

Los síntomas de tipo neurológico son: fatiga, somnolencia, cefalea, mareo, ataxia, desorientación, falta de concentración y parestesias.

Ocasionalmente aparece una reacción de tipo inmunológico, más frecuente si la administración es intermitente. Consiste en un síndrome de carácter gripal con disnea, a veces púrpura con

Tabla 66-2 Dosificación habitual de los principales fármacos antituberculosos

Régimen	Dosis en mg/kg (máxima cada 24 h)					
	Isoniazida	Rifampicina	Pirazinamida	Etambutol	Estreptomicina	Rifabutina
a) Cada 24 h						
Adultos	5 (300)	10 (600)	15-30 (2.000)	15-25	15 (1.000)	5 (300)
Niños	10-20 (300)	10-20 (600)	15-30 (2.000)	15-25	20-40 (1.000)	10-20 (300)
b) Dos veces por semana						
Adultos	15 (900)	10 (600)	50-70 (4.000)	50	25-30 (1.500)	5 (300)
Niños	20-40 (900)	10-20 (600)	50-70 (4.000)	50	25-30 (1.500)	10-20 (300)
c) Tres veces por semana						
Adultos	15 (900)	19 (600)	50-70 (3.000)	25-30	25-30 (1.500)	—
Niños	20-40 (900)	10-20 (600)	50-70 (3.000)	25-30	25-30 (1.500)	—

trombocitopenia y leucocitopenia; rara vez pueden aparecer hemólisis con hematuria y hemoglobinuria e insuficiencia renal. En estos casos se debe reducir la dosis y/o suspender la rifampicina. Debe indicarse a los pacientes que la orina, las heces, la saliva, el sudor, el semen y las lágrimas pueden teñirse de rojo o naranja.

Interacciones. Se han descrito numerosas interacciones de interés clínico: a) por aumentar el metabolismo, disminuye los niveles de corticoesteroides, anticonceptivos orales, anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, metadona, digoxina, quinidina, bloqueantes β (propranolol, metoprolol), antifúngicos imidazólicos, teofilina, antirretrovirales (nevirapina, inhibidores de la proteasa), inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus); y b) algunos fármacos pueden aumentar los niveles de la rifampicina: fluconazol, cotrimoxazol, atovacuona, claritromicina, delavirdina, amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir o los inhibidores de la proteasa; aunque puede ocurrir, como en el caso de los antirretrovirales, y especialmente los inhibidores de la proteasa, el efecto contrario (disminución de los niveles de estos), por lo que es necesario vigilar tanto la respuesta clínica como la posible aparición de efectos adversos dependientes de la concentración (v. caps. 10 y 69).

2.3. Aplicaciones terapéuticas

Está indicada en la tuberculosis, en infecciones por ciertas micobacterias atípicas y en la lepra (v. apartados I, D; II, 2, y III, 5; y tabla 66-2). Asociada a vancomicina, se utiliza en infecciones por *S. aureus* resistentes a meticilina y en infecciones por *Legionella*, asociada a macrólidos.

2.4. Otros derivados

Rifabutina. Derivado de la rifampicina S con actividad similar sobre *M. tuberculosis*, pero mayor sobre *M. avium complex* y *M. fortuitum*. Se caracteriza por poseer gran afinidad por los tejidos, donde alcanza concentraciones 5-10 veces superiores que en el plasma, donde las concentraciones son inferiores que las obtenidas tras la misma dosis de rifampicina. Su t_{1/2} de eliminación es más prolongada

(32-67 h) y es metabolizada en el hígado por enzimas CYP3A con una capacidad inductora menor (50%) que la de la rifampicina. Esto puede originar interacciones bidireccionales con macrólidos e inhibidores de la proteasa. Habitualmente se recomienda reducir la dosis de rifabutina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa, porque este fármaco es de elección en el tratamiento de infecciones por micobacterias en el sida. La dosis para adultos es de 300 mg/24 h por vía oral. Su administración se ha asociado con uveítis, depósitos corneales, neutrocitopenia, artralgias y decoloración cutánea, efectos adversos que aparecen más frecuentemente con dosis altas del antibiótico. Su uso se recomienda en caso de falta de respuesta al tratamiento con rifampicina, aunque no se pueden descartar las resistencias cruzadas.

Rifapentina. Es un derivado de este grupo cuya absorción es mucho más lenta (t_{max} de 5-6 h frente a 1,5-2 h de rifampicina y 2,5-4 h de rifabutina), pero en presencia de alimentos aumenta el área bajo la curva (AUC) un 40-50%, lo que la diferencia claramente de la rifampicina. La potencia inductora de la rifapentina sobre enzimas hepáticas es mayor que la de la rifabutina, pero menor que la de rifampicina. Su t_{1/2} de eliminación es de 14-18 h, 5 veces mayor que la rifampicina. Posee mayor potencia sobre *M. tuberculosis* que la rifampicina (CMI 1-2 veces menor) con efecto dependiente de la concentración. La FDA ha aprobado su uso (600 mg, dos veces/semana) en la tuberculosis pulmonar. Es un fármaco bien tolerado, pero deben ampliarse los datos clínicos.

Rifaximina. Por pertenecer al grupo de las rifamicinas, se incluye en este capítulo, pero carece de actividad sobre micobacterias. Su actividad es mayor sobre bacterias grampositivas, con cierta actividad sobre enterobacterias, *Clostridium difficile* y *Helicobacter pylori*, así como *bacteroides*, *peptococcus* y *peptoestreptococcus*. Este espectro y su prácticamente nula absorción oral hacen que pueda ser útil en el tratamiento de infecciones intestinales, en sobreinfecciones bacterianas postantibioterapia, en profilaxis de cirugía digestiva y en la erradicación de micobacterias de localización intestinal. En ensayos clínicos, el antibiótico ha resultado eficaz en el tratamiento de la encefalopatía hepática y de la diverticulitis.

3. Etambutol

Es un fármaco sintético (v. fig. 66-1) que actúa exclusivamente sobre las micobacterias en fase de crecimiento: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, la mayoría de las cepas de *M. kansasii* y algunas atípicas

del grupo III (no fotocromógenas). Su acción es bacteriostática, incluso sobre cepas resistentes a la isoniazida y la rifampicina. De mecanismo no bien definido, a la concentración de 1 µg/mL inhibe la síntesis de ARN u otro material intracelular. La resistencia al etambutol se produce lentamente y su incorporación al tratamiento tiene el gran valor de demorar la aparición de resistencias a otros tuberculocidas.

3.1. Características farmacocinéticas

Biodisponibilidad oral de un 80% y t_{\max} de 2-4 h; tras 25 mg/kg, su concentración plasmática es de 5 mg/L. Se fija a proteínas en el 40% con buena distribución tisular, que incluye el LCR. La eliminación es principalmente renal, en su mayor parte sin metabolizar; la $t_{1/2}$ es de 3 a 4 h.

3.2. Reacciones adversas

A las dosis recomendadas es poco tóxico, aunque provoca algunas reacciones de hipersensibilidad, con fiebre, artralgia, erupciones cutáneas y prurito, molestias gastrointestinales, cefalea, mareo, desorientación y alucinaciones. Dosis >15 mg/kg pueden provocar neuritis retrobulbar con reducción de la agudeza y del campo visual, alteración de la percepción de colores y escotomas; se recomienda una exploración visual antes de iniciar el tratamiento y prevenir a los pacientes para que informen de cualquier alteración de la visión, ya que la alteración (dependiente de la dosis) suele ser reversible. Puede producir hiperuricemia por competir con la secreción tubular de ácido úrico.

3.3. Aplicaciones terapéuticas

Tratamiento de tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, de forma asociada. Su eficacia es grande en casos de recaídas y si existe resistencia a la isoniazida y la rifampicina (v. apartado I, D, y [tabla 66-2](#)).

4. Estreptomina

Es un aminoglucósido cuya estructura, espectro y propiedades se exponen en el [capítulo 62](#). Fue el primer tuberculostático que redujo la mortalidad de la tuberculosis. *In vitro* es bactericida frente a *M. tuberculosis* a concentraciones entre 0,4 y 10 mg/L, pero *in vivo* su acción es solo bacteriostática y actúa exclusivamente sobre los bacilos de localización intracelular. Desarrolla resistencia con gran rapidez cuando se administra como fármaco único, porque la proporción de bacilos primariamente resistentes es alta (1 de cada 10⁶), localizados en las lesiones pulmonares cavitarias. Es frecuente que un paciente que muestra resistencia primaria a la isoniazida también la presente a la estreptomina.

Su eficacia en los primeros meses de tratamiento está ampliamente confirmada, en asociación con otros fármacos antituberculosos. Sus formas de aplicación en el tratamiento de la tuberculosis y otras infecciones por micobacterias se detallan en los apartados I, D, y II.

5. Pirazinamida

Análogo de la nicotinamida (v. [fig. 66-1](#)), muestra actividad tuberculicida solo en medios ácidos, de ahí que su eficacia sea máxima frente a los bacilos de localización intracelular (macrófagos), a concentración de 12,5 mg/L. Actualmente se considera de primera línea en los tratamientos de duración corta, asociado a la isoniazida y la rifampicina. Utilizada como fármaco único, se desarrollan resistencias con rapidez relacionadas con mutaciones en el gen que codifica la pirazinamidasas (v. apartado I, 3).

5.1. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral, con un t_{\max} de unas 2 h (45 mg/L con dosis de 1 g). Tiene buena distribución tisular y alcanza concentraciones suficientes en el LCR. Se metaboliza en el hígado y los metabolitos, fundamentalmente el ácido pirazinoico, son excretados por la orina. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 12 h.

5.2. Reacciones adversas

La más frecuente es digestiva (náuseas, vómitos); la hepatotoxicidad, dependiente de la dosis, aparece en un 15%; asociada a isoniazida, la incidencia puede ser mayor, pero en dosis habituales (20-35 mg/kg/día), la incidencia se reduce, sobre todo si la administración no supera los 2 meses. En cualquier caso, es necesario vigilar la función hepática.

Puede producir hiperuricemia, por inhibir la secreción de ácido úrico, nefritis intersticial, rhabdomiólisis, erupción cutánea y fotosensibilidad.

5.3. Aplicaciones terapéuticas

Véanse pautas de tratamiento en los apartados I, D, y II, y en la [tabla 66-2](#).

C. Fármacos de segunda línea

1. Quinolonas

El creciente aumento de resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos de primera línea promovió el mayor uso de estos derivados en el tratamiento de la tuberculosis por bacterias multi-resistentes. Actúan, como en otras especies bacterianas, inhibiendo la ADN girasa. Han mostrado mayor utilidad el ciprofloxacino, el ofloxacino, moxifloxacino y el levofloxacino, administrados en asociación con otros antituberculosos ([tabla 66-3](#); v. [cap. 65](#)).

2. Etionamida

Tioamida del ácido isonicotínico (v. [fig. 66-1](#)), presenta actividad bacteriostática en concentración de 0,6-2,5 mg/L frente a *M. tuberculosis*, y en concentración de 10 mg/L frente a micobacterias fotocromógenas. Su utilidad en la clínica humana está limitada por sus frecuentes reacciones adversas.

Tiene buena absorción oral, se distribuye ampliamente por todo el organismo y atraviesa la BHE alcanzando concentraciones en el LCR similares a las plasmáticas. Se metaboliza en el hígado y su $t_{1/2}$ plasmática permite administrarla cada 12 h.

Produce con gran frecuencia molestias digestivas, con irritación gastrointestinal, náuseas, pirosis, vómitos y anorexia. Ello obliga a reducir la dosis a la mitad en el 50% de los pacientes, con la consiguiente reducción en la eficacia. Causa también alteraciones neurológicas (desde neuropatías periféricas hasta alteraciones psiquiátricas). Provoca hepatotoxicidad en el 5% de los pacientes y en ocasiones puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad.

Aplicación clínica: véanse el apartado I, D, y la [tabla 66-3](#).

3. Cicloserina

Antibiótico análogo a la D-serina. *In vitro* tiene actividad bacteriostática frente a *M. tuberculosis* a concentraciones de 5-20 mg/L. Su acción se debe a la capacidad de competir con la D-serina en la síntesis de la pared bacteriana.

Se absorbe bien por vía oral, con un t_{\max} de 3-4 h, alcanzando concentraciones de 50 mg/L. Se distribuye por todos los tejidos y atraviesa bien la BHE. Un 30% es metabolizado y el resto es

Tabla 66-3 Dosificación de fármacos antituberculosos de segunda línea

Fármaco	Dosis/24 h	Vía	Dosis/semana
Cicloserina	500-700 mg	Oral	5
Ciprofloxacino	750 mg	Oral	5
Etionamida	500-750 mg	Oral	5
Kanamicina/ capreomicina	15 mg/kg	i.m./i.v.	3-5
Levofloxacino	750 mg	Oral	5
Ofloxacino	600-800 mg	Oral	5

i.m.: vía intramuscular; i.v. vía intravenosa.

excretado por la orina, donde alcanza concentraciones elevadas; su uso debe controlarse en insuficiencia renal. Las reacciones adversas principales son neurológicas, con temblores, hiperreflexia, alteraciones visuales, crisis convulsivas y ausencias; las psiquiátricas comprenden somnolencia, aturdimiento, confusión, nerviosismo, irritabilidad, reacciones psicóticas, depresivas y paranoides; los episodios psicóticos ocurren en el 10% de los pacientes. Está contraindicada en epilépticos. La mayor parte de estas reacciones se pueden evitar si se controlan las concentraciones plasmáticas.

Su utilización se señala en los apartados I, D, y II. La dosis inicial es de 250 mg/12 h, pudiendo aumentarse a 500-1.000 mg/día repartidos en dos dosis;

4. Capreomicina

Es un antibiótico polipeptídico producido por *Streptomyces capreolus*. Las cepas de *M. tuberculosis* son susceptibles a concentraciones de 1-50 mg/L (en general, 10 mg/L). Las concentraciones máximas plasmáticas son de unos 30 mg/L. Su uso queda reservado para cepas resistentes. Se administra por vía parenteral (v. tabla 66-3). Puede producir acúfenos, pérdida de audición, proteinuria, cilindruria y retención de nitrógeno y eosinofilia. No se debe administrar junto con viomicina o estreptomina, porque sus toxicidades se suman.

5. Ácido paraaminosalicílico (PAS)

Derivado del ácido salicílico y análogo del ácido paraaminobenzoico (v. fig. 66-1) que se emplea como sal sódica o cálcica. Su efecto es bacteriostático débil, exclusivamente frente a *M. tuberculosis*, en concentraciones de 1 mg/L. Administrado solo es de escasa utilidad, pero, en asociación con la isoniazida y la estreptomina, retrasa la aparición de resistencias. La necesidad de que las dosis sean altas y la frecuencia de molestias que origina, contribuyeron a su sustitución por el etambutol; sin embargo, por su bajo coste continúa utilizándose en países en desarrollo.

El mecanismo de acción es similar al de las sulfamidas (v. cap. 65, apartado I). Se absorbe bien por vía oral, con un t_{max} de 1,5-2 h, y se distribuye ampliamente por todos los tejidos y líquidos orgánicos, aunque apenas atraviesa la BHE. Se metaboliza en el 50% por acetilación, siendo excretados rápidamente por la orina tanto los metabolitos como el fármaco sin modificar; la semivida es de alrededor de 1 h, aumentando algo en caso de insuficiencia renal. La probenecida retrasa la excreción del compuesto.

Son frecuentes las reacciones adversas, en general leves. Aparecen molestias gastrointestinales muy diversas y cuadros de hipersensibilidad con manifestaciones variadas (fiebre, malestar, dermatitis, agranulocitosis, etc.).

Véase la aplicación clínica, en el apartado I, D, y la tabla 66-2. Su uso queda relegado a situaciones de recaídas que exigen nuevos tratamientos y a las resistencias primarias.

6. Aminoglucósidos

La **amikacina** es el antibiótico aminoglucósido más activo frente al *M. tuberculosis* y otras micobacterias (v. apartado II). Su farmacocinética y propiedades se analizan en el capítulo 62.

La **kanamicina** es menos activa, pero más barata que la amikacina. Es útil en casos de recaídas.

7. Fármacos de reciente introducción y en desarrollo

La alta incidencia de tuberculosis y el hecho de haber sido declarada de emergencia global por la OMS han aumentado el interés por desarrollar nuevos antituberculosos y valorar la posible actividad antituberculosa de antibióticos existentes y autorizados para otros usos. Este grupo comienza a denominarse de tercera línea.

Bedaquilina (diarilquinolina). Es el primer fármaco aprobado por la FDA en los últimos 40 años (aunque por procedimiento acelerado) para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) en mayores de 18 años. Inhibe la 5'-trifosfato (ATP) sintetasa, enzima esencial en la generación de energía en *M. tuberculosis*. A pesar de sus ventajas farmacocinéticas y eficacia terapéutica, demostrada en la rápida conversión del esputo, sus graves efectos adversos cardiovasculares (prolongación del QT) podrían haber sido causa de muerte en pacientes en un ensayo clínico en fase II (el 12,7% del grupo tratado frente al 2,5% del grupo placebo), aunque no puede descartarse el grado de influencia de la propia enfermedad tuberculosa. La FDA ha obligado a insertar una advertencia sobre estos hechos en la información del producto. Su aprobación definitiva está pendiente de datos más concluyentes.

Linezolid. Tiene actividad demostrada sobre *M. tuberculosis* a concentraciones <1g/mL *in vitro* (v. cap. 63). Es necesaria experiencia clínica suficiente para que esta indicación sea aprobada.

Clofazimina. Posee actividad *in vitro* sobre micobacterias atípicas (*M. chelonae*, *abscessus* y *avium-intracellulare*), pero son necesarios datos clínicos suficientes. Se describe en el apartado II de este capítulo.

Otros fármacos. Están en diversas fases de estudio derivados nitroimidazoles (PA824-Sutezolid; OPC-67683 o Delamanid), piroles, etilendiaminas, otras oxazolidinonas, benzotiazinonas y oxadiazoles. Van especialmente orientados a acortar el tratamiento y con actividad en infecciones MDR o XDR-TB.

D. Pautas de la quimioterapia antituberculosa

1. Tratamiento curativo

La pauta actual más extendida para el tratamiento de la tuberculosis, conocida como DOTS (*Directly Observed Treatment Short*), consiste en: a) *fase inicial* de 2 meses en la que se administran diariamente isoniazida (I) (5 mg/kg, máx. 300 mg/día), rifampicina (R) (10 mg/kg, máx. 600 mg/día) y pirazinamida (P) (25 mg/kg, máx. 2 g/día). En pacientes VIH+ o emigrantes procedentes de áreas con elevada incidencia de resistencia a la isoniazida, se incluye en esta primera fase etambutol (E) (25 mg/kg). Algunas pautas incluyen el etambutol para todos los pacientes, y b) *fase de continuación* de 4 meses, normalmente con I y R o de 7 meses en pacientes VIH+ (6-9 meses duración total del tratamiento). La OMS recomienda el seguimiento estricto del tratamiento, así como la evaluación microbiológica

de los pacientes cuando sea posible. Las tuberculosis MDR o XDR, definidas anteriormente, exigen tratamientos diferentes que incluyan antituberculosos de segunda y tercera línea.

2. Tratamiento de recaídas

Si inicialmente el paciente recibió I + E, o I + E + ES (estreptomina), y se ha vuelto resistente a la I, esta se sustituirá por R. Cuando se sospechen resistencias, se debe añadir a los previamente usados una combinación de 2-3 fármacos, que incluya al menos uno no usado de acción débil (etambutol, etionamida, PAS o cicloserina), en espera de datos sobre susceptibilidad. La asociación P + ES suele ser excelente, y puede ser sustituida la ES por capreomicina. En infecciones resistentes a los cuatro grandes se utilizarán tres o cuatro de segunda línea junto con dosis altas de I (15 mg/kg).

3. Terapia preventiva

Se deben considerar dos casos: a) prevención de la infección en un individuo con Mantoux negativo en contacto íntimo con el caso activo, y b) prevención de la infección en un individuo ya infectado, pero que no muestra actividad (Mantoux claramente positivo, sin que se aprecien signos radiológicos de actividad; la infección es subclínica). En el primer caso, se habla de quimioprofilaxis verdadera, mientras que en el segundo se trata de quimioprofilaxis en una infección subclínica.

La profilaxis se realiza con un solo fármaco: I o R; normalmente I en dosis en adultos de 4-5 mg/kg/día o 300 mg/día más piridoxina (15-50 mg/día); en niños, 10 mg/kg/día. Se repite el Mantoux a los 3 meses; si es negativo y ya no hay contacto con el paciente, se suspende la medicación; si es positivo o se mantiene el contacto, se continúa el tratamiento durante 12 meses. Si la isoniazida no se tolera o está contraindicada, se sustituye por rifampicina, 600 mg/día.

4. Tuberculosis extrapulmonares

En la *meningitis tuberculosa*, la isoniazida alcanza concentraciones en el LCR similares a las plasmáticas en dosis de 15 mg/kg/día y algo mayores en niños. Tras valorar la evolución, si es favorable se reduce a las dosis habituales. La rifampicina debe asociarse a las dosis habituales. Si hay sospecha de resistencias, tanto etambutol como pirazinamida y etionamida alcanzan buenas concentraciones en el LCR, no así los aminoglucósidos. Se recomienda la asociación de corticosteroides (dexametasona).

En la *pericarditis tuberculosa*, el tratamiento es similar al de la tuberculosis pulmonar; puede ser necesario añadir corticoides y debe valorarse la necesidad de la pericardiectomía.

En la *tuberculosis ósea* se utilizan los regímenes asociados que contengan isoniazida como base o rifampicina.

En la *tuberculosis renal* se emplean las asociaciones de fármacos múltiples, con el régimen isoniazida-rifampicina como base; la duración puede ser de 9 meses, aunque otros autores prefieren prolongarla a 2 años.

II. Infecciones por micobacterias no tuberculosas

1. Fármacos utilizables

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) constituyen un grupo heterogéneo de especies de crecimiento lento y otras de crecimiento rápido, lo que determina el tipo y duración del tratamiento. En la [tabla 66-4](#) se expone la clasificación más aceptada de las MNT y su sensibilidad a los fármacos que, *in vitro*, mostraron sensibilidad a las concentraciones terapéuticas alcanzables en clínica. Algunas especies son susceptibles a los fármacos que se emplean en la tuberculosis: rifampicina, isoniazida, aminoglucósidos, etambutol y otros tuberculostáticos menores. En cambio, otras responden a antibióticos propios de infecciones piógenas, como eritromicina o algunas cefalosporinas. Las infecciones por MNT han cobrado actualidad por su implicación en la patología infecciosa de los pacientes inmunodeprimidos, especialmente *M. avium-intracellulare* y *M. scrofulaceum*.

La **rifampicina** (v. [tabla 66-1](#)) presenta buena actividad sobre *M. kansasii* y *M. marinum*, algo menor frente a *M. scrofulaceum*, *M. avium-intracellulare* y *M. ulcerans*, y es en general ineficaz frente a *M. fortuitum*. No debe emplearse sola, porque se desarrollan resistencias con facilidad.

La **isoniazida** inhibe el 40% de las cepas de *M. kansasii* a la concentración de 1-5 µg/mL y solo el 10-30% de *M. intracellulare*. Debido a su limitada susceptibilidad, se emplean dosis altas de 10-15 mg/kg/día, lo que incrementa el riesgo de toxicidad.

Tabla 66-4 Susceptibilidad *in vitro* de micobacterias atípicas a diversos fármacos antiinfecciosos

Fotocromógenos I	<i>M. kansasii</i>	Claritromicina (4), rifampicina (4), estreptomina (4), etionamida (4), amikacina (3), cicloserina (3), etambutol (3) e isoniazida (2)
	<i>M. marinum</i>	Rifampicina (4), amikacina (4), etambutol (4), claritromicina (4), kanamicina (4), minociclina (3) y doxiciclina (3)
Escotocromógenos II	<i>M. scrofulaceum</i>	Amikacina (4), eritromicina (4), estreptomina (4), rifampicina (3), etionamida (2) e isoniazida (1)
No cromógenos III	<i>M. avium-intracellulare</i>	Claritromicina (4), rifabutina (4), clofazimina (3), etionamida (2), rifampicina (2), estreptomina (2), amikacina (2), cicloserina (2) y etambutol (1)
Crecimiento rápido IV	<i>M. fortuitum</i>	Cefoxitina (4), cefmetazol (4), imipenem-cilastatina (4), amikacina (4), ciprofloxacino u ofloxacino (4), minociclina (4), o doxiciclina (2), cotrimoxazol (4) y claritromicina (3)
	<i>M. chelonae</i>	Claritromicina (4), azitromicina (4), amikacina (3), kanamicina (3), imipenem (2) y doxiciclina (1)
	<i>M. chelonae (abscessus)</i>	Claritromicina (4), amikacina (3), cefoxitina (3) e imipenem (3)
Otras	<i>M. ulcerans</i>	Rifampicina (4), estreptomina (4) y clofazimina (2)
Porcentaje de cepas que mostraron sensibilidad a los fármacos, a concentraciones alcanzables en terapéutica: 4: 81-100%; 3: 61-80%; 2: 41-60%; 1: 21-40%. Tomado de Alford, 1995.		

Los aminoglucósidos son bastante útiles. La **estreptomina** es muy eficaz en infecciones por *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, algo menos en las producidas por *M. avium-intracellulare* y *M. ulcerans*, e ineficaz frente a *M. fortuitum*. La **amikacina** actúa frente a *M. marinum*, pero es mucho menos activa frente a *M. fortuitum*; susceptibilidad intermedia muestra *M. avium-intracellulare*.

El **etambutol**, la **etionamida** y la **cicloserina** son de acción intermedia en infecciones por *M. avium-intracellulare*. La **capreomicina** es el único tuberculostático activo en infecciones por *M. fortuitum*.

La **rifabutin** inhibe el 90% de las cepas de *M. avium-intracellulare* en concentraciones de 2 mg/mL, habiéndose comprobado que reduce al 50% aproximadamente la incidencia de la infección y la diseminación bacteriana, tras la administración de dosis de 300 mg/día, en pacientes de sida con menos de 200 CD4/ μ L.

La **eritromicina** es activa prácticamente sobre todas las cepas de *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, algunas cepas de *M. avium-intracellulare*, *M. chelonae* y *M. abscessus*. Sin embargo, la **claritromicina** y la **azitromicina** poseen mayor actividad que la eritromicina sobre *M. avium-intracellulare*, como se señaló en el capítulo 63; estos fármacos no deben utilizarse en monoterapia por la facilidad con que se seleccionan cepas resistentes.

El **ciprofloxacino** es activo *in vitro* sobre *M. avium-intracellulare*, considerándose en la actualidad una alternativa válida en el tratamiento de infecciones por esta especie bacteriana.

Algunos β -lactámicos (**cefotaxima**, **cefmetazol** e **imipenem**) son eficaces en el tratamiento de infecciones por *M. fortuitum* y *M. abscessus*, especies que también son sensibles a **doxiciclina** y **minociclina**. El **sulfametoxazol** es también activo sobre estas dos últimas especies de micobacterias, presentando también actividad, solo o asociado a **trimetoprima**, sobre *M. marinum* y *M. kansasii*.

La **clofazimina**, fármaco muy activo sobre *M. leprae* (v. apartado III, 3) es también activa *in vitro* sobre *M. avium-intracellulare* en concentraciones de 1,6-2 mg/mL.

2. Utilización terapéutica

En las infecciones por *M. kansasii* se recomienda la asociación de isoniazida, rifampicina y etambutol, manteniéndose el tratamiento durante 2 años. Otra asociación válida es isoniazida, rifampicina y estreptomina durante 1 año. En casos con mala respuesta o por aparición de resistencias, se pueden asociar cinco o seis fármacos, incluidos productos de mayor toxicidad.

En infecciones por *M. scrofulaceum*, si es posible, se recomienda la limpieza quirúrgica de la zona afectada; en el tratamiento farmacológico se utilizan isoniazida, rifampicina, estreptomina y cicloserina asociadas, siendo útil, probablemente, la claritromicina.

En el caso de *M. fortuitum* son útiles amikacina, cefotaxima, cefmetazol, doxiciclina, sulfametoxazol, rifampicina, ciprofloxacino y ofloxacino; en general, se utiliza la amikacina asociada a alguno de los otros fármacos señalados. Habitualmente, en la enfermedad pulmonar se recomienda comenzar el tratamiento con amikacina y cefotaxima o cefmetazol por vía intravenosa durante 4-8 semanas, continuando por vía oral con sulfametoxazol y doxiciclina más ciprofloxacino u ofloxacino al menos durante 6 meses.

Sin embargo, las infecciones por *M. avium-intracellulare* (MAC) todavía en este momento presentan mayores dificultades terapéuticas. En la actualidad se consideran fármacos de primera línea la claritromicina y la azitromicina. Una pauta establecida asocia claritromicina (500 mg/12 h) + etambutol (25 mg/día) + clofazimina (200 mg/día) o estreptomina (10-12 mg/kg/día por vía intramuscular) o ciprofloxacino (750 mg/12 h); este tratamiento se mantiene durante 1-2 meses, continuando luego con claritromicina (750 mg/24 h) + etambutol (15 mg/día), con o sin clofazimina (50-100 mg/día), durante 3-24 meses en pacientes sin sida. En el sida, si la infección es diseminada, el tratamiento, en general, debe mantenerse durante toda la vida. Teniendo esto en cuenta, es importante diseñar regímenes que sean eficaces y bien tolerados.

Se ha comprobado que la absorción oral de los fármacos está reducida en los pacientes con sida, alcanzándose en consecuencia concentraciones plasmáticas significativamente más bajas, lo que añade una dificultad más al

tratamiento, sobre todo en infecciones, como las que se acaban de describir, en las que la sensibilidad de los microorganismos responsables es muy baja. La rifampicina y el etambutol son los fármacos de peor absorción, siendo la absorción oral de rifabutin menos alterada. Además, estos pacientes requieren tratamiento simultáneo con otros fármacos (antibacterianos, antifúngicos, antiretrovirales, etc.), por lo que en ellos son extraordinariamente frecuentes los efectos adversos y las interacciones farmacológicas: rifampicina-ketoconazol o fluconazol-macrólidos (v. caps. 60, 63, 69), entre las más importantes.

III. Quimioterapia antileprosa

3. Objetivos terapéuticos

La lepra está causada por *Mycobacterium leprae*. Su tratamiento es quimioterapéutico, siendo sus objetivos suprimir la infección en el paciente, impedir la transmisión y extensión a otras personas y evitar o tratar las reacciones lepromatosas.

El primer fármaco activo fue la diaminodifenilsulfona o **dapsona**, que durante años constituyó el tratamiento único y básico de la enfermedad. Como era de esperar, la monoterapia con dapsona originó la aparición de resistencias, cada vez más numerosas y más extendidas por todo el mundo; estas resistencias fueron inicialmente secundarias, pero cada vez son más frecuentes los casos de resistencias primarias.

Simultáneamente surgió la presencia de micobacterias «persistentes», capaces de sobrevivir en el paciente durante muchos años, a pesar de la existencia de concentraciones terapéuticas de dapsona. Por estos motivos, es recomendable el tratamiento con politerapia, asociando otros fármacos activos: **rifampicina**, **clofazimina**, **otras sulfonas**, **etionamida** y **protionamida**.

2. Dapsona

Pertenece al grupo de las sulfonas, de estructura estrechamente relacionada con las sulfamidas (v. cap. 65). La dapsona es la sulfona más eficaz y menos tóxica (fig. 66-2).

Aunque actúa sobre otras bacterias, su acción fundamental es sobre *M. leprae*; el mecanismo es similar al de las sulfamidas, inhibiendo la síntesis de folatos. Es bacteriostática, aunque en concentraciones que se aprecian en los tejidos puede ser débilmente bactericida. El 99,4% de las bacterias desaparece tras 3-4 meses de tratamiento, pero el desarrollo de resistencias secundarias, sobre

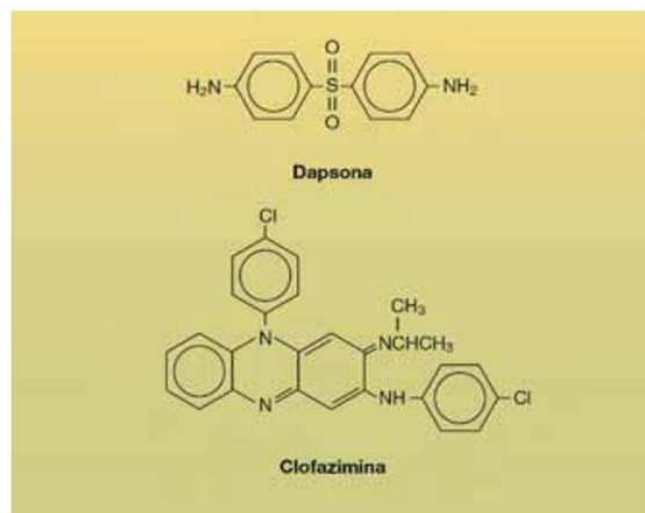


Figura 66-2 Estructura de los fármacos antileproso.

todo en pacientes lepromatosos (multibacilares), ha originado la aparición de recaídas y la propagación de resistencias primarias, por lo que no se emplea como único tratamiento.

2.1. Características farmacocinéticas

Tiene buena absorción oral, con un $t_{\text{máx}}$ de 1-3 h; se une a proteínas plasmáticas en el 50%, se distribuye bien por todo el organismo y se fija a los tejidos, donde se encuentra hasta 3 semanas después de haber suspendido el tratamiento. La concentración tisular es de 2 mg/L en condiciones de equilibrio. Se metaboliza en el hígado y entra parcialmente en la circulación enterohepática, pero los metabolitos se eliminan, sobre todo, por la orina. La $t_{1/2}$ es muy variable, entre 10 y 50 h, con una media de 28 h. El metabolismo aumenta si se asocia rifampicina.

2.2. Reacciones adversas y reacciones leprosas

En general son ligeras y poco frecuentes; puede producir náuseas, anorexia, mareos, cefalea y, en ocasiones, metahemoglobinemia, agranulocitosis y hemólisis. La hemólisis es dependiente de la dosis; la dosis habitual de 100 mg no la produce, a menos que el paciente tenga deficiencia de la G-6-PD (v. cap. 7), pero 300 mg causan hemólisis incluso en individuos sanos.

Las sulfonas pueden producir una reacción de hipersensibilidad denominada «síndrome dapsona», que aparece hacia las 4-6 semanas de tratamiento y se caracteriza por fiebre, malestar, dermatitis exfoliativa, ictericia con necrosis hepática, linfadenopatías, metahemoglobinemia y anemia; a veces se suma una neuritis. Este cuadro se interpreta como resultado de la exacerbación inmunitaria y puede guardar relación con las denominadas «reacciones leprosas», que ocurren a lo largo del tratamiento hasta en el 50% de los pacientes.

2.3. Otros derivados sulfónicos

La **acedapsona** es un derivado de la dapsona para uso intramuscular de acción prolongada, debido a su lenta absorción; $t_{\text{máx}}$ de 22-35 días. En el organismo se convierte en dapsona. La $t_{1/2}$ es de más de 40 días. Proporciona concentraciones terapéuticas en dosis de 300 mg que persisten unos 100 días. Se aplica unas seis veces al año y se usa en áreas en las que resulta difícil mantener un control frecuente.

La **sulfoxona** es una sulfona disustituida, que se absorbe más incompletamente que la dapsona por vía oral, pero que puede sustituirla cuando la dapsona no se tolera a causa de las molestias digestivas.

3. Clofazimina

Es un colorante riminofenazínico (v. fig. 66-2) con actividad bactericida sobre *M. leprae*, de grado intermedio entre la dapsona y la rifampicina. Es tratamiento de elección en casos de resistencia primaria y secundaria o en pacientes con intolerancia a las sulfonas o con deficiencias en G-6-PD. El mecanismo de acción es desconocido, aunque se ha comprobado su carácter altamente lipofílico; favorece su unión al ADN de las micobacterias.

Posee actividad antiinflamatoria, por lo que se recomienda también su uso en las reacciones leprosas antes descritas, sobre todo las de tipo 2. De hecho, se acumula en los macrófagos, donde altera el procesamiento de los antígenos. La dapsona puede reducir la actividad antiinflamatoria de la clofazimina.

La absorción oral es muy variable; del 9 al 74% de una dosis aparece en las heces. Se distribuye ampliamente en los tejidos, pero se acumula, sobre todo, en las células del sistema reticuloendotelial del hígado, bazo, pulmón, piel, etc., lo que hace que permanezca en el organismo durante un tiempo muy prolongado. Se calcula que una dosis de 100 mg proporciona niveles de 0,4-3 mg/L, con una $t_{1/2}$ de unos 70 días. Se elimina lentamente por la bilis y, en menor grado, por la orina.

Puede producir moderada intolerancia digestiva, por actuar sobre todo en el intestino delgado, pero con dosis de 100 mg o menos la tolerancia es buena. La reacción más molesta es la pigmentación de la piel, conjuntivas y líquidos orgánicos, con colores que varían del rojo al marrón; las lesiones de la piel son también coloreadas, con tonos malva, grises o negros. Puede producir fotosensibilidad y reducción de las secreciones sudorípara y lagrimal.

4. Otros antileprosos

La **rifampicina** es un poderoso y rápido bactericida de *M. leprae*, en concentraciones de 0,3 mg/L. Su efecto experimentalmente parecía más rápido, pero este hecho no se ha confirmado en la clínica humana. Se producen resistencias a lo largo del tratamiento, por lo que debe asociarse a otros fármacos. Las propiedades farmacológicas se explican en el apartado I, B, 2, y su utilización en el tratamiento de la lepra en el apartado 5.

La **etionamida** y la **protionamida** tienen una moderada actividad bactericida frente a *M. leprae*. Se pueden emplear en politerapia, como alternativas a la clofazimina cuando esta no sea tolerada o aceptada. La dosis con ambas es de 250-375 mg/día, pudiendo llegar a 500 mg/día. Las propiedades de la etionamida se explican en el apartado I, C, 2.

5. Pautas terapéuticas

Para las formas paucibacilares (lepra de forma indeterminada, tuberculoides y fronteriza), si *M. leprae* es sensible a la dapsona: dapsona, 100 mg/día y rifampicina, 600 mg al mes durante 6 meses; en la actualidad no se recomienda mantener el tratamiento más tiempo, a menos que existan reacciones tratadas con esteroides; en tal caso se mantiene la dapsona.

En las formas multibacilares (lepromatosa, fronteriza lepromatosa y fronteriza media), la recomendación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es iniciar el tratamiento con tres fármacos, dada la frecuencia de resistencias a dapsona y la rapidez con que se forman para la rifampicina. Se administra dapsona, 100 mg/día, rifampicina, 600 mg una vez al mes, y clofazimina, 50 mg/día (sin supervisión) y 300 mg, una vez al mes (con supervisión). Si no se tolera o acepta la clofazimina, es sustituida por etionamida o protionamida, 250-375 mg/día. Esta pauta se administra durante 12 meses o hasta que las muestras se vuelven negativas, que pueden ser muchos más (10 años para la lepromatosa, 4-6 para las fronterizas o «borderline»).

BIBLIOGRAFÍA

- Almeida Da Silva PEA, Palomino JC. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: classical and new drugs. J. Antimicrob. Chemother 2011;66:1417-30.
- Baciewicz AM, Self TH. Rifampin drug interactions. Arch Intern Med 1984;144:1667-71.

- Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin, rifabutin and rifapentin drug interactions. Curr Med Res Opin 2013;29:1-12.
- Balagon MVE, Gelber RH, Abalos RM, Cellona RV. Reactions Following Completion of 1 and 2 Year Multidrug Therapy (MDT). Am J Trop Med Hyg 2010;83:637-44.

- Bastian I, Colebunders R. Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs* 1999;58:633-61.
- Berning SE. The role of fluorquinolones in tuberculosis today. *Drugs* 2001;61:9-18.
- Blanchard JS. Molecular mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Annu Rev Biochem* 1996;65:215-39.
- Bullock WE. Rifampin in the treatment of leprosy. *Rev Infect Dis* 1983;5:5606-13.
- Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:327-41.
- Centers for Disease, Control. Primary resistance to antituberculosis drugs. *MMWR* 1983;32:521-3.
- Diacon AH, Donald PR, Pym A, et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug resistant tuberculosis: long term outcome, tolerability and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3271-6.
- Gillis JC, Brogden RN. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. *Drugs* 1995;49:467-84.
- Gler MT, Skripconoka V, Sanchez Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;366:2151-60.
- Khasnobis S, Escuyer VE, Chatterjee D. Emerging therapeutic targets in tuberculosis: post-genomic era. *Expert Opin Ther Targets* 2002;6:21-40.
- Marcus B, Conde I, José R, Lapa e, Silva. New regimens for reducing the duration of the treatment of drug susceptible pulmonary tuberculosis. *Drug Dev Res* 2011 September;72(6):501-8.
- Meyers WM, Marty AM. Current concepts in the pathogenesis of leprosy: clinical, pathological, immunological and chemotherapeutic agents. *Drugs* 1991;41:832-56.
- Migliori GB, Sotgiu G. Treatment of tuberculosis: have we turned the corner? Disponible en: www.thelancet.com 2012; 380: 955-57.
- Peloquin CA. Pharmacological issues in the treatment of tuberculosis. *Ann NY Acad Sci* 2001;953:157-64.
- Peloquin CA. *Mycobacterium avium* complex infection. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations that may improve clinical outcomes. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:132-44.
- Pozniac A. Multidrug-resistant tuberculosis and HIV infection. *Ann NY Acad Sci* 2001;953:192-8.
- Ronan AM, Swaden BL, Ballinger J, Lipman MCI. Tuberculosis and HIV co-infection. A practical therapeutic approach. *Drugs* 2006;66:2299-308.
- Schluger NW, Burzynski J. Tuberculosis and HIV infection: epidemiology, immunology and treatment. *HIV Clin Trials* 2001;2:356-65.
- Shah NS, Wright A, Bai GH, Barrera L, Boulahbal F, Martin-Casabona N, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2007;13:380-7.
- Snider DE, Roper WL. The new tuberculosis. *N Engl J Med* 1992;326:703-5.
- Somoskovi, Parson LM, Salfinger M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Res* 2001;2:164-8.
- Swindells S. New drugs to treat tuberculosis. *F1000. Med Rep* 2012;4:12.
- Tomecki KJ, Catalano CJ. Dapsone hypersensitivity: sulfone syndrome revisited. *Arch Dermatol* 1981;117:38-9.
- Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for TuberculosisCare (ISTC). The Hague: tuberculosis coalition for technical assistance, 2006. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2006/istc_report.pdf.
- Van Scoy RE, Wilkowske CJ. Antimycobacterial therapy. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1038-48.
- Villemagne B, Crauste C, Flipo, et al. Tuberculosis: The drug development pipeline at a glance. *Eur J Med Chem* 2012;51:1-16.
- Wade MM, Zhang Y. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Biosci* 2004;9:975-94.
- Wallace JR, Griffith DE. Antimycobacterial agents. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill-Livingstone; 2010. p. 533-548.
- WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy for control-programmes. WHO Technical Report Series n. 675. Ginebra: WHO; 1982.
- Zumia A, Grange JM. Multidrug-resistant tuberculosis, can the tide be turned? *Lancet Infect Dis* 2001;1:199-202.

Fármacos antifúngicos

A. Mediavilla, G. Peralta y J. Flórez

I. Principios generales

1. Características generales de las micosis

A efectos terapéuticos, es útil clasificar las infecciones por hongos en cutaneomucosas y sistémicas. Entre las **cutaneomucosas**, las **dermatofitosis** o **tiñas** (*Epidermophyton*, *Trichophyton* o *Micronosporum*) se localizan en la piel y las uñas, mientras que las **candidiasis** (*C. albicans*, *parapsilopsis* y otras) afectan más frecuentemente a las mucosas (orofaríngea, vaginal, rectal, etc.). En general, las micosis superficiales se tratan con antimicóticos de aplicación tópica, pero las producidas por hongos más resistentes, o si afectan al pelo, a las uñas o a pacientes de riesgo, pueden exigir la administración prolongada de fármacos por vía sistémica (p. ej., griseofulvina, derivados imidazólicos o terbinafina por vía oral) (tabla 67-1).

Las **micosis sistémicas** o **invasivas** son causadas por diferentes hongos, entre los que destacan: *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides* y *Mucor* (tabla 67-2). Estos hongos penetran en el organismo, en general, por la vía respiratoria o mucocutánea (esto último es característica de *Candida* spp.) y posteriormente se pueden diseminar por vía sanguínea a otros órganos. Los hongos productores de cromomicosis y esporotricosis penetran en el organismo por la piel y se extienden a los tejidos próximos. Todas estas formas de micosis requieren tratamiento con antifúngicos por vía sistémica (v. tabla 67-2).

El incremento actual de infecciones de cualquier localización producidas por hongos y su gravedad se debe fundamentalmente a: a) el uso creciente de fármacos que inhiben o suprimen la reacción inmunitaria (antineoplásicos, v. cap. 59, e inmunosupresores, v. cap. 24); b) la existencia de enfermedad asociada a déficit inmunitario (como el sida), y c) la utilización prolongada de antibióticos de amplio espectro.

2. Clasificación de los antifúngicos

- a) **Antibióticos.** De estructura poliénica: vía sistémica y tópica: **anfotericina B**; vía tópica: **nistatina** y **natamicina**. De estructura no poliénica: **griseofulvina** (vía oral).
- b) **Azoles.** Imidazoles: **miconazol** y **ketoconazol**. Triazoles: **itraconazol**, **fluconazol**, **voriconazol** y **posaconazol**. Para uso exclusivamente tópico: **bifonazol**, **butoconazol**, **clotrimazol**, **econazol**, **eberconazol**, **fenticonazol**, **oxiconazol**, **sertaconazol**, **sulconazol**, **terconazol** y **tioconazol**.
- c) **Alilaminas.** **Terbinafina** y **naftifina**.
- d) **Pirimidinas fluoradas.** **Flucitosina**.
- e) **Equinocandinas.** **Anidulafungina**, **caspofungina** y **micalfungina**.

- f) **Otros.** Para uso tópico: **clioquinol**, **tolnaftato**, **ácido undecilénico** y **ciclopirox**. Para uso sistémico: **yoduro potásico**.
- g) **En investigación:** inhibidores de la quitina sintetasa (**polioxinas** y **nicomicinas**), **pradimicinas** y otros **azoles** (**ravuconazol** e **isavuconazol**).

II. Antibióticos

1. Anfotericina B

1.1. Estructura y mecanismos de acción

Producida por *Streptomyces nodosus*, su molécula posee una porción hidrofílica de varios carbonos hidroxilados, una hidrofóbica de siete átomos de carbono unidos por dobles enlaces (poliénico) y una cadena lateral de micosamina (aminodesoxihexosa) (fig. 67-1). Esta estructura convierte en anfipática a la molécula y es responsable de su peculiar acción sobre las membranas. Puede comportarse como fungostático o fungicida, lo que depende de la sensibilidad del hongo y de la concentración que el fármaco alcance en el lugar de la infección.

Se fija ávidamente a los esteroides de la membrana de las células eucariotas (mamíferos, hongos y protozoos), pero no de las procariontes (bacterias). Su mayor afinidad por el ergosterol de los hongos que por el colesterol de las células de los mamíferos explica su relativa especificidad. Como consecuencia de esta fijación, se altera la permeabilidad de la membrana con salida de sodio, potasio e iones hidrógeno, y la célula fúngica muere. Esta misma afinidad hacia los componentes de las membranas celulares puede contribuir al efecto tóxico sobre algunas células de los mamíferos.

Para que la anfotericina B alcance su lugar de acción, el ergosterol de la membrana tiene que atravesar la rígida pared celular del hongo, que está compuesta fundamentalmente por quitina y 1,3-β-glucanos; el mecanismo por el que esto ocurre y el probable papel que estos compuestos desempeñan en los mecanismos de resistencia a la anfotericina B no se conocen con detalle.

La anfotericina B, además, produce una acción estimulante de las células del sistema inmunológico, macrófagos especialmente, que es dependiente de la oxidación. Esta acción inmunomoduladora aumenta si existe peróxido de hidrógeno y puede deberse a la autooxidación del fármaco con formación de radicales libres o a un aumento en la permeabilidad de la membrana, especialmente para cationes monovalentes. Estos efectos sobre la célula del huésped pueden contribuir a sus propiedades antifúngicas.

La acción de la anfotericina B puede potenciar el efecto de otros fármacos, como la flucitosina o la rifampicina, ya que la

Tabla 67-1 Terapia de las micosis superficiales			
Enfermedad	Fármaco	Dosis de adultos	Dosis de niños
<i>Tinea corporis, tinea faciei, cruris o pedis</i>	Tópicos (1):		
	Imidazólicos		
	Alilaminas		
	Sistémicos:		
	Griseofulvina	0,5-1 g/día, 4-6 semanas	10-20 mg/kg/día 2-8 semanas
	Fluconazol	50-100 mg/día o 150 mg/semana, 2-4 semanas	>3 años: 3 mg/kg/24 h
	Itraconazol	100-200 mg/día, 2-4 semanas	
	Terbinafina	250 mg/día, 6-12 semanas	5 mg/kg/día
	Ketoconazol	200 mg/día, 4 semanas	<20 kg: 62,5 mg/día, 20-40 kg: 125 mg/día
<i>Tinea capitis y T. barbae</i>	Sistémicos:		
	Terbinafina	250 mg/día, 4-8 semanas	125-250 mg/día
	Alternativas:		
	Itraconazol	3-5 mg/kg, 4 semanas	
	Fluconazol	8-12 mg/kg, 12 semanas o 150 mg/semana, 12 semanas	10-20 mg/kg/día, 6-8 semanas
	Griseofulvina	0,5-1 g/día, 4-6 semanas	
<i>Tinea unguium (onicomicosis)</i>	Tópicos:		
	Amorolfina		
	Tioconazol		
	Ciclopirox		
	Bifonazolurea		
	Sistémicos:		
	Fluconazol	100-200 mg/día	
	Itraconazol	400 mg/día (1 semana al mes, durante 3-4 meses)	
	Terbinafina	500 mg/día (1 semana al mes, durante 3-4 meses)	
Tratamiento tópico: (1) aplicar hasta 2 cm por fuera de la zona afectada 2 veces/día, durante 2-3 semanas.			

modificación que produce sobre las membranas celulares facilita el transporte y la penetración de dichos fármacos.

1.2. Actividad antifúngica

Presenta un espectro muy amplio (v. [tabla 67-2](#)) y es todavía el fármaco de elección en muchas infecciones sistémicas por hongos, a pesar del desarrollo de nuevos antifúngicos. De hecho, en la actualidad es el antifúngico de referencia para numerosas infecciones

sistémicas, aunque, por sus efectos secundarios asociados al uso intravenoso y la aparición de otras opciones terapéuticas, a menudo se reserva para las infecciones más graves o que no disponen de otras alternativas. Además de su efecto antifúngico, es eficaz en las leishmaniasis (v. [cap. 70](#)).

Se ha descrito resistencia de algunas especies de *Candida*, como *C. haemulonii*, *C. lusitana*, *C. guilliermondii* y, sobre todo, *C. lusitanae*, y sensibilidad disminuida a anfotericina en *C. glabrata* y

Tabla 67-2 Terapia de las principales micosis sistémicas

Infección	Hongo	Forma clínica	De elección	Alternativas
Aspergilosis	<i>Aspergillus</i> (generalmente <i>A. fumigatus</i>)	Invasivas, pulmonar o extrapulmonar	Voriconazol	Anfotericina B liposomal Caspofungina, micafungina Posaconazol, itraconazol
Blastomicosis	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Cutánea, pulmonar o extrapulmonar Meningea	Anfotericina B, seguida de itraconazol Anfotericina liposomal seguida de fluconazol, itraconazol o voriconazol	Itraconazol* Fluconazol
Candidiasis	<i>C. albicans</i>	Candidemia	Fluconazol*	Anfotericina B
	<i>C. parapsilosis</i>	Candidemia	Caspofungina	Caspofungina
	<i>C. tropicalis</i>			Voriconazol
	<i>C. glabrata</i>	Diseminada crónica	Fluconazol	Anfotericina B
	<i>C. krusei</i>			Anfotericina B
	<i>C. albicans</i>			
Coccidioidomicosis	<i>Coccidioides</i>	Graves, no menígeas	Anfotericina B	Fluconazol*
		Graves, menígeas	Fluconazol	Anfotericina B
		No graves	Fluconazol	Itraconazol Itraconazol
Criptococosis	<i>Cryptococcus neoformans</i>	No grave	Fluconazol	Itraconazol
		Grave, meníngea o en inmunosuprimido	Anfotericina B + flucitosina	Anfotericina B Fluconazol + flucitosina
Cromoblastomicosis	<i>Fonsecaea pedrosoi</i> <i>F. compactum</i> <i>Phialophora verrucosa</i>	Piel y tejido subcutáneo	Flucitosina +/- itraconazol	Itraconazol o voriconazol
Esporotricosis	<i>Sporothrix schenckii</i>	Cutaneolinfática	Itraconazol	Yoduro potásico
		Diseminada o extracutánea	Anfotericina	Terbinafina Itraconazol*
Histoplasmosis	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Grave, meníngea o en inmunodeprimidos	Anfotericina B	Itraconazol*
		No grave, ni meníngea ni en inmunodeprimidos	Itraconazol	Ketoconazol
Mucormicosis	<i>Rhizopus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Rhizomucor</i> , <i>Cunninghamella</i> , <i>Absidia</i>	Diseminada o rinocerebral, pulmonar	Anfotericina B	Posaconazol
				Caspofungina
Paracoccidiomicosis	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	No grave	Itraconazol	Ketoconazol
		Grave	Anfotericina B	

*Además de alternativas, pueden servir de tratamiento secuencial.

C. krusei. Otras especies resistentes a anfotericina son *Aspergillus terreus*, *Actinomyces*, *Scedosporium prolificans* y *Scedosporium apiospermum*, los agentes causales de la cromoblastomicosis y de las dermatofitosis, y *Pseudallescheria boydii*. Dada la variabilidad de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) en función del método utilizado, su determinación tiene un limitado valor clínico.

1.3. Características farmacocinéticas (anfotericina B deoxicolato)

Es escasa la absorción oral (5%); la vía de elección es la intravenosa y, en casos de meningitis, la raquídea. Se une ampliamente a las

lipoproteínas en el plasma (91-95%), a los eritrocitos y al colesterol de las membranas, lo que en parte puede explicar su amplia distribución ($V_d \sim 4$ L/kg). Se almacena en el hígado y otros órganos desde los que vuelve a la circulación lentamente. Penetra mal en los diversos compartimentos, apenas atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), si bien atraviesa la placentaria. La C_{max} tras la administración intravenosa puede estar relacionada con la dosis, la frecuencia y la velocidad de infusión. En adultos, una infusión intravenosa de 0,6 mg/kg produce una C_{max} de 1 a 3 mg/L; esta concentración cae rápidamente hasta alcanzar una fase estable prolongada de 0,2-0,5 mg/L, aproximadamente. La concentración de anfotericina B en los líquidos peritoneal, pleural y sinovial es

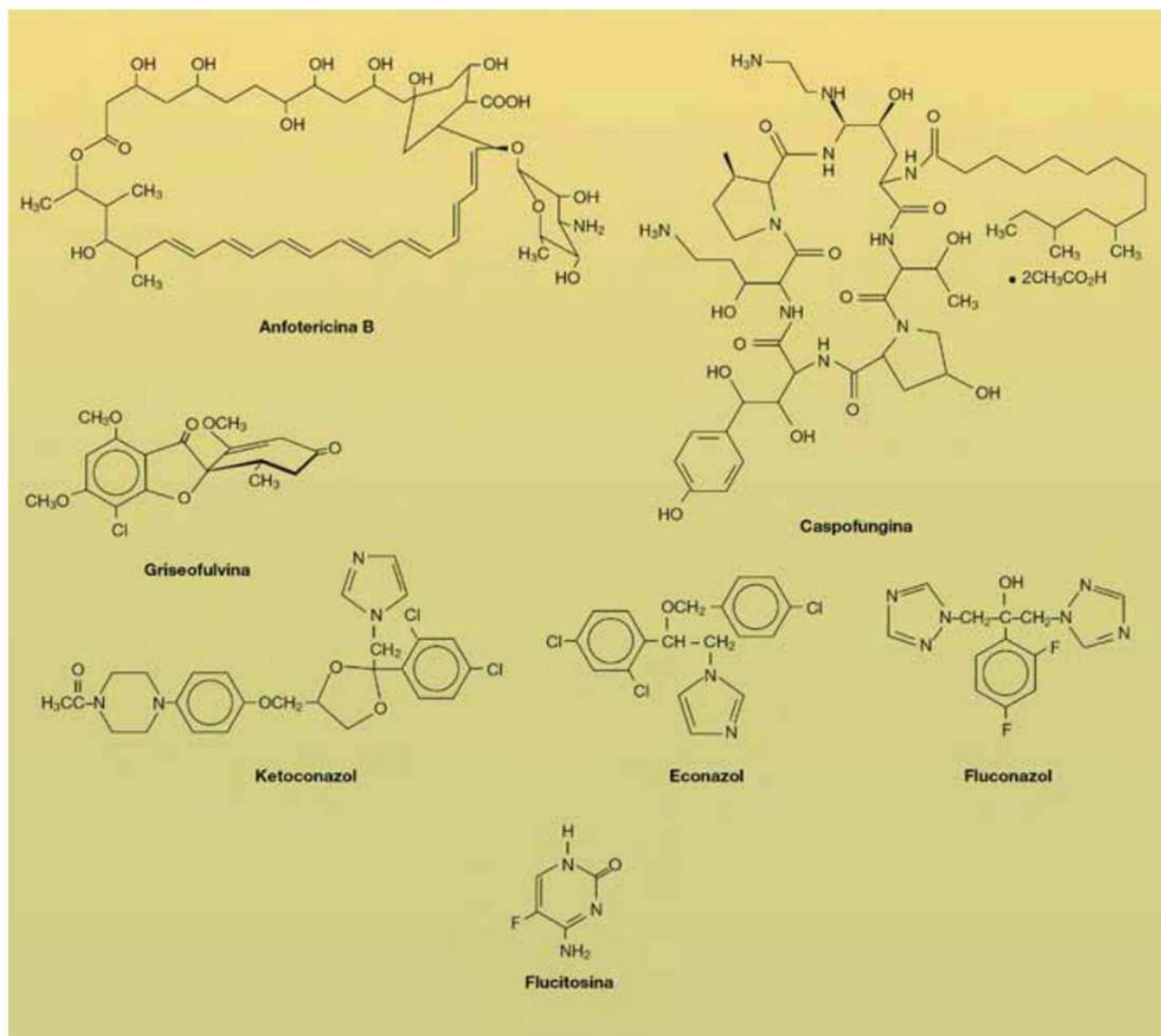


Figura 67-1 Estructura de fármacos antifúngicos.

habitualmente menor del 50% de la concentración plasmática, mientras que en el líquido cefalorraquídeo (LCR) no llega al 4%, aproximadamente, de la concentración plasmática. La mayor parte del fármaco se degrada *in situ*, y se elimina por bilis y orina en escasa proporción.

La anfotericina B sigue un patrón bifásico de eliminación plasmática, con una $t_{1/2}$ inicial de 24-48 h, seguida de una fase más lenta que dura unos 15 días, probablemente debido a redistribución desde los tejidos periféricos extraordinariamente lenta. Se han demostrado niveles detectables del antibiótico en bilis más de 12 días después de su administración, en orina después de 27-35 días, y en algunos tejidos, como el hepático y el renal, 12 meses después de finalizado el tratamiento.

Puesto que solo el 5-10% del fármaco es excretado por orina o bilis, no es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

La hemodiálisis habitualmente no modifica la concentración plasmática de anfotericina B, excepto en pacientes hiperlipidémicos, en los que la concentración disminuye aparentemente debido a la unión a la membrana de diálisis del complejo anfotericina B-lipoproteínas.

El perfil farmacocinético varía en los niños en los que se ha descrito un V_d menor (<4 L/kg) y mayor aclaramiento ($>0,026$ L/h). Se encuentran reducidas las C_{max} siendo del 50% aproximadamente de las alcanzadas en los adultos con dosis equivalentes.

En la insuficiencia renal grave puede aumentar el aclaramiento plasmático total de la anfotericina, apareciendo una disminución en la concentración plasmática del fármaco; puesto que la eliminación renal de la anfotericina sin modificar es más baja en los pacientes urémicos, el incremento en el aclaramiento del fármaco en estos pacientes no puede explicarse por las modificaciones en la función renal. Aunque no se han identificado metabolitos de la anfotericina B, parece evidente que la principal vía de eliminación es la hepática. Esto sugiere que el aclaramiento hepático aumenta cuando falla la función renal.

1.4. Reacciones adversas

Es importante destacar la frecuencia y la importancia de las reacciones adversas durante el tratamiento con anfotericina B, que en ocasiones constituyen el factor limitante de su administración.

Pueden considerarse tres tipos de reacciones adversas:

- a) *De aparición inmediata.* Relacionadas directamente con la infusión intravenosa que se acompaña, en la mayoría de los pacientes, de un cuadro de escalofríos, aumento de la temperatura y temblor, a veces asociado a cefalea, vómitos e hipotensión. Estos efectos pueden reducirse con la administración previa de antitérmicos, antihistamínicos y/o antieméticos, dependiendo de la intensidad del cuadro. Si la reacción es grave, se recomienda administrar 25 a 50 mg de hidrocortisona antes de comenzar la siguiente infusión del antifúngico.
- b) *En relación con la dosis y/o la duración del tratamiento.* Prácticamente en todos los pacientes se produce nefrotoxicidad, que es el efecto adverso más importante. La lesión renal suele ser reversible al suspender la administración del fármaco, aunque pueden ser necesarias varias semanas hasta la normalización de la función renal. Se acompaña de una disminución del filtrado glomerular y del flujo sanguíneo renal, así como de alteraciones en la reabsorción de electrolitos en los túbulos proximal y distal. Estas alteraciones están relacionadas con los efectos que produce el fármaco sobre la permeabilidad de la membrana, el principal mecanismo de su acción antifúngica. Clínicamente se manifiesta por un aumento de la creatinina plasmática y del nitrógeno ureico, hipopotasemia, hipomagnesemia y acidosis metabólica hiperclorémica por pérdida urinaria de iones. Se han intentado numerosos métodos para disminuir su nefrotoxicidad. El aporte de sodio en pacientes deshidratados o hiponatémicos reduce la toxicidad renal del fármaco, pero ni la administración de manitol o bicarbonato sódico, ni las diferentes modificaciones de las pautas de administración probadas han demostrado disminuir de manera significativa su nefrotoxicidad. La administración en perfusión continua de 24 h es probablemente menos nefrotóxica e igual de eficaz. Se ha introducido en terapéutica la anfotericina B liposomal (v. más adelante), menos tóxica y de mayor eficacia terapéutica en algunos casos. Puede producir anemia y, menos frecuentemente, trombocitopenia, coagulopatía, leucopenia, vértigo, encefalopatía o convulsiones. La administración intravenosa rápida (menos de 60 min) puede producir arritmias y parada cardíaca. Por vía intratecal puede ocasionar náuseas, vómitos, cefalea, radiculitis, parestia, parestesias, alteraciones visuales y meningitis química.
- c) *Reacciones locales.* Flebitis, más frecuente si se administra por vía periférica en venas de calibre pequeño, por lo que se recomienda su utilización por vía central o la rotación de los accesos periféricos; hay que evitar concentraciones mayores de 0,1 mg/mL o infusiones más lentas (4 h).

1.5. Aplicaciones terapéuticas

Por su amplio espectro antifúngico (v. [tabla 67-2](#)) y la limitada eficacia de otros tratamientos, la anfotericina es el fármaco de elección en el tratamiento de muchas infecciones sistémicas por hongos: meningitis criptocócica y coccidioidomicosis (meningitis, o de otra localización si no responde a derivados imidazólicos),

histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, fusariosis y esporotricosis no cutánea.

La anfotericina B se administra en suero glucosado (en concentración de 0,1 mg/mL), infusión de 2-4 h inicialmente que se puede acortar a 1 h cuando los enfermos han tolerado la posología anterior y están estables. Para prevenir la flebitis se puede añadir al suero 50 mg de hidrocortisona + 5 mg de heparina si se utiliza una vía periférica; si la vía es central, no es necesaria la heparina. Se recomienda añadir potasio (100-200 mEq/día) al tratamiento para prevenir hipopotasemia.

La dosificación recomendada depende del agente etiológico y localización de la infección que se debe tratar. En la esofagitis candidiásica, la dosis es de 0,3 mg/kg, y en la candidemia, de 0,5-1 mg/kg. En la blastomicosis, esporotricosis e histoplasmosis diseminadas, la dosificación es de 0,5 mg/kg. En casos de meningitis criptocócica, la dosis es de 0,6-0,8 mg/kg; en las coccidioidomicosis, de 1 mg/kg, y en la zigomicosis o aspergilosis invasiva, la dosificación es de 1-1,5 mg/kg inicialmente, con ajuste una vez alcanzada la fase estable. En terapia empírica, la dosis utilizada en neutropénicos ronda los 0,5-1 mg/kg.

Es necesario tener en cuenta que, aunque el fármaco en solución puede ser parcialmente inactivado por la luz, no debe ser protegido de esta, puesto que es fundamental comprobar que la solución se mantiene sin precipitar. Este hecho es mucho más importante que la escasa pérdida de actividad que puede ocurrir durante el tiempo de infusión.

Para disminuir la dosis de anfotericina, reduciendo su efecto nefrotóxico, y lograr un efecto antifúngico sinérgico, en algunos procesos puede asociarse flucitosina (0,3 mg/kg/día de anfotericina B más 37,5 mg/kg cada 6 h de flucitosina) si no hay alteraciones de la función renal. En aquellos pacientes en los que aparece nefrotoxicidad, se ha propuesto la administración del doble de dosis en días alternos.

Por vía intratecal se administra disuelta en solución de dextrosa al 10% o en 5 mL de LCR; la dosis inicial es de 0,05 mg, aumentando después en 0,1 mg, tres veces a la semana, hasta llegar a 0,5 mg, 2-3 veces por semana. Suelen añadirse 10-15 mg de succinato de hidrocortisona para reducir la intensidad de las reacciones. Se han utilizado tanto la localización lumbar como la cisternal y la intraventricular.

Por vía intraarticular, la dosis total es de 5-15 mg, que se repite a las 2 semanas. En aplicación tópica, es útil para el tratamiento de candidiasis cutáneas y algunas mucocutáneas agudas, pero no sirve en las tiñas.

Se ha utilizado como tratamiento local en instilaciones para el tratamiento de la candiduria (instilaciones vesicales de 50 mg de anfotericina por litro de agua estéril en infusión continua durante 5 días), y de la candidiasis oral refractaria a azoles (suspensión local, 100 mg cuatro veces al día). En forma nebulizada, a dosis de 10 mg/12 h, como profilaxis de aspergilosis pulmonar en pacientes hematológicos de alto riesgo. Su absorción sistémica por esta vía es mínima, alcanzando concentraciones en lavado broncoalveolar de 11 mg/L a los 2 días de una dosis de 25 mg administrada en aerosol.

1.6. Formulaciones lipídicas de anfotericina B

Con el fin de reducir la elevada toxicidad de la anfotericina B deoxicolato, se introdujeron en terapéutica las formulaciones de anfotericina B que se comentan a continuación.

Anfotericina B liposomal. En esta forma farmacéutica, la anfotericina B se encuentra incluida en liposomas.

Los liposomas son vesículas microscópicas cuyo diámetro varía entre 0,1 y 20 μ , formadas por una o más membranas lipídicas que rodean un compartimento acuoso. De entre los tres tipos de liposomas existentes, en la anfotericina B liposomal se han utilizado los denominados unilamelares (LUV), que contienen una molécula de anfotericina por nueve de lípidos. La incorporación del fármaco incluido en los liposomas, en el interior de las células, puede ocurrir por un proceso de adsorción, seguido de la liberación del contenido en el líquido extracelular, penetrando posteriormente el fármaco dentro de la célula por difusión. La penetración de los liposomas en el espacio intracelular también puede producirse

por fagocitosis, siendo las enzimas lisosómicas las responsables de la degradación del liposoma, con la consiguiente liberación del fármaco contenido en su interior. La fagocitosis es el mecanismo más importante para las vesículas LUV.

Además, puede producirse un intercambio de lípidos entre los componentes del liposoma y la membrana celular. La incorporación intracelular de fármacos lipófilos, como la anfotericina B, puede ocurrir por este mecanismo.

Con esta formulación se consigue reducir la toxicidad de la anfotericina, conservando idéntico espectro antifúngico. La eficacia terapéutica de este preparado es mayor, lo que se explica por la mejor tolerancia, que permite administrar dosis más altas y tratamientos más prolongados, y por la mayor difusión tisular. La concentración en el LCR supera en un 2-3% la alcanzada con la anfotericina convencional, y se ha descrito respuesta favorable al tratamiento de meningitis criptocócica en pacientes con mala respuesta al tratamiento previo con fluconazol y con anfotericina B convencional. Son también mayores las concentraciones muscular y hepática. Sin embargo, parece que la concentración en el tejido pulmonar es menor. Estas diferencias podrían explicarse por la especial afinidad del fármaco por las células del sistema reticuloendotelial. Las dosis utilizadas con esta forma de anfotericina son de 3-5 mg/kg/día en una sola infusión de 120 min.

Complejo lipídico de anfotericina B. Es un complejo formado por concentraciones casi equimoleculares de anfotericina B y lípido; el fármaco se encuentra en una suspensión de partículas planas de 1,6-11 µ de diámetro. Las concentraciones plasmáticas son bajas, como consecuencia de la rápida distribución a tejidos (hígado, pulmón, etc.) en los que alcanza concentraciones elevadas. Esta forma farmacéutica permite administrar dosis mucho más altas (5 mg/kg/día). Se han descrito aumento de las transaminasas y leucocitopenia transitoria. Tras su administración se han obtenido respuestas favorables en el tratamiento de la meningitis criptocócica, y su eficacia es similar a la de la anfotericina B en el tratamiento de candidiasis de diferente localización.

Anfotericina B en dispersión coloidal. Complejo estable de anfotericina B y sulfato de colesterol en una relación 1:1 molar. Las partículas tienen forma de disco, con un diámetro de 122 nm

de diámetro y un espesor de solo 4 nm. Este preparado presenta un color amarillo en solución, similar al que produce la anfotericina B convencional; sin embargo, su farmacocinética difiere notablemente, obteniéndose concentraciones plasmáticas más bajas y mayores concentraciones hepáticas, demostradas de forma experimental.

De estas nuevas formulaciones de anfotericina B han sido comercializadas en España, hasta la actualidad, la anfotericina B liposomal y la anfotericina B complejo lipídico. Las diferencias farmacocinéticas entre los distintos preparados quedan reflejadas en la [tabla 67-3](#).

2. Nistatina

Es un antibiótico antimicótico de aplicación tópica exclusivamente, producido por *Streptomyces noursei*. Al igual que la anfotericina B, tiene estructura poliénica y posee acción fungostática y fungicida, según la concentración; el mecanismo es similar al de la anfotericina B. Aunque su espectro cubre varios géneros de hongos, el hecho de que no se pueda administrar por vía sistémica, debido a su toxicidad, obliga a restringir su acción terapéutica a las infecciones mucocutáneas producidas por las distintas especies de *Candida* en boca, esófago y vagina. No se aprecia desarrollo de resistencias en el curso de un tratamiento, aunque pueden producirse *in vitro*.

Aunque su uso ha decaído notablemente, se puede utilizar en las candidiasis de localización bucofaringea, esofágica, intestinal y vaginal. En las vaginitis y esotomatitis suele aplicarse localmente mediante la fórmula galénica apropiada. Para las estomatitis leves o moderadas en pacientes no inmunosuprimidos graves, se usa la vía oral (suspensión y tabletas): en adultos, 500.000-1.000.000 U tres veces al día, y en niños, 200.000 U cuatro veces al día. El tratamiento se prolonga hasta 48 h después de desaparecidos los síntomas. En el caso de las estomatitis, conviene retener el preparado en la cavidad bucal el mayor tiempo posible.

3. Griseofulvina

Es un antibiótico (v. [fig. 67-1](#)) producido por varias especies de *Penicillium*, especialmente *P. griseofulvum*, cuyo espectro antimicótico está restringido a las dermatofitosis.

Tabla 67-3 Características farmacocinéticas de los diferentes preparados de anfotericina B					
Dosis (mg/kg/día)	C _{máx} (mg/L)	t _{1/2} (h)	Cl (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	AUC (mg/L/h)
Anfotericina B convencional					
0,1	0,54	31	0,17	0,5	8,1
0,25	0,99	50	0,17	0,74	21
Anfotericina B complejo lipídico					
0,1	0,12	19	1,5	1,7	1,4
0,25	0,21	27	1,2	2,6	4,3
0,5	0,26	45	1,3	3,9	7
Anfotericina B liposomal					
3	10-35	0,4 (t _{1/2β} : 26)	21	—	211
4	11-35	0,62 (t _{1/2β} : 38)	21	—	419
5	25-59	0,83 (t _{1/2β} : 32)	16	—	523
Tomado de Janknegt et al., 1992.					

La acción dérmica no se manifiesta por vía tópica, sino sistémica. Esto se debe a su particular afinidad por las células de la piel precursoras de queratina; se fija a ellas con gran intensidad, de forma que, cuando se desarrollan, se mantiene unida a la queratina de la piel, las uñas y el pelo, haciéndola resistente a la acción destructora del hongo. A medida que crece el nuevo tejido, va desplazando y eliminando al infectado; este es el motivo de que la curación requiera varias semanas o meses, según la velocidad de recambio del tejido afectado.

Se absorbe por vía oral, con un t_{max} de unas 4 h; la absorción es mayor si existe comida grasa (p. ej., leche), ya que aumenta la velocidad y la cantidad de absorción. Se distribuye por el organismo con especial tropismo por la piel y sus anejos, incluidas las glándulas sudoríparas. El fármaco se desplaza hacia dentro y hacia fuera del estrato córneo, iniciándose la curación a los pocos días de comenzado el tratamiento. El estrato córneo queda libre del antibiótico a los 2 o 3 días de haber suspendido su administración.

Es metabolizada en el hígado. La $t_{1/2}$ es de 24-30 h, por lo que basta administrarla una vez al día; sin embargo, es recomendable administrarla cada 6 h para aumentar su efectividad con menores efectos adversos. Es inductor enzimático que acelera el metabolismo de otros fármacos, disminuyendo su efecto (p. ej., anticoagulantes orales).

Puede producir molestias gastrointestinales, sequedad de boca o pérdida temporal del sabor. Es relativamente frecuente la aparición de cefalea, que cede al cabo de unos días sin necesidad de suspender el tratamiento; otras reacciones de carácter neurológico son neuritis periféricas, vértigo, confusión, pérdida de memoria o de concentración, visión borrosa e insomnio. Rara vez produce reacciones alérgicas, en forma de urticaria, eritema, fotosensibilidad, enfermedad del suero, angioedema, cuadros hepatotóxicos y agranulocitosis. En niños puede ocasionar signos estrogénicos.

Es útil en dermatofitosis producidas por *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*: *tinea capitis*, *tinea barbae*, *tinea cruris*, *tinea corporis*, tiñas de las manos y pie de atleta; no sirve para la tiña versicolor (v. tabla 67-1). La duración del tratamiento es variable: un mes para la *tinea barbae* y *tinea capitis*, 2-3 meses para las dermatofitosis de las palmas de las manos; 6-9 meses para las de las uñas de las manos; 15 meses o más para las que afectan las uñas de los pies, algunas de las cuales pueden resistir al tratamiento. Actualmente este antibiótico es sustituido frecuentemente por otros fármacos de actividad comparable. La dosis en el adulto con preparados microcristalinos es de 500 mg/día en una sola dosis con la comida para infecciones leves y de 750-1.000 mg/día en varias dosis para las graves; en niños, las dosis son de 10 mg/kg/día. Con preparados ultramicrocristalinos, la dosis correspondiente es un tercio menor que las señaladas anteriormente.

III. Derivados imidazólicos

1. Actividad antifúngica

Los derivados imidazólicos tienen importancia creciente en el tratamiento de las infecciones por hongos, mientras que los nitroimidazoles poseen actividad sobre bacterias y protozoos (v. cap. 70).

En cuanto a los antifúngicos se refiere, los compuestos se caracterizan por poseer un anillo imidazólico libre unido mediante enlace C-N a otros anillos aromáticos (v. fig. 67-1). La naturaleza de estos anillos modifica sus propiedades fisicoquímicas y, por lo tanto, sus posibilidades de acceso dentro del organismo, toxicidad, índice terapéutico, etc. No obstante, el espectro y el mecanismo básico de la actividad antifúngica son esencialmente comunes, con solo pequeñas diferencias, por lo que se expondrán de manera conjunta.

El espectro antifúngico es amplio (tabla 67-4; v. tablas 67-1 y 67-2), pudiendo ser valorada la sensibilidad antifúngica *in vitro* por métodos cuyo desarrollo se va incrementando en la actualidad.

2. Mecanismo de acción

El mecanismo de la acción antifúngica puede ser múltiple. Por una parte, actúan sobre las formas de citocromo P450 características de los hongos, incluidos los que se encuentran en fase de levadura. Como consecuencia, inhiben enzimas oxidativas asociadas a dicho citocromo, entre las cuales destaca la que ocasiona la 14-desmetilación del lanosterol para convertirlo en ergosterol, apareciendo acumulación de esteroides 14 α -metilados en el interior de la célula. Se aprecia una relación directa entre la actividad fungostática y la capacidad de inhibir la síntesis de ergosterol. Esta inhibición conlleva, además, la alteración de la permeabilidad de la membrana de las células fúngicas y, por lo tanto, la modificación del ambiente intracelular necesario para el desarrollo y la división celular. Además, la acción bioquímica de los imidazoles se manifiesta también en la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos. De hecho, la actividad inhibidora se aprecia, asimismo, en células que no poseen ergosterol en su membrana. Los imidazoles alteran los mecanismos enzimáticos intracelulares que intervienen en la síntesis y detoxificación del peróxido de hidrógeno (acción de peroxidasas y catalasas), produciendo una acumulación neta de peróxido de hidrógeno capaz de lesionar la estructura de las organelas intracelulares de los hongos.

En algunos casos, y concretamente en *C. albicans*, los fármacos, al parecer, inhiben la transformación de las formas de levaduras en pseudohifas; como las levaduras son más susceptibles a la fagocitosis leucocitaria, este puede ser un mecanismo de acción adicional.

La acción fungicida requiere concentraciones muy elevadas; por este motivo, si la terapia en dosis fungostáticas no se administra durante un tiempo suficientemente prolongado, puede haber recaídas.

3. Interacciones

Por su interés terapéutico, es importante destacar el efecto inhibidor de diversas isoformas del citocromo P450 que producen los azoles, existiendo diferencias importantes entre ellos en función de las

Tabla 67-4 Sensibilidad de las especies de *Candida* más habituales hacia los principales antifúngicos sistémicos

<i>Candida</i> spp.	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Anfotericina B	Caspofungina
<i>C. albicans</i>	+++	+++	+++	+++	+++
<i>C. glabrata</i>	+/-	+/-	+++	++	+++
<i>C. krusei</i>	-	+/-	+++	++	+++
<i>C. lusitanae</i>	+++	+++	+++	-	+++
<i>C. parapsilosis</i>	+++	+++	+++	+++	++
<i>C. tropicalis</i>	++	+	++	+++	+++

isoenzimas afectadas. Esto origina la inhibición del metabolismo de otros fármacos, con el consiguiente aumento de sus concentraciones plasmáticas; entre ellos se encuentran inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, etc.), anticoagulantes orales, antihistamínicos H_1 , algunas estatinas, benzodiazepinas, inhibidores de la proteasa (VIH), hipoglucemiantes orales y antagonistas del calcio. En cambio, la rifampicina y otros fármacos, como la carbamacepina, el efavirenz o el ritonavir, que inducen el citocromo P450, disminuyen los niveles de los azoles.

Para evitar las consecuencias de estas interacciones, se recomienda: a) evitar la asociación de derivados imidazólicos con terfenadina, astemizol, cisaprida, carbamazepina, sirolimus, rifampicina y fenobarbital; b) reducir las dosis de tacrolimus, ciclosporina, omeprazol, benzodiazepinas y estatinas; c) vigilar la posible toxicidad o modificación de la acción con warfarina, sulfonilureas, alcaloides de la vinca, antirretrovirales inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, y d) no parece necesario modificar el tratamiento cuando se asocian anti- H_2 , micofenolato, indinavir, macrólidos, prednisolona o digoxina (v. cap. 10 y los correspondientes a cada grupo de fármacos).

A. Imidazólicos de aplicación sistémica

1. Fluconazol

1.1. Características farmacológicas

Es un derivado bis-triazol (v. fig. 67-1) con actividad demostrada *in vitro* sobre *Candida*, *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, dermatofitos e *Histoplasma*. Tiene una excelente actividad contra *Candida* spp., aunque *C. glabrata* es solo parcialmente susceptible y *C. krusei* es resistente al fluconazol (v. tablas 67-1, 67-2 y 67-4).

Se absorbe muy bien por vía oral incluso si hay alimentos, antiácidos o anti- H_2 . Se distribuye fácilmente (V_d de 0,8 L/kg), alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas en el LCR, saliva, esputo y vagina, lo que se debe a su escasa unión a proteínas plasmáticas (11%). En el cuerpo vítreo ocular alcanza concentraciones en torno a un 40% de las plasmáticas.

Se elimina por vía renal, recuperándose aproximadamente el 70% del fármaco sin modificar en la orina. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 30 h; aumenta en la insuficiencia renal, por lo que se requiere reducir la dosis si el CL_{Cr} es <50%. El fármaco puede ser eliminado por hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemofiltración continua. Comparado con otros miembros del grupo, el escaso metabolismo hepático del fluconazol explica el menor número de interacciones, de interés clínico, que este fármaco produce.

La incidencia de efectos adversos es escasa, siendo los más frecuentes náuseas, cefaleas, exantema cutáneo, dolor abdominal, vómitos y diarrea. También se ha descrito, con una incidencia mucho más baja (1,5%), aumento de las transaminasas; las alteraciones hepáticas y la aparición de exantema cutáneo requieren la vigilancia del paciente y, en caso necesario, la suspensión del tratamiento.

1.2. Indicaciones terapéuticas

Por la baja incidencia de efectos secundarios y la mayor difusión a tejidos y LCR, el fluconazol ha sido el azol sistémico más utilizado (v. tablas 67-1, 67-2 y 67-4).

- a) *Candidiasis*: se ha descrito disminución en la sensibilidad al fluconazol, sobre todo en *C. albicans*. Otras especies de *Candida* (*glabrata*, *krusei*, etc.) resistentes al fluconazol pueden presentar resistencia cruzada a otros azoles.

A pesar de esto, el fluconazol continúa siendo de elección en los siguientes tipos de candidiasis si la respuesta es favorable. *Orofaringea*: dosis 50-100 mg/día p.o. durante 7-14 días. Se puede utilizar una dosis de carga el primer día de 200 mg. En los pacientes inmunodeprimidos, en los que esta infección es más frecuente, se debe prolongar el tratamiento durante 2 semanas.

Esofágica: 400 mg el primer día y posteriormente 100-400 mg/día durante 14-21 días. La duración del tratamiento será de 2 semanas tras la desaparición de los síntomas.

Vulvovaginal: 150 mg en dosis única; en casos recurrentes, 150 mg/semana durante 6 meses. En inmunosuprimidos o en casos de inflamación grave, 150 mg/72 h, dos o tres dosis.

Urinaria: 200 mg durante 14-21 días.

Sistémica: la clínica demuestra que el fluconazol es eficaz, por vía intravenosa u oral, en el tratamiento de la candidiasis sistémica, constituyendo una alternativa a la anfotericina B. En pacientes no graves sin focos metastásicos, si la *Candida* es sensible al fluconazol, este es de primera elección. Está especialmente indicado en los pacientes en que la nefrotoxicidad de la anfotericina contraindique su utilización. La dosis recomendada en este caso es de 800/12 h mg el primer día, seguidos de 400 mg/día, vía intravenosa u oral, durante 2 semanas o, al menos, 2 semanas después de la resolución de los síntomas o del primer hemocultivo negativo.

- b) *Criptococosis*: el fluconazol a dosis de 400 mg/día es de elección si el paciente es inmunocompetente, no está grave y la infección no es meníngea. En caso contrario, el tratamiento de elección es anfotericina B asociada a flucitosina, al menos en las 2 primeras semanas, completando el tratamiento con fluconazol 400-800 mg/día (p.o. o i.v.) hasta completar 6-10 semanas (si existe inmunodepresión, se debe mantener el tratamiento mientras esta persista).
- c) *Profilaxis de infección fúngica*: en pacientes inmunosuprimidos de alto riesgo, durante la enfermedad injerto contra huésped asociada al trasplante de médula ósea y durante la neutropenia asociada a terapia mielosupresora.

2. Voriconazol

2.1. Características farmacológicas

Posee amplio espectro de actividad antifúngica (v. tablas 67-1, 67-2 y 67-4), que incluye *Aspergillus* sp., *Fusarium* sp. (incluido *F. solani*), *Pseudallescheria boydii* (*S. apiospermum*), *Candida* spp. (*C. krusei* y *C. glabrata*) resistentes al fluconazol. En infecciones graves por estos hongos, el fármaco constituye una alternativa terapéutica de utilidad clínica demostrada.

Se absorbe rápidamente por vía oral, con una biodisponibilidad cercana al 95%. Alcanza la C_{max} entre 1 y 2 h después de su administración con el estómago vacío. Los alimentos ricos en grasas reducen tanto la C_{max} como el área bajo la curva. El hecho de que pueda ser administrado por vía intravenosa y tenga elevada biodisponibilidad oral permite el uso por ambas vías según sea la situación clínica del paciente. En el plasma, se une a proteínas plasmáticas en un 55-60%. Se distribuye ampliamente (V_d de 4,5 L/kg), habiéndose encontrado concentraciones detectables en el LCR. Es metabolizado en el hígado por isoenzimas CYP2C9, 2C19 y 3A4, lo que origina numerosas interacciones con otros fármacos de interés clínico. Los metabolitos, que carecen de actividad antifúngica, son eliminados por la orina. Menos del 2% del fármaco administrado se elimina sin modificar.

Los efectos adversos descritos más frecuentemente son: alteraciones visuales (percepción alterada, visión borrosa y fotofobia), fiebre, exantema cutáneo, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, mareos, edemas periféricos, dolor abdominal y, menos frecuentemente, alteraciones respiratorias, insuficiencia renal, alteraciones hematológicas (anemia, trombocitopenia y leucocitopenia) e hipotensión. Deben vigilarse durante el tratamiento las transaminasas, fosfatasa alcalina, GGT y bilirrubina, y en ocasiones es necesario suspender el tratamiento; de forma excepcional se han descrito casos de hepatitis clínica, colestasis e incluso fallo hepático fulminante. La monitorización de sus niveles plasmáticos puede ser de utilidad en la práctica clínica, con niveles valle entre 0,5-5 mg/L.

2.2. Indicaciones terapéuticas

La aspergilosis invasiva constituye su principal indicación terapéutica, y es el tratamiento de primera elección. También está indicado en las candidiasis graves (incluyendo las causadas por *C. krusei* y *C. glabrata*, refractarias a otros tratamientos) y en las infecciones graves por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp. (incluido *F. solani*).

La dosificación es la siguiente: a) adultos: vía intravenosa: 6 mg/kg/12 h durante las primeras 24 h. Hay que seguir con 4 mg/kg/12 h hasta finalizar el tratamiento. Por vía oral: en pacientes de más de 40 kg de peso: 400 mg/12 h el primer día, continuando el tratamiento con 200 mg/12 h. En pacientes con menos de 40 kg de peso: 200 mg/12 h las primeras 24 h y se continúa con 100 mg/12 h, y b) niños: por vía intravenosa u oral: 6 mg/kg/12 h (24 h) y se sigue con 4 mg/kg/12 h, hasta completar el tratamiento.

3. Itraconazol

Posee un espectro similar al fluconazol, que amplía a *Aspergillus*, *Penicillium marffeii*, *Sporotrichum schenki* y agentes de la cromoblastomycosis y de la feomicosis (v. tabla 67-2). Su biodisponibilidad oral es <50%, que aumenta en un 30% si se toma tras comidas y disminuye en medio no ácido (p. ej., en situaciones de aclorhidria o con la toma de antiácidos). La ciclodextrina, que es uno de los componentes de la solución oral comercial, aumenta su biodisponibilidad y la hace independiente de los alimentos (existe una presentación en cápsulas que tiene peor absorción digestiva). Se distribuye bien en los tejidos (V_d de 1,9 L/kg). Es eliminado por metabolismo hepático del citocromo P450, siendo activo su metabolito hidroxí-itraconazol. Dada su escasa eliminación en la orina, no requeriría ajuste de dosis en insuficiencia renal; sin embargo, la formulación intravenosa lleva también ciclodextrina, que se acumula en esta situación, por lo que esta vía de administración está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min).

Se ha observado intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal) con la administración de la solución oral, neuropatía, alteraciones cerebelosas, alucinaciones e hipertrigliceridemia. El itraconazol tiene un efecto inotrópico negativo sobre el miocardio, por lo que está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca. Produce interacciones con otros fármacos, vía CYP450, similares a las de voriconazol.

Muestra utilidad en el tratamiento de la candidiasis esofágica, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la esporotricosis, la histoplasmosis y la cromoblastomycosis. La dosis administrada es de 200-600 mg/día. La monitorización de sus niveles plasmáticos puede ser de utilidad en la práctica clínica, especialmente en infecciones sistémicas, como la blastomycosis o la histoplasmosis, para alcanzar concentraciones valle de 1 mg/L.

4. Posaconazol

Su espectro es similar al del fluconazol, siendo útil en aspergilosos, zigomicosis, fusariosis, histoplasmosis, infecciones por

Scedosporium, coccidiomycosis, criptococosis, cromoblastomycosis y candidiasis refractarias a otros tratamientos. Un 40% de *C. albicans*, resistente al fluconazol, presenta resistencia cruzada con el posaconazol. Tiene buena biodisponibilidad oral, aunque se absorbe lentamente, alcanzando la C_{max} a las 5 h de su administración. Su absorción aumenta significativamente con alimentos ricos en grasa. No existe formulación intravenosa. Su alta lipofiliencia justifica el gran V_d con penetración tisular importante. Su escaso metabolismo hepático, vía UDP-glucuronidación y probablemente con participación del CYP3A4, difiere del resto de los azoles. El fármaco es sustrato de la glucoproteína-P. No necesita ajuste en insuficiencia renal.

Se ha descrito toxicidad hepática, leve y reversible al suspender el tratamiento, con aumento de ASL, AST, bilirrubina y fosfatasa alcalina. También pueden observarse alteraciones digestivas y neurológicas menores (somnia, cefalea), alteraciones hematológicas (neutrocitopenia, trombocitopenia), anorexia y trastornos hidroelectrolíticos. Las interacciones con otros fármacos, metabolizados por CYP450, aunque están descritas, son menos frecuentes que con otros derivados del grupo; además, el posaconazol debe evitarse en pacientes que reciban tratamiento con derivados ergotamínicos, sustratos de CYP3A4 (terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina o quinidina), porque el aumento de sus concentraciones plasmáticas puede dar lugar a aumento del QT y, aunque muy infrecuentemente, *torsades de pointes*. Está contraindicada la asociación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (simvastatina, lovastatina y atorvastatina).

Es eficaz en el tratamiento de candidiasis orofaríngea, aspergilosis invasiva, fusariosis, cromoblastomycosis, micetoma y coccidiomycosis resistentes a anfotericina B o itraconazol, o en pacientes intolerantes a estos fármacos. También se ha utilizado en la profilaxis de infección fúngica en pacientes inmunosuprimidos de alto riesgo.

La dosis recomendada varía para diferentes afecciones. En la candidiasis orofaríngea se recomiendan 200 mg (5 mL) el primer día de tratamiento, seguidos de 100 mg/24 h hasta completarlo (aproximadamente 10-15 días). En las infecciones fúngicas invasivas, la dosis recomendada es de 400 mg/12 h (en pacientes que no pueden tolerar alimentos, 200 mg/6 h). La monitorización de sus niveles plasmáticos puede ser de utilidad en la práctica clínica, aconsejándose concentraciones valle mayores de 0,7 mg/L.

5. Ketoconazol

Aunque el ketoconazol fue el primer imidazólico de uso generalizado, su variabilidad en la absorción, sus frecuentes efectos secundarios digestivos, la posibilidad de hepatotoxicidad grave, aunque rara, sus efectos inhibidores sobre la síntesis gonadal de testosterona y suprarrenal de andrógenos, junto con el hecho de que desplaza a los glucocorticoides de sus receptores en los tejidos, han hecho que se sustituya por otros azoles en muchas de sus indicaciones, quedando su utilidad prácticamente restringida al tratamiento de diferentes tipos de tiñas (*T. corporis*, *cruris* o *pedis*) y muy especialmente al tratamiento de la tiña versicolor, en que se considera tratamiento de elección (400 mg p.o., dosis única, o 200 mg/24 h durante 1 semana; uso tópico posible).

Por su capacidad de inhibir la síntesis de glucocorticoides se utiliza en la enfermedad de Cushing (v. cap. 52, apartado III).

6. Miconazol

Es un fungostático de amplio espectro que se utiliza, sobre todo, por vía tópica en micosis superficiales, pero excepcionalmente puede ser eficaz en algunas profundas por vía intravenosa, aunque su utilidad es muy limitada por la elevada toxicidad (en España actualmente solo existe comercializado y autorizado para uso tópico).

Por vía tópica es eficaz en infecciones dermatofíticas del tipo de la *tinea pedis*, la *tinea cruris* y la *tinea versicolor*, así como en las *candidiasis* cutánea y vaginal, y en infecciones por *Torulopsis glabrata*; es menos eficaz que la griseofulvina en las dermatofitosis de cuero cabelludo, barba y uñas. Por vía oral se utiliza para candidiasis bucofaríngeas e intestinales.

Por vía tópica se aplica en forma de crema, dos veces al día, durante 14 días (v. *tabla 72-9*).

B. Imidazólicos de aplicación tópica

Son numerosos los derivados imidazólicos de aplicación tópica. Su espectro antimicótico es parecido y, aunque existen diferencias en su eficacia relativa frente a un microorganismo determinado, resulta difícil llevar a cabo una valoración clínico-terapéutica comparada (v. *tabla 67-2*) (v. también *tabla 72-9*).

El **bifonazol** es activo sobre las diversas especies de dermatofitos, incluidas las formas de levaduras (*candidiasis*) y otros micetos, como *Malassezia furfur*; también eficaz sobre *Corynebacterium minutissimum*. Se aplica localmente durante 2-4 semanas. Puede producir reacciones locales irritativas e hipersensibilidad al alcohol cetilesterfílico utilizado como excipiente. Se aplica en forma de crema, solución y polvo (v. *tabla 72-9*).

El **clotrimazol** es útil en la *tinea versicolor*, candidiasis cutáneas y candidiasis mucosas y mucocutáneas. La curación clínica requiere 2-4 semanas de aplicación tópica, dependiendo del sitio y de la extensión de la infección. Las reacciones adversas consisten en eritema, escozor, formación de ampollas y desprendimiento de la piel, edema, prurito y urticaria. Por vía vaginal puede producir irritación local.

El **econazol** es aplicable en el tratamiento de la dermatofitosis: tiña de los pies, inguinal, tiña del cuerpo, pitiriasis versicolor y candidiasis cutáneas superficiales; no es útil en la tiña del cuero cabelludo. Las tiñas corporal e inguinal requieren 2 semanas de tratamiento, y la tiña de los pies hasta 4 semanas. Puede producir reacciones locales. Se aplica en forma de crema.

El **sulconazol** es muy activo en las dermatofitosis e infecciones por *Candida* y *M. furfur*. Se usa en crema al 1-2%, dos veces al día, durante 3 semanas. Parece más activo que el miconazol para reducir el eritema y el prurito.

El **tioconazol** tiene buena actividad en aplicación tópica frente a *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *M. furfur* y *C. albicans*; es también activo frente a algunas clamidias, tricomonas y bacterias grampositivas. Clínicamente ha mostrado mayor eficacia que otros imidazoles en las dermatofitosis superficiales y candidiasis de la piel y la vagina. Puede ser particularmente útil en ciertas onicomicosis. La absorción a partir de la piel y las mucosas es mínima. Puede producir reacciones locales. Por vía vaginal, la dosis es de 100 mg una vez al día durante 3 días. Por vía cutánea se aplica con preparados al 1%; para infecciones de las uñas existe un preparado al 28%.

IV. Equinocandinas

Forman un grupo de antifúngicos de estructura compleja en forma de lipopéptidos semisintéticos (v. *fig. 67-1*), de uso exclusivamente intravenoso, para el tratamiento de infecciones sistémicas. Inhiben la síntesis de la pared de los hongos por un mecanismo de acción diferente al de los fármacos antes descritos. La pared fúngica, al igual que ocurre con las bacterias, es esencial para proteger a la célula de la lisis, es responsable de la forma característica de cada especie y participa de numerosos procesos necesarios para la supervivencia de los hongos: comunicación intercelular, reacciones enzimáticas,

etc. Está formada por una capa externa de mannoпротеínas y una interna constituida por β -(1,3)-glucano que es responsable de la integridad estructural de la pared.

Las equinocandinas inhiben de manera no competitiva la enzima β -(1,3)-glucano sintetasa, enzima que cataliza la polimerización de UDP-glucosa en el β -(1,3)-glucano, componente responsable de mantener la integridad y rigidez de la pared fúngica. Cuando la síntesis del glucano es inhibida, se produce la salida de elementos intracelulares como consecuencia de la elevada presión osmótica existente en el citoplasma y la lisis celular. Este mecanismo de acción explica el efecto sinérgico observado en *Aspergillus*, *Fusarium*, *Candida* y *C. neoformans* cuando se asocia una equinocandina a voriconazol, itraconazol, fluconazol o anfotericina B.

Están comercializadas la caspofungina, la micafungina y la anidulofungina. De características comunes, las tres tienen escasas interacciones, pocos efectos secundarios y un espectro antifúngico similar que abarca todas las especies de *Candida*, aunque *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii* pueden presentar una sensibilidad disminuida sin aparente relevancia clínica. Ninguna de ellas pasa la barrera hematoencefálica.

1. Caspofungina

1.1. Características farmacocinéticas

Solo puede administrarse por vía intravenosa. Se une a proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina, en el 96%, y tiene un bajo V_d (0,3 L/kg). Se metaboliza en el hígado por hidrólisis, N-acetilación y degradación química espontánea, dando lugar a metabolitos que carecen de actividad antifúngica. Se elimina lentamente por las heces y la orina, y puede detectarse más de 20 días después de la administración de una dosis. Solo un 1,4% se encuentra en la orina en forma activa. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 9-11 h. No requiere modificación de la dosis en la insuficiencia renal; sin embargo, en la insuficiencia hepática (puntuación Child-Pugh: 7-9), tras la dosis inicial de 70 mg, debe reducirse la dosis a 35 mg/día. No existe experiencia clínica suficiente para recomendar dosificación en casos de insuficiencia hepática muy grave (puntuación Child-Pugh: > 9).

1.2. Reacciones adversas

Son infrecuentes y de escasa gravedad. Provoca alteraciones locales (dolor, eritema o flebitis en el lugar de la administración), cefalea, alteraciones gastrointestinales, aumento de enzimas hepáticas (AST, ALT y fosfatasa alcalina), normalmente reversible al suspender el tratamiento. Puede aparecer exantema y prurito y, con menor frecuencia, hipoalbuminemia, hipopotasemia, leucopenia y trombocitopenia e hipercalcemia. Mientras no existan más datos, debe evitarse en el embarazo por haberse descrito efectos embriotóxicos con osificación incompleta en animales de experimentación.

Interacciones. Aunque es un pobre sustrato del citocromo P450, se han descrito algunas interacciones con fármacos metabolizados por este sistema enzimático: disminución de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus que aconsejan la monitorización, o aumento del área bajo la curva de caspofungina en pacientes tratados simultáneamente con ciclosporina A. Este aumento parece estar más relacionado con una disminución en la captación hepática de caspofungina. Por último, la asociación con algunos antirretrovirales (efavirenz y nelfinavir), fenitoína, rifampicina o carbamazepina puede reducir su concentración.

1.3. Indicaciones terapéuticas

Está indicada en la candidiasis invasiva en pacientes adultos y pediátricos (v. [tabla 67-2](#)). También está aprobada su indicación en la aspergilosis invasiva, en adultos y niños, refractarios o intolerantes al tratamiento con anfotericina B (formas convencional o lipídicas) y/o a derivados imidazólicos (itraconazol o voriconazol). También puede utilizarse en el tratamiento empírico ante la sospecha de infecciones fúngicas sistémicas en pacientes con neutropenia.

En adultos, se administra en infusión intravenosa de 60 min, diluyendo el fármaco en solución salina al 0,9%, nunca en solución que contenga glucosa: 70 mg el primer día, seguidos de 50 mg/día, hasta finalizar el tratamiento. En pacientes de más de 80 kg de peso se recomienda continuar con 70 mg/día hasta completar el tratamiento.

En niños mayores de 12 meses, la dosis debe calcularse teniendo en cuenta la superficie corporal: 70 mg/m² el primer día, (sin exceder la dosis máxima del adulto de 70 mg), seguido de 50 mg/m² diarios hasta completar el tratamiento. Si la respuesta terapéutica no es buena, se puede aumentar la dosis hasta los 70 mg/m², sin exceder 70 mg/día. Las dosis para niños más pequeños y neonatos no están suficientemente establecidas.

2. Micafungina

El uso de la micafungina, aunque es también activa sobre *Candida* spp. y *Aspergillus*, solo se ha autorizado en el tratamiento de la candidiasis invasiva y en la profilaxis antifúngica de pacientes que van a ser sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes adultos y niños, incluidos neonatos. La indicación en candidiasis esofágica solo está aprobada para adultos. Tras su administración i.v. se une a proteínas en más de un 99%. Su V_d es de 0,39 ± 0,11 L/kg, y la t_{1/2} es de 11-17 h. En su metabolismo intervienen secuencialmente una arilsulfatasa, una metiltransferasa y enzimas P450, pero no se conocen interacciones *in vivo* con fármacos que actúan sobre ellas. Su excreción se realiza fundamentalmente por vía fecal.

Aunque es relativamente poco tóxica, se han descrito casos raros de reacciones de hipersensibilidad tipo anafilactoide y anafiláctico, incluyendo shock. Puede ocasionar reacción en el punto de inyección, alteraciones digestivas, aumento de transaminasas, insuficiencia renal reversible y cefalea; actualmente se acepta que la posibilidad de hepatitis es excepcional.

Su dosis para adultos es de 100-150 mg/día en infusión de 1 h. En profilaxis se usa la dosis de 50 mg/día. En niños, la dosis es igual a la de los adultos en >40 kg de peso y, en los <40 kg, 2 mg/kg/día en la candidiasis invasiva y 1 mg/kg/día en la indicación profiláctica aprobada, pudiendo aumentarse la dosis, si la respuesta no es favorable, a 200 mg/día (>40 kg) y 4 mg/kg/día (<40 kg). En la candidiasis invasiva, el tratamiento debe prolongarse al menos 2 semanas y prolongarse 1 semana después de la desaparición de los datos clínicos o negativización del cultivo. En profilaxis, el tratamiento debe mantenerse hasta 1 semana después de la recuperación de la neutropenia.

3. Anidulafungina

Esta equinocandina es eficaz en infecciones por *Candida*, habiéndose aprobado su uso en candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos, aunque también podría ser útil en la candidiasis esofágica. Su farmacocinética es similar a la de las demás equinocandinas; se une a proteínas en un 99%. El Vd es de 0,56 L/kg y la t_{1/2} es de 25,6 h. Provoca síntomas mediados por liberación de histamina (*rash*, urticaria, *flushing*, prurito, disnea e hipotensión), que son raros si la velocidad de infusión es menor de 1,1 mg/min. Su dosis es de 200 mg/día en infusión de 3 h el primer día, y posteriormente de 100 mg/día. No necesita ajuste en insuficiencia renal ni hepática. El hecho de que en su metabolismo no intervenga ni CYP450 ni glucoproteína P hace que no produzca interacciones con otros fármacos.

V. Otros antifúngicos

A. Preparados de aplicación sistémica

1. Flucitosina (5-fluorocitosina)

Es un derivado fluorado de la citosina (v. [fig. 67-1](#)) que, en las células fúngicas, se convierte en fluorouracilo por acción de la enzima citosina desaminasa. La acción molecular del 5-fluorouracilo sobre los ácidos nucleicos ha sido ampliamente descrita en el [capítulo 59](#). La selectividad de la flucitosina por los hongos se basa en que las células de mamífero apenas tienen capacidad de transformarla en el producto activo.

La flucitosina es activa frente a *C. neoformans*, *Candida albicans*, *Aspergillus* y puede ser eficaz en la cromoblastomycosis (v. [tabla 67-2](#)). En las cromomycosis subcutáneas, las lesiones pequeñas responden bien a la flucitosina sola, pero las grandes requieren la resección previa; puede ser necesaria la asociación de anfotericina B. Esta misma asociación resulta indispensable para tratar las criptococosis y candidiasis, con el fin de evitar la aparición de resistencias y para reducir la dosis de anfotericina B.

Por vía oral se absorbe el 80%, con un t_{max} de 1-2 h. Se une escasamente a proteínas y se distribuye por todo el organismo, atravesando en abundancia la BHE; la concentración en el LCR llega a ser hasta el 80% de la plasmática. Se elimina sin metabolizar por la orina el 60-80%, con un aclaramiento que corresponde al 75% del de creatinina, por lo que su dosis debe modificarse con función renal disminuida, hecho de importancia si se asocia a anfotericina B. En condiciones normales, la t_{1/2} es de 3-6 h.

Su administración puede producir molestias gastrointestinales, sobre todo diarrea, que en ocasiones aparece de forma diferida. La reacción adversa más grave es hematológica (leucopenia y trombopenia), de carácter reversible, en relación con la dosis y más probable si los niveles superan los 100 µg/mL o el paciente está previamente inmunodeprimido. Puede producir alteraciones hepáticas.

Continúa siendo una alternativa eficaz en el tratamiento de la meningitis criptocócica, asociada a anfotericina B. Si la función renal es normal, la dosis es de 37,5 mg/kg por vía oral cada 6 h; si se administra junto con anfotericina B, esta se administra a la dosis inicial de 0,3 mg/kg/día. La duración del tratamiento es de 6 semanas.

2. Terbinafina

Pertenece al grupo de antifúngicos alilaminas. Aunque *in vitro* muestra amplio espectro de actividad antifúngica, en la práctica clínica encuentra su máxima eficacia en el tratamiento de las infecciones dermatofíticas: *tinea corporis/cruris* y *tinea pedis*, tanto en infecciones crónicas como recurrentes, en la candidiasis cutánea y en la pitiriasis versicolor. Es activa también frente a algunos protozoos (*Trypanosoma cruzi* y *Leishmania mexicana*).

Las alilaminas actúan en la vía de síntesis del ergosterol, inhibiendo la epoxidación del escualeno; la sensibilidad de la escualeno-epoxidasa de hongos a la terbinafina es muy superior a la del mamífero. Es, pues, una acción anterior a la de los imidazoles dentro de la misma cadena de síntesis del ergosterol. A diferencia de estos, tiene escasa afinidad por el citocromo P450, por lo que no interfiere en la síntesis de hormonas esteroideas.

Se absorbe por vía oral y se distribuye por todos los tejidos; por su gran lipofilia se acumula en la grasa y se fija al estrato córneo de la piel, pelo y uñas. La semivida de eliminación es de 11-16 h, con una segunda fase de 90-100 h. En administración tópica se absorbe menos del 5%.

Las reacciones adversas por vía oral más frecuentes son las molestias gastrointestinales, alteraciones cutáneas y sensación de cansancio. Por esta vía se administran 250 mg/día durante 2-4 semanas (*tinea corporis/cruris* y candidiasis cutánea), 2-6 semanas (*tinea pedis*) y 1,5-12 meses (micosis de uñas). En aplicación tópica se utiliza crema al 1%, una o dos veces al día, durante 1-2 semanas (*tinea corporis/cruris* y candidiasis cutánea), 2 semanas (pitiriasis versicolor) y 2-4 semanas (*tinea pedis*) (v. [tabla 72-9](#)).

B. Preparados de aplicación tópica

El **ciclopirox** es una hidroxipiridona tan eficaz como el clotrimazol en el tratamiento de las candidiasis cutáneas y las dermatofitosis, incluida la *tinea versicolor*. Está por definir su eficacia definitiva en el tratamiento de las diversas tiñas. La absorción a través de la piel es muy escasa. Se debe aplicar la crema al 1% durante 2-4 semanas como mínimo, dos veces al día. En ocasiones puede producir alguna irritación local.

El **clioquinol** es una 8-hidroxiquinolona relacionada con el yodoquinol; solo se acepta la aplicación tópica, por cuanto la administración sistémica puede producir neuropatía mieloóptica subaguda. Téngase presente que también se absorbe a través de la piel (hasta el 40%). Se puede emplear en la *tinea pedis* y en algunas piодermias bacterianas secundarias. Puede provocar reacciones irritativas y de hipersensibilización.

El **tolnaftato** se emplea en la *tinea pedis* y la *tinea versicolor*, pero no sirve para otras localizaciones de las tiñas ni para las candidiasis; en las lesiones hiperqueratósicas es útil alternar con el ácido salicílico como agente queratolítico. Rara vez produce reacciones de sensibilización.

C. Nuevas formas de tratamiento

Puesto que muchas infecciones por hongos, sobre todo las más graves, se producen en pacientes inmunodeprimidos, parece razonable utilizar tratamientos en los que los fármacos antifúngicos se asocien a agentes que mejoren los mecanismos de defensa del organismo. Esto es lo que se intenta con la administración de factores estimulantes de colonias (G-CSF y GM-CSF) (v. cap. 46). Estos factores no solo aumentan el número de células fagocíticas circulantes, sino que potencian su actividad fungicida.

Con objetivos similares se está analizando la utilización de citocinas, como la interleucina y el interferón γ , aunque su eficacia y seguridad todavía está pendiente de comprobación. Una nueva estrategia es la utilización de anticuerpos, como es el caso del **micograb**, que, tras su aprobación, fue retirado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

BIBLIOGRAFÍA

- Adler-Moore JP, Profit RT. Development, characterization, efficacy and mode of action of ambisome, a unilamellar liposomal formulation of amphotericin B. *J Liposome Res* 1993;3:429-50.
- Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, et al. Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). [Guidelines for the treatment of Invasive Candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 Update]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:345-61.
- Blyth CC, Palasanthiran P, O'Brien TA. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review. *Pediatrics* 2007;119:772-84.
- Cappelletty D, Eiselstein-McKittrick K. The echinocandins. *Pharmacotherapy* 2007;27:369-88.
- Catanzaro A, Cloud GA, Stevens DA, et al. Safety, tolerance, and efficacy of posaconazole therapy in patients with nonmeningeal disseminated or chronic pulmonary coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:562-8.
- Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections A comparison. *Drugs* 2011;71:11-41.
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-59.
- Deck DH, Guglielmo BJ. Pharmacological advances in the treatment of invasive candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4:137-49.
- Dening DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563-71.
- Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *JAC* 2002;49:37-41.
- Dix SP, Andriole VT. Lipid formulations of amphotericin B. *Curr Clin Top Infect Dis* 2000;20:1-23.
- Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *JAC* 2002;49:31-6.
- Fluckiger U, Marchetti O, Bille J, Eggimann P, Zimmerli S, Imhof A, et al. Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS). Treatment options of invasive fungal infections in adults. *Swiss Med Wkly* 2006;136:447-63.
- Fortún J, Carratalá J, Gavalá J, Lizasoain M, et al. Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). [Guidelines for the treatment of invasive fungal disease by *Aspergillus* spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2011 Update]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011 Jun-Jul;29(6):435-54.
- Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA, et al. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. *Bio Blood Marrow Transplant* 2004;10:494-503.
- Gavalá J, Meije Y, Len O, Pahissa A. [Invasive fungal infection in solid organ transplant]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:645-53.
- Glasmacher A, Prentice AG. Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(Suppl. S1):i23-32.
- Goa KL, Barradell LB. Fluconazole. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in major superficial and systemic mycosis in immunocompromised patients. *Drugs* 1995;50:658-90.
- Hann IM, Prentice HG. Lipid-based amphotericin B: a review of the last 10 years of use. *Int J Antimicrob Ag* 2001;17:161-9.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy on invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
- Janknegt R, De Marie S, Bakker-Woudenberg IAJM, Crommelin DJA. Liposomal and lipid formulations of amphotericin B. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:279-91.
- Kauffman CA. Clinical efficacy of new antifungal agents. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:483-8.
- Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. *Drugs* 2001;61:1121-9.
- Kim R, Khachikian D, Rebol AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1479-92.
- Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, et al. Phase 2 randomized dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2021-4.
- Leake HA, Appleyard MN, Hartley JPR. Successful of resistant cryptococcal meningitis with amphotericin B lipid emulsion after nephrotoxicity with conventional intravenous amphotericin B. *J Infect* 1994;28:319-22.
- Lestner JM, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin Jr DK, Hope WW. Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: A pharmacological perspective. *Br J Clin Pharmacol* 2012; doi: 10.1111/bcp.12025.
- Macedo MCMA, Duley FL, Ostronoff M, et al. Effectiveness of amphotericin B in lipid emulsion for treating fungal septicemia in granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1994;19:366-7.

- Malani AN, Kauffman CA. Changing epidemiology of rare mould infections: implications for therapy. *Drugs* 2007;67:1803-12.
- Marik PE. Fungal infections in solid organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:297-305.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9.
- Morgan DJ, Ching MS, Raymond K, et al. Elimination of amphotericin B in impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:248-53.
- Morris MI, Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections. Part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:1813-20.
- Pachl J, Svoboda P, Jacobs F, Vandewoude K, Van der Hoven B, Spronk P, et al. Mycograb Invasive Candidiasis Study Group. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006;42:1404-13.
- Pam PA, Bartlett JG. When should voriconazole be used? Disponible en: www.hopkins-abxguide.org.
- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-89.
- Petrikos G, Skiada A. Recent advances in antifungal chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:108-17.
- Piérard GE, Arrese JE, Piérard-Franchimont C. Treatment and prophylaxis of tinea infections. *Drugs* 1996;52:209-24.
- Rex JH, Stevens DA. Systemic antifungal agents. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 502-14.
- Richardson MD, Jones BL. Systemic fungal infections. Disponible en: <http://www.fungalforum.com/Presentations/therapeutic.pdf>.
- Rijders BJ, Cornelissen JJ, Slobe L, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: A randomized placebo-controlled trial. *Clin. Infect. Dis* 2008;46:1401-8.
- Romero AJ, Le Pogamp P, Nilsson LG, Wood N. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:226-34.
- Sansone-Parsons A, Krishna G, Martinho M, et al. Effect of posaconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Pharmacotherapy* 2007;27(6):825-34.
- Scott LJ, Simpson D. Voriconazole: a review of its use in the management of invasive fungal infections. *Drugs* 2007;67:269-98.
- Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:707-17.
- Smith D, Andes D. Therapeutic drug monitoring of antifungals: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Ther. Drug Monit* 2008;30:167-72.
- Sobel JD, Revankar SG. Echinocandins—first-choice or first-line therapy for invasive candidiasis? *N Engl J Med* 2007;356:2525-6.
- Spanakis EK, Aperis G, Mylonakis E. New agents for the treatment of fungal infections: clinical efficacy and gaps in coverage. *Clin Infect Dis* 2006;43:1060-8.
- Stone EA, Fung HB, Kirschenbaum HL. Caspofungin: an echinocandin antifungal agents. *Clin Ther* 2002;24:351-73.
- Traunmüller F, Popovic M, Konz K-H, et al. Efficacy and safety of current drug therapies for invasive aspergillosis. *Pharmacology* 2011;88:213-24.
- Tuazon CU, Labriola AM. Management of infectious and immunological complications in AIDS: current and future prospects. *Drugs* 1987;33:66-84.

Farmacología de las infecciones por virus, no VIH

S. Echevarría, M.B. Sánchez y A. Mediavilla

I. Consideraciones generales

Los virus son parásitos intracelulares obligados que necesitan enzimas y macromoléculas de la célula hospedadora para su replicación. Esta absoluta dependencia de las funciones metabólicas de la célula del huésped constituye la principal dificultad para el desarrollo de la terapia antivírica. Conseguir el bloqueo de la actividad vírica sin lesionar el metabolismo celular no es un problema de fácil solución.

El actual desarrollo tecnológico permite ir conociendo la estructura y los mecanismos replicativos de los diferentes virus, con lo que es posible señalar los puntos de acción de nuevas sustancias y diseñarlas para que actúen con selectividad. De esta manera se van obteniendo agentes antivíricos cada vez más específicos.

El espectro de actividad y su potencia respecto a un determinado virus habitualmente se expresa como DI_{50} o concentración necesaria para inhibir el crecimiento del 50% de un inóculo estándar (existen variaciones dependientes de diversos factores: cepa del virus, tipo de célula hospedadora, medio de cultivo o método de medida de la inhibición/efecto citopático, síntesis de ADN, etc.). La determinación del índice terapéutico sirve de guía sobre la seguridad de su empleo en las aplicaciones clínicas: a mayor índice, mayor seguridad.

Así, por ejemplo, las DI_{50} del aciclovir, ganciclovir y citarabina sobre el virus del herpes simple (VHS) son muy similares (0,1, 0,2 y 0,1 μM , respectivamente), pero las concentraciones inhibitorias para la médula ósea son 200, 40 y 0,1 μM , respectivamente, por lo que el índice terapéutico *in vitro* para cada una de ellas es de 2.000, 200 y 1, lo cual se correlaciona bastante bien con la toxicidad medular que presentarán *in vivo* estos fármacos.

En el presente capítulo se analizan los fármacos que actúan sobre virus que no causan la inmunodeficiencia humana (virus no VIH). El problema que presenta el tratamiento de estas infecciones víricas es el diagnóstico temprano y seguro. Muchos de los síndromes causados por tales virus son comunes a muchos de ellos, y algunos provocan cuadros benignos y autolimitados en los que cabe plantearse si la relación entre eficacia y toxicidad justificaría el tratamiento. Comenzar precozmente un tratamiento exige seguridad en el diagnóstico, pero también es más probable una respuesta terapéutica favorable. También en este campo, los avances biotecnológicos (anticuerpos monoclonales, ELISA, PCR, etc.) de los últimos años han permitido mayor eficacia a la terapia antivírica.

Si bien se conocen muchos compuestos con actividad antivírica *in vitro*, la mayoría afecta a alguna función celular y presenta un índice terapéutico bajo o una toxicidad importante para el ser humano. Solo alrededor de una veintena han conseguido la aprobación para su uso clínico (tabla 68-1); la mayoría inhibe pasos específicos de la replicación vírica y, por lo tanto, tienen un espectro restringido de

actividad antivírica. Asimismo, debido a su mecanismo de acción, no son efectivos frente al virus que no esté replicándose (virus latentes); son fármacos viroestáticos.

II. Análogos de los nucleósidos

Comprende el mayor número de fármacos antivirales. Con el objeto de facilitar su consulta, se han agrupado atendiendo a su principal indicación terapéutica.

A. Actividad predominante frente al VHS

1. Aciclovir

Es la acicloguanosina (9-[2-hidroxietoximetil]-guanina), análogo acíclico del nucleósido natural 2'-desoxiguanosina (fig. 68-1), con potente acción antivírica frente a muchos *Herpesvirus*.

Es especialmente activo frente al VHS de los tipos 1 y 2 (CI_{50} : 0,1-1,6 μM) y el virus de la varicela zóster (VVZ) (CI_{50} : 3-4 μM); en orden descendente, también presenta actividad *in vitro* frente al virus de Epstein-Barr (VEB), virus del herpes humano de tipo 6 (VHH-6) y citomegalovirus (CMV). Frente al CMV, su actividad es mucho menor que la del ganciclovir, el foscarnet y la vidarabina; muchas cepas son resistentes al aciclovir ($CI_{50} > 200 \mu M$).

Su acción antivírica se manifiesta únicamente en virus en fase de replicación. Esta acción selectiva se debe al hecho de que, en su primera fosforilación a aciclovir monofosfato, interviene una enzima propia del virus, la timidincinasa (no presente en el CMV) (fig. 68-2). En células no infectadas por virus, esta primera fosforilación es muy lenta. De hecho, esta enzima vírica tiene una afinidad por el aciclovir 200 veces superior a la de la timidina cinasa de la célula. Las posteriores fosforilaciones hasta alcanzar la forma activa del fármaco, aciclovir trifosfato, se llevan a cabo mediante enzimas celulares. El aciclovir trifosfato es capaz de inhibir la replicación vírica por tres vías: a) inhibiendo selectivamente la ADN polimerasa vírica; b) mediante la competencia del aciclovir trifosfato con la guanosina trifosfato por incorporarse al ADN vírico, y c) actuando como finalizador de cadena al incorporarse al ADN vírico. No se descarta que existan mecanismos adicionales de acción.

Dado que el crecimiento celular solo llega a inhibirse a concentraciones muy altas de aciclovir ($> 300 \mu M$), el índice terapéutico de este fármaco es muy favorable (> 3.000).

La resistencia al aciclovir puede aparecer por diferentes vías: a) el mecanismo más común es la aparición de una mutación que genere una cepa deficiente en timidincinasa; b) una mutación que genere una timidincinasa que no reconozca al aciclovir como sustrato, y c) la última conocida es la aparición de una mutación que altere la sensibilidad de ADN polimerasa vírica al aciclovir trifosfato. En caso de resistencia al aciclovir, se ha recomendado el uso de foscarnet.

Tabla 68-1 Clasificación de los antiviricos no VIH

1. Análogos de los nucleósidos

Aciclovir
Valaciclovir
Famciclovir
Ganciclovir
Valganciclovir
Cidofovir
Vidarabina
Trifluridina
Lamivudina
Adefovir
Entecavir
Emtricitabina
Ribavirina
Brivudina

2. Aminas tríciclicas (adamantanos)

Amantadina
Rimantadina

3. Análogos de los pirofosfatos

Foscarnet

4. Inhibidores de la neuraminidasa

Zanamivir
Oseltamivir

5. Anticuerpos monoclonales y oligonucleótidos antisentido

Palivizumab
Fomivirsén

6. Interferones

Alfa: 2a, 2b
Beta
Gamma

7. Inhibidores de la proteasa

Boceprevir
Telaprevir

8. Otros: soribudina, maribavir, lobucavir, tremacamra, etc.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

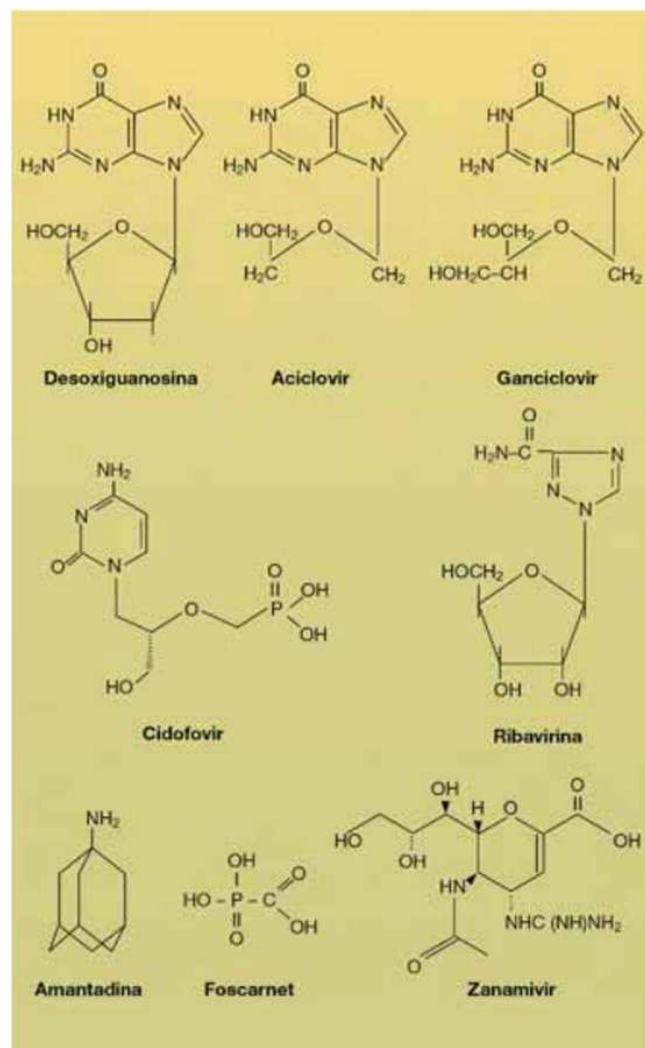


Figura 68-1 Estructura de fármacos antiviricos no VIH.

La absorción oral es lenta y variable, con una biodisponibilidad del 15-30%, alcanzando la $C_{\text{máx}}$ a las 1,5-2,5 h de la dosis (tabla 68-2). Por vía intravenosa se alcanzan concentraciones hasta 10 veces superiores, mientras que tras la administración tópica no se detectan concentraciones plasmáticas, aunque pueden alcanzarse concentraciones en la epidermis basal del 30-50% de las que se alcanzarían tras la administración por vía oral. Se fija a proteínas plasmáticas en el 15%, y su V_d es de 48 L. Se distribuye bien en la mayor parte de los tejidos (en el pulmón y el riñón alcanza concentraciones 130 veces superiores a las plasmáticas) y atraviesa la barrera placentaria de forma pasiva. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) alcanza concentraciones del 50% de las plasmáticas tanto por vía intravenosa como oral, en el humor acuoso del 30-50%, y se concentra en la leche materna. Las concentraciones alcanzadas en el fluido de las vesículas que se producen en el herpes zóster son similares a las plasmáticas. Su metabolismo hepático es escaso y da lugar a metabolitos inactivos. El 60-80% del fármaco se excreta por la orina (filtrado glomerular y secreción tubular) de forma inalterada, y solo el 2% por las heces. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 1,5-2,5 h en pacientes con buena función renal y de hasta 20 h en caso de insuficiencia renal grave, lo que obliga a modificar la dosis. Durante la hemodiálisis se elimina alrededor del 60% del fármaco.

La administración tópica oftálmica, aunque habitualmente se tolera bien, puede producir ocasionalmente queratopatía *punctata* superficial, quemadura y escozor local. Las cremas tópicas alguna

vez se han asociado a sensación de quemadura, prurito y eritema, muy raramente a dermatitis alérgica de contacto.

La tolerancia por vía oral es muy buena, pero en menos del 5% de los pacientes se han descrito náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea y erupciones. La afectación renal y la neurotoxicidad son las reacciones adversas más importantes con el uso intravenoso. La afectación renal, más frecuente con altas dosis intravenosas y con el empleo en bolos, puede prevenirse con una adecuada hidratación y la perfusión en más de 1 h. Se observa una elevación de la creatinina sérica en el 5-25% de los pacientes con dosis superiores a 5 mg/kg/8 h, probablemente por cristalización en los túbulos renales, reversible al suspender el tratamiento. Por vía oral, raramente ocurre, a no ser que se empleen dosis muy altas.

Concentraciones plasmáticas elevadas, como las que se producen en la insuficiencia renal, pueden producir neurotoxicidad. En orden decreciente, los efectos observados han sido: temblor, mioclonías, confusión, agitación, letargia, alucinaciones, síntomas extrapiramidales, convulsiones, disartria y síntomas focales unilaterales. La neurotoxicidad es reversible, no parece claro que se relacione con las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos. Otras alteraciones descritas incluyen flebitis o inflamación local en la zona de administración intravenosa, elevación de transaminasas y sequedad de la

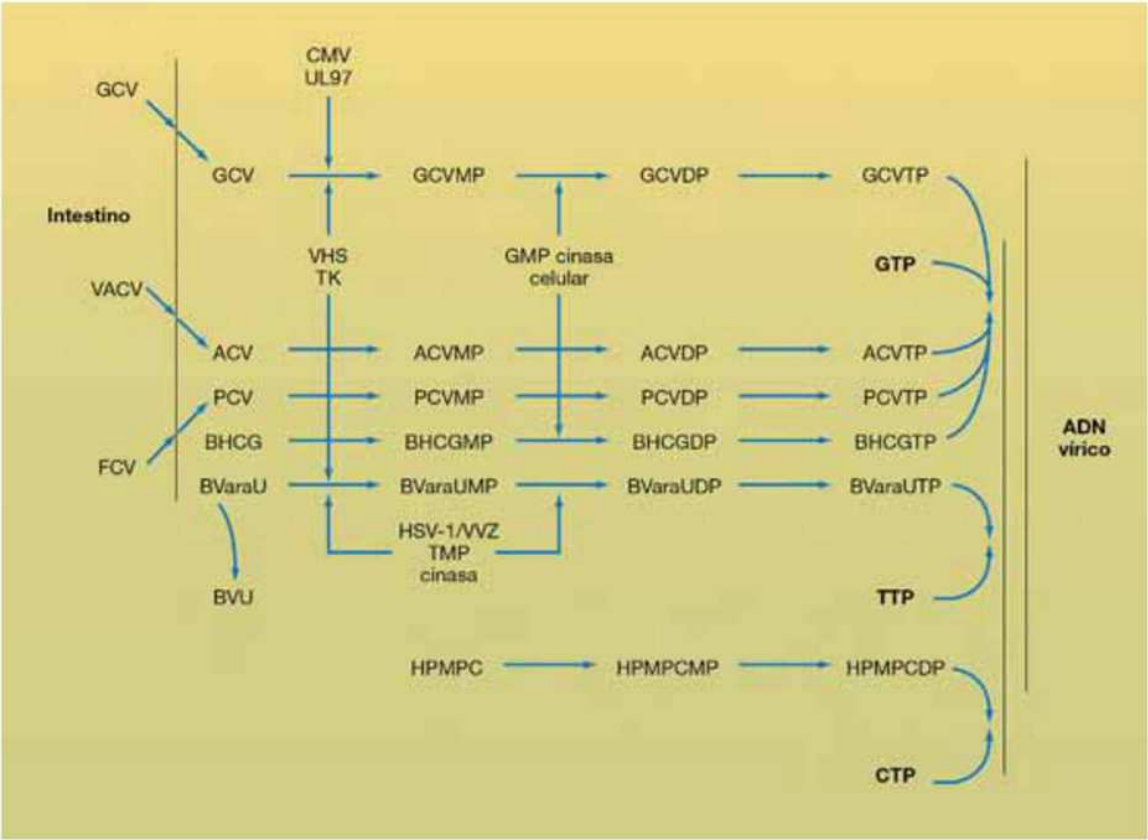


Figura 68-2 Mecanismos de acción de los fármacos antiviricos que inhiben la ADN polimerasa virica. Los nucleótidos trifosforados (TP) y difosforados (DP) se dirigen hacia las ADN polimerasas. El citomegalovirus (CMV) no sintetiza timidilato cinasa, sino que el gen *UL97* codifica un péptido de tipo proteincinasa capaz de monofosforilar el ganciclovir (GCV). El aciclovir (ACV), el penciclovir (PCV), el lobucavir (BHCg) y la sorivudina (BVaraU) son activados por la timidincinasa (TK) específica del virus herpes simple (HSV). El cidofovir (HPMPc) es un nucleótido que no necesita la TK virica. BVU: bromoviniluracilo; CTP: citidina trifosfato; GTP: guanidina trifosfato; TTP: timidina trifosfato; VACV: valaciclovir; VVZ: virus de la varicela zóster.

Tabla 68-2 Características farmacocinéticas de los antiviricos no VIH						
Fármaco	t _{max} (h)	Biodisponibilidad oral (%)	Unión a proteínas (%)	Volumen de distribución (L/kg)	Semivida de eliminación (h)	Eliminación renal (% de la dosis)
Aciclovir	1,5-2,5	10-20	10-20	0,6-0,8	2-3	60-80
Amantadina		85-95	—	—	12-17	90
Boceprevir	2 h	Mejora con comida	75		3,4	9
Cidofovir	<5		<0,5	0,5	2,5	90
Emtricitabina	—	60-90			—	
Famciclovir	0,5-1,5	77	20	1-1,5	2-2,5	60
Foscarnet	—	—	<20	0,3-0,6	3-7	78-96
Ganciclovir	0,5-1	6	2	0,5-1	2-4	90-100
Lamivudina					5-7	
Oseltamivir		79	—	—	1-3	
Ribavirina	—	35-50				30-50
Rimantadina					24-36	10-25
Telaprevir	4-5 h	Mejora con comida	59-76		9-11	1
Valaciclovir		30-90			3	1 ^a
Valganciclovir	6-9					
Vidarabina	—	Mínima	20-30	—	3,5	40-50 ^b
Zanamivir	—	2	Escasa	16	2	90

^aEl resto se elimina como el aciclovir.

^bComo ara-Hx; el 1-3% sin modificar.

boca. No se han demostrado efectos carcinógenos ni teratógenos en animales. Los datos sobre teratogenicidad en seres humanos son escasos.

La probenecida reduce el aclaramiento renal del aciclovir, aumentando sus concentraciones plasmáticas. Probablemente, otros fármacos aniónicos secretados por el túbulo renal (penicilinas, cefalosporinas, metotrexato, etc.) puedan disminuir también el aclaramiento renal del aciclovir. El aciclovir también puede reducir el aclaramiento renal de fármacos eliminados por secreción tubular activa.

Indicaciones terapéuticas. Está indicado en infecciones por VHS-1, VHS-2 y VVZ en pacientes tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos (tabla 68-3). Acorta la duración de los síntomas

si se emplea de forma temprana. La forma tópica tiene escaso valor en el herpes labial y el herpes genital, por lo que no se recomienda como tratamiento sistemático en estos casos, pero la preparación oftálmica puede estar indicada en la queratoconjuntivitis herpética. En las infecciones por VHS, el tratamiento oral está indicado en casos de herpes labial (si se inicia de forma temprana), especialmente si las recaídas son frecuentes; en el herpes genital, tanto en el primer episodio como en recurrencias, y tratamiento supresor para futuras recaídas. La vía intravenosa se recomienda en la infección diseminada del recién nacido, en la encefalitis herpética y en las infecciones sistémicas de los inmunodeprimidos. También puede emplearse, oral o intravenoso, como profilaxis de las infecciones herpéticas en pacientes que han recibido un trasplante y con infección latente.

Tabla 68-3 Antiviricos no VIH. Indicaciones terapéuticas y dosificación

Virus	Infección/tratamiento	Dosis para adultos	Dosis para niños
Herpes simple	Infección genital primaria		
	Aciclovir	200 mg/4 h-400 mg/8 h p.o. (5 dosis/ día; 7-10 días) 5 mg/kg/8 h i.v. (5 días)	
	Famciclovir	250-500 mg/12 h p.o. (10 días)	
	Valaciclovir	500 mg-1 g/12 h p.o. (10 días)	
	Infección genital recurrente		
	Aciclovir	200 mg/4 h (5 dosis/día; 5 días) o 400 mg/8 h (5 días)	
	Famciclovir	125 mg/12 h (5 días)	
	Valaciclovir	500 mg/12 h (5 días)	
	Encefalitis		
	Aciclovir	10 mg/kg/8 h i.v. (14-21 días)	10 mg/kg/8 h i.v. (14-21 días)
	Infección cutaneomucosa		
	Aciclovir	400 mg/8 h p.o. (14-21 días) 5-10 mg/kg/8 h i.v. (7-14 días)	
	Inmunodeprimidos	400 mg/8 h p.o. (14-21 días) 10 mg/kg/8 h i.v. (14-21 días)	
	Infección generalizada neonatal		10-15 mg/kg/8 h i.v. (10-21 días) 5 mg/kg/8 h i.v.
	Gingivitis/estomatitis neonatal		
Varicela zóster	Profilaxis trasplantes (1-3 meses postrasplante)	200 mg/4 h-400 mg/8 h p.o. 5 mg/kg/8 h i.v.	
	Varicela (adolescentes)	800 mg/4 h (5 dosis/día; 7 días)	
	Neumonía		
	Aciclovir	800 mg, oral, 5 veces al día, 10 días o 10-12 mg/kg/8 h i.v.	Grave: 10-15 mg/kg/8 h i.v. Menos grave: 10-20 mg/kg/6 h oral (5 días)
	Herpes zóster		
	Aciclovir	800 mg/5 dosis/día, 7-10 días	
	Famciclovir	500 mg/8 h (7 días)	
	Valaciclovir	1 g/8 h (7 días)	
	Zóster oftálmico		
	Aciclovir	600-800 mg/5 dosis/día oral (10 días)	

(Continúa)

Tabla 68-3 Antivíricos no VIH. Indicaciones terapéuticas y dosificación (cont.)

Virus	Infección/tratamiento	Dosis para adultos	Dosis para niños
Citomegalo-virus	Retinitis		
	<i>Ganciclovir</i>	5 mg/kg/12 h i.v. (14-21 días) intraocular: 1-2 µg/h (6-7 meses)	
	<i>Foscarnet</i>	60 mg/kg/8 h i.v. (14-21 días)	
	<i>Cidofovir</i>	Inicial: 5 mg/kg/semana (2 semanas) Mantenimiento: 5 mg/kg/2 semanas	
	<i>Fomivirsén</i>	330 µg/2 semanas (intravítreo)	
Influenza A	<i>Amantadina</i>	100 mg/12 h (3-5 días) p.o.	
	<i>Rimantadina</i>	100 mg/12 h (3-5 días) p.o.	1-9 años: 2,2 mg/kg/12 h oral
	<i>Zanamivir</i>	10 mg/12 h (5 días): aerosol inhalador	5 mg/kg/día oral en 2 dosis
	<i>Oseltamivir</i>	75 mg/12 h (5 días): p.o.	
Virus respiratorio sincitial	<i>Ribavirina</i>	1,1 g/día (aerosol)	
	<i>Palivizumab</i>		
Hepatitis B crónica	Interferón α-2b,	5 millones U/día s.c., i.m. (4 meses)	15 mg/kg/mes; i.m.
	Lamivudina (a)	100 mg/día p.o.	
Hepatitis C	Interferón α-2a o 2b ^a	3 millones U 3 veces/semana (6-18 meses)	
	+ Ribavirina	1.000-1.200 mg/día	

i.v.: vía intravenosa; i.m.: vía intramuscular; p.o.: vía oral; s.c.: vía subcutánea.

^aLa forma pegilada ha demostrado mayor eficacia.

El herpes zóster es otra de las grandes indicaciones del aciclovir, útil cuando las lesiones llevan menos de 48-72 h. En general, se usará la vía oral en inmunocompetentes y la vía intravenosa en inmunodeprimidos. La varicela en inmunodeprimidos se tratará con aciclovir por vía intravenosa; también se ha recomendado el tratamiento oral en la varicela del adulto por la mayor frecuencia de complicaciones (p. ej., neumonía varicelosa), que, de producirse, requiere tratamiento intravenoso. En el niño con varicela deberá evaluarse en cada caso la necesidad del tratamiento.

No está indicado en el tratamiento de las infecciones por CMV, pero se ha mostrado eficaz en la profilaxis de las infecciones por CMV en trasplantados. Las dosis recomendadas en estos casos se exponen en la [tabla 68-3](#). La administración oral (200-800 mg) se efectúa cada 4 h, con un total de cinco dosis al día, porque la dosis nocturna habitualmente se evita; en la actualidad, con el fin de mejorar el cumplimiento terapéutico, algunos autores aconsejan dividir la dosis diaria en tres tomas (una dosis cada 8 h), lo que al parecer produce resultados similares. Las dosis intravenosas suelen oscilar entre 5 y 10 mg/kg/8 h. En caso de insuficiencia renal, se ajustarán según el aclaramiento de creatinina.

2. Valaciclovir

La escasa biodisponibilidad oral del aciclovir ha conducido a la síntesis de este derivado, L-valiléster de aciclovir. Se absorbe rápidamente por

vía oral, con una biodisponibilidad 3-5 veces superior a la del aciclovir; se hidroliza en minutos por la valaciclovir hidroxilasa, transformándose en aciclovir y L-valina por metabolismo de primer paso intestinal y hepático. No se fosforila antes de su conversión en aciclovir; por lo tanto, su mecanismo de acción y farmacocinética son los del aciclovir. Tras la administración de valaciclovir, menos del 1% se recupera en forma intacta en la orina, y el resto se elimina como aciclovir.

Tiene muy buena tolerancia y sus efectos adversos son los que corresponden al aciclovir; se ha descrito algún caso de púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome hemolítico-urémico en pacientes que han recibido un trasplante o con infección por el VIH. Las interacciones tampoco difieren de las del aciclovir, si bien la cimetidina y la probenecida pueden reducir el porcentaje de conversión de valaciclovir a aciclovir, así como disminuir su aclaramiento renal.

Está indicado en el herpes zóster en pacientes inmunocompetentes, iniciando el tratamiento antes de pasar 72 h desde el inicio de la erupción; se ha comprobado mejoría incluso de la neuralgia postherpética (v. [tabla 68-3](#)). También está indicado en el herpes genital primario y recidivante. Las dosis recomendadas suelen ser de 1 g/8 h (7 días) para el herpes zóster y de 500 mg/12 h (5 días) en el herpes genital. También en este caso deberán ajustarse las dosis en función del aclaramiento de creatinina en caso de insuficiencia renal (v. [tabla 68-3](#)).

3. Famciclovir (penciclovir)

El penciclovir es un análogo acíclico de la guanosina, activo sobre distintas especies de virus, con el inconveniente de absorberse muy poco por vía oral. El famciclovir (éster diacetato del penciclovir) constituye la fórmula oral del penciclovir.

Inhibe la síntesis del ADN de los *Herpesvirus*. Penetra fácilmente en células infectadas y no infectadas; es fosforilado por la timidincinasa vírica y, posteriormente, mediante enzimas celulares, transformado en su forma activa, el penciclovir trifosfato, que inhibe la ADN polimerasa vírica (v. fig. 68-2).

Tiene mayor afinidad por las células infectadas que el aciclovir, con mayor $t_{1/2}$ intracelular (7-20 h), aunque para inhibir la ADN polimerasa es necesaria mayor concentración de penciclovir trifosfato que de aciclovir. Su espectro es similar al del aciclovir sobre los *Herpesvirus*; especialmente activo frente a VHS-1, VHS-2 y VVZ, con acción limitada sobre VEB y CMV. Es también activo sobre el VHB, aunque su potencia es menor que la de la lamivudina o adefovir (v. más adelante). Si se confirma un efecto sinérgico con la lamivudina, podría usarse en asociación. La mayor parte de las cepas resistentes al aciclovir presentan resistencia cruzada, clínica y virológica, con el penciclovir.

Se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad del 77%) y se desacetila y oxida a penciclovir a su paso por la mucosa intestinal e hígado. Se excreta por la orina (filtrado glomerular y secreción tubular) de forma inalterada en el 60% (v. tabla 68-2).

Se tolera muy bien; se han descrito náuseas y cefalea tras su administración. No se han descrito interacciones importantes.

Está indicado en el tratamiento del herpes zóster no complicado en pacientes inmunocompetentes (eficacia antes de las 72 h de la erupción) y en el tratamiento del herpes genital (v. tabla 68-3). También se está ensayando en infecciones recurrentes por VHS en pacientes inmunocompetentes. Las dosis recomendadas y sus indicaciones terapéuticas figuran en la tabla 68-3. Las dosis deben ajustarse en función del aclaramiento de creatinina en caso de insuficiencia renal. El uso pediátrico todavía no está bien determinado.

4. Vidarabina

La vidarabina (ara-A, arabinósido de adenina o 9- β -D-arabinofuranosiladenina) es un análogo nucleósido de la adenosina (v. cap. 59, apartado II, C, 1). Posee actividad antivírica *in vitro* frente a VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB, rabdovirus y virus de la hepatitis B. Su actividad frente al CMV es muy variable.

Tiene que ser fosforilada intracelularmente a partir de enzimas celulares hasta su forma activa, el trifosfato de vidarabina, el cual inhibiría de forma competitiva la ADN polimerasa vírica. Pero, además, puede inhibir otros sistemas enzimáticos, como la ribonucleótido-reductasa y la S-adenosilhomocisteína-hidrolasa, hecho que pudiera ser responsable de algunos efectos tóxicos. Por su escasa biodisponibilidad oral, rápida modificación por acción de diversas enzimas tras su administración i.v. y alta toxicidad, su uso se limita a la vía tópica, en el tratamiento de la queratoconjuntivitis por VHS, donde constituye una alternativa a otros antivíricos (trifluridina o idoxuridina).

5. Trifluridina

La trifluridina (TFT o trifluorotimidina) es un derivado halogenado de la desoxiuridina. Ha mostrado actividad *in vitro* frente a *Herpesvirus*, CMV, virus *Vaccinia* y algunos adenovirus, si bien clínicamente solo es eficaz frente al VHS. En la célula hospedadora es fosforilada a TFT-trifosfato e incorporada al ADN vírico; también se incorpora al ADN celular. Además, el TFT-monofosfato es un potente inhibidor de la timidilato sintetasa, enzima responsable de la conversión de d-UMP en d-TMP necesario para la síntesis de ADN, lo que explica las propiedades antineoplásicas del fármaco. Su falta de selectividad explicaría su gran toxicidad cuando se administra por vía parenteral. Tiene una $t_{1/2}$ muy corta (18-20 min), lo que obliga a una frecuente administración. La absorción corneal es buena y localmente alcanza concentraciones elevadas

con escasa toxicidad sistémica. La toxicidad medular es tan importante (al inhibir la síntesis de ADN, inhibe las células con capacidad replicativa) que imposibilita su empleo parenteral. Localmente puede provocar dolor ocular, edema palpebral, picor, queratopatía epitelial, fotofobia, oclusión del conducto lacrimal y reacciones de hipersensibilidad. Se ha observado capacidad mutágena y teratógena en animales de experimentación. Su única indicación actual es la *queratoconjuntivitis herpética* (en que resulta más eficaz que la vidarabina) en forma de solución oftálmica al 1%. Se administra una gota cada 2 h (máximo de 9 gotas) hasta la reepitelización, continuando luego 1 semana más con una gota 4-5 veces al día. Ocasionalmente, se ha ensayado tópicamente en infecciones cutáneas graves por VHS en pacientes seropositivos para VIH, cuando se sospecha resistencia al aciclovir.

6. Idoxuridina

La idoxuridina (IDU o yododesoxiuridina) es otro análogo halogenado de la timidina, activo frente a la mayor parte de *Herpesvirus* y *Poxvirus*. Aunque fue el primer agente antivírico aprobado para uso clínico, es uno de los fármacos con menor índice terapéutico (<2), de inaceptable toxicidad y con claras desventajas respecto a la trifluridina (menos soluble, menos eficaz y más tóxica), por lo que se ha relegado su uso. Se emplea solo tópicamente, en solución oftálmica al 0,1%, o al 2-40% en piel. Como efectos adversos se han descrito conjuntivitis, edema palpebral, dolor, fotofobia, oclusión del conducto lacrimal y lesión corneal en uso prolongado. También se ha mostrado mutágeno y teratógeno en animales de experimentación.

7. Brivudina

La brivudina (bromovinil desoxiuridina) es un derivado halogenado análogo de la timidina. Presenta una acción altamente selectiva sobre el VVZ, sobre el que tiene una potencia *in vitro* superior al aciclovir y el penciclovir. Mediante la timidincinasa del VVZ, enzima por la que tiene una gran afinidad, es trifosforilada intracelularmente a su forma activa, la brivudina trifosfato, que inhibe de forma competitiva la ADN polimerasa viral. Su $t_{1/2}$ intracelular (10 h) es superior a la del aciclovir (2-3 h).

Se absorbe por vía oral, su volumen de distribución es grande (75 L) y se une a proteínas plasmáticas en más del 95%. Tras la absorción, su biodisponibilidad es baja (30%), porque presenta un metabolismo de primer paso muy importante. Tiene una eliminación renal predominante (65%) y solo un 21% se elimina por heces. Su $t_{1/2}$ de eliminación plasmática es de 16 h.

Se tolera muy bien, y sus principales efectos adversos son gastrointestinales (náuseas y dolor abdominal) o cefalea, habitualmente leves. No interacciona con fármacos que emplean el citocromo P450 en su metabolismo. Sin embargo, el bromoviniluracilo, su principal metabolito, inhibe de forma irreversible la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa encargada de metabolizar los nucleósidos naturales. Por ello es capaz de potenciar la acción y toxicidad de 5-FU.

Se administra por vía oral en una sola toma diaria de 125 mg durante 7 días. La respuesta en el herpes zóster, que constituye su única indicación, dependerá del inicio temprano del tratamiento (antes de las 72 h de la aparición de las primeras lesiones).

B. Actividad predominante frente a CMV

1. Ganciclovir

Es la 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil)-guanina o DHPG, análogo acíclico sintético del nucleósido 2'-desoxiguanina (v. fig. 68-1). Su actividad frente al CMV es de 10 a 100 veces superior a la del aciclovir, por lo que estas infecciones son su principal indicación.

Es un antivírico de amplio espectro frente a los virus de la familia *Herpes viridae*. Es activo frente a VHS-1, VHS-2, CMV, VVZ, VEB y VHH-6. La mayoría de estas cepas pueden ser inhibidas de forma reversible con concentraciones de ganciclovir <10 μ M, alcanzables con las dosis habituales intravenosas y con grandes dosis por vía oral.

Como cualquier análogo de los nucleósidos, penetra por difusión pasiva en el interior de la célula diana y debe ser fosforilado hasta su forma activa, el

ganciclovir trifosfato que inhibe la síntesis del ADN vírico compitiendo con la ADN polimerasa vírica y actuando como finalizador de cadena (v. fig. 68-2). En el caso de los virus VHS y VVZ, la primera fosforilación se cataliza por la enzima vírica timidincinasa (como el aciclovir), de la que no dispone el CMV. Este virus emplea otra proteína vírica, una fosfotransferasa codificada por el gen UL97 del genoma del CMV. Para las dos siguientes fosforilaciones se emplean enzimas de origen celular.

Las resistencias se producen por mutación del gen UL97, lo que da lugar a una reducción en la fosforilación intracelular del ganciclovir, o por mutación en el gen *pol*, que origina alteraciones funcionales de la ADN polimerasa vírica. Estas resistencias normalmente no generan resistencia al foscarnet.

La biodisponibilidad por vía oral es baja (6-9%) (v. tabla 68-2), pero se dispone de una formulación oral que, con dosis altas (1 g/8 h), permite alcanzar concentraciones plasmáticas de entre 0,5 y 1 µg/mL que son capaces de superar la CI_{50} de muchas cepas de CMV. La administración intravítrea proporciona altas concentraciones locales con mínima absorción sistémica. Se distribuye ampliamente en el organismo y su V_d es de 0,7 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas es baja (1-2%). En el LCR alcanza el 31-67% de las concentraciones plasmáticas. Tanto en el LCR como en vítreo (40%) las concentraciones aumentan con el tiempo, lo que sugiere una eliminación más lenta. En el pulmón, el hígado y los testículos, las concentraciones son similares a las plasmáticas. Atraviesa la barrera placentaria y se elimina por la leche materna. Se elimina casi en su totalidad por excreción renal (filtrado glomerular y secreción tubular). La $t_{1/2}$ plasmática de 2-4 h aumenta hasta más de 12 h en caso de insuficiencia renal, que exige ajuste de dosis. Al igual que el aciclovir, la hemodiálisis reduce a la mitad las concentraciones plasmáticas. La depresión medular es el efecto adverso más importante: neutrocitopenia (25-40%), trombocitopenia (20%) y anemia (4%). Estas reacciones son más frecuentes en pacientes con reserva medular menor (trasplante de médula ósea o infección por VIH) que en otros inmunodeprimidos. El uso de estimulantes de colonias GM-CSF o G-CSF (v. cap. 46) podría prevenir su aparición. En general, estos efectos reversion al suspender el tratamiento (3-7 días).

Otros efectos secundarios son la fiebre y las erupciones (2%), y alteraciones neurológicas, gastrointestinales, alteraciones de pruebas hepáticas, etc., que no llegan al 1%. La administración oral se acompaña de mayor número de efectos gastrointestinales y menor mielotoxicidad. La vía intravítrea puede ocasionar hemorragias, desprendimiento de retina, induración de la esclera e infecciones.

La asociación a otros agentes mielotóxicos (zidovudina, cotrimoxazol, pentamidina, etc.) favorece la aparición de importante toxicidad medular. Los fármacos que inhiben la secreción tubular renal pueden reducir el aclaramiento renal del ganciclovir. La asociación con imipenem-cilastatina se ha relacionado con la aparición de convulsiones.

Indicaciones terapéuticas. La toxicidad del ganciclovir restringe su utilización a procesos con morbilidad importante, por lo que no se considera indicado, normalmente, en infecciones por *Herpesvirus* en personas inmunocompetentes. Su principal indicación es la infección por CMV en inmunodeprimidos, tanto el tratamiento como su profilaxis (v. tabla 68-3).

La retinitis por CMV en los pacientes con infección avanzada por VIH es, tradicionalmente, una de las enfermedades en que es más eficaz. Las dosis recomendadas se indican en la tabla 68-3. La afectación gastrointestinal (esofagitis, colitis, etc.) y la afectación del SNC (radiculomielopatías, encefalitis, etc.) en inmunodeprimidos se han beneficiado del tratamiento intravenoso en algunas ocasiones. En pacientes trasplantados es útil en el tratamiento de la neumonitis y en la infección sistémica por CMV. También se emplea en la infección congénita por CMV.

Aunque la respuesta virológica al tratamiento es buena, la replicación vírica se reanuda al retirar el tratamiento. Por esta razón se emplea en la

profilaxis primaria de la infección por CMV o como tratamiento durante el tiempo postrasplante necesario para recuperarse de la inmunodepresión. Y, por lo mismo, en los pacientes diagnosticados de sida debe continuarse con un tratamiento de mantenimiento permanente. Por haber demostrado mejorar la infección por VHB recurrente tras el trasplante de órganos, se está iniciando su administración por vía oral en la infección crónica. El ganciclovir oral constituye una alternativa al tratamiento de mantenimiento en estos pacientes, empleándose incluso como profilaxis de la aparición de retinitis en las fases avanzadas de la infección por VIH. Las dosis empleadas en estos casos son muy altas (mínimo de 1 g/8 h). En caso de insuficiencia renal se ajustarán las dosis en función del aclaramiento de creatinina.

2. Valganciclovir

Profármaco del ganciclovir, incrementa 10 veces la baja biodisponibilidad (6-9%) de su forma oral, la cual, por las altas dosis necesarias, restringía su uso a solo terapias de mantenimiento. Es un éster monovalil del ganciclovir que se hidroliza rápidamente mediante esterasas hepáticas y esterasas intracelulares de la mucosa intestinal. Se absorbe rápidamente, siendo su t_{max} de 1-1,5 h y el del ganciclovir 30 min después. El perfil de tolerancia y efectos adversos son los mismos que los del ganciclovir.

Una dosis de valganciclovir oral de 900 mg proporciona una exposición comparable a una dosis de ganciclovir por vía intravenosa de 5 mg/kg. Esta formulación permite su empleo tanto en terapias de inducción como de mantenimiento. Las dosis recomendadas son de 900 mg/12 h durante 3 semanas, seguidos de 900 mg/día como mantenimiento. La administración junto con alimentos mejora su absorción.

3. Cidofovir

Es un análogo nucleótido de la desoxicitosina monofosfato. Desarrollado inicialmente como anticitomegalovirus por presentar una actividad 10 veces superior a la del ganciclovir y actuar en casos de resistencia a este fármaco, su espectro antivírico es bastante amplio. Es activo frente a los *Herpesviridae* (principalmente CMV, pero también VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB y HHV-6) y otros virus, como adenovirus, poliomavirus, papilomavirus, vaccinia y virus de hepatitis B.

Como nucleótido, es fosforilado intracelularmente mediante enzimas celulares del hospedador, convirtiéndolo en su forma activa cidofovir difosfato, que actúa no solo como inhibidor, sino como sustrato alternativo de la ADN polimerasa vírica, inhibiendo la replicación del virus. Por tanto, a diferencia del aciclovir y el ganciclovir, que precisan para activarse enzimas víricas, el cidofovir se activa independientemente de la presencia o no del virus. Es eficaz frente a las ADN polimerasas víricas a concentraciones 50-600 veces menores de las que se precisarían para inhibir las ADN polimerasas humanas.

Se han detectado resistencias cruzadas con ganciclovir en infecciones por CMV; estas resistencias se deben a mutaciones en la ADN polimerasa y no en UL97, ya que estas últimas habitualmente son sensibles a cidofovir. Probablemente el tratamiento prolongado con ganciclovir y foscarnet sea capaz de acumular mutaciones de la ADN polimerasa del CMV capaces de provocar resistencias cruzadas, clínicamente detectables, a estos fármacos.

Su biodisponibilidad oral es muy escasa (<5%). Tras su administración intravenosa se excreta de forma inalterada por la orina más del 90% de la dosis administrada en las primeras 24 h, por filtración y por secreción activa, que es bloqueada con probenecida. Tiene un V_d grande (500 mL/kg), que sugiere su distribución fuera del líquido extracelular; se acumula, sobre todo, en la corteza renal. Apenas se une a proteínas. La $t_{1/2}$ intracelular de su metabolito activo (cidofovir difosfato) oscila entre 24 y 65 h; otro de sus metabolitos intracelulares, el cidofovir-fosfato colina, posee una $t_{1/2}$ todavía mayor y podría actuar de reservorio de cidofovir difosfato.

La nefrotoxicidad es la reacción adversa más importante, que puede reducirse mediante prehidratación del paciente y administración simultánea de probenecida. El uso previo de foscarnet incrementa este riesgo. La proteinuria (48%) y la elevación de la creatinina (15%, aunque más de 2 mg/dL solo en el 8%) son efectos que se ven con relativa frecuencia. Otros efectos adversos son: neutropenia (20%), hipotonía ocular (10%), síndrome de Fanconi (6%), fiebre, náuseas, vómitos y diarreas. Es cancerígeno, embriotóxico y teratígeno en animales, por lo que debe evitarse su administración durante el embarazo.

Sus posibles interacciones vendrían derivadas de la suma de toxicidades (renal y mielotóxica) al administrar conjuntamente diversos fármacos, como en el caso de la infección por el VIH y de las interacciones de la probenecida, que se administra simultáneamente.

Indicaciones terapéuticas. Su indicación inicial es el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con infección por VIH y buena función renal (v. tabla 68-3).

Previo hidratación y con la administración de probenecida por vía oral (2 g, 3 h antes, y 1 g, 2 y 8 h después) se infunde la dosis de 5 mg/kg intravenosa (en 1 h) una vez a la semana durante las 2 primeras semanas como inducción; se mantiene el tratamiento a la misma dosis, pero cada 2 semanas posteriormente, con una estricta monitorización de la función renal.

Se han explorado otras indicaciones, como el empleo de cidofovir por vía tópica en cremas al 1 o al 3% en infecciones por papilomavirus (condilomas acuminados y verrugas vulgares), *Molluscum contagiosum*, herpes genital resistente a aciclovir, etc.; su utilización en inyecciones intralesionales (papilomatosis laríngeas, algunas lesiones de Kaposi, etc.) o intraoculares en el caso de retinitis por CMV. En algunas situaciones, de forma anecdótica, se han descrito mejorías con su uso: la leucoencefalopatía multifocal progresiva observada en pacientes con infección por VIH o las infecciones por HHV-8.

C. Actividad predominante frente a VHB

La hepatitis B es un problema sanitario mundial de primer orden. Existen unos 400 millones de personas que son portadoras crónicas del virus responsable, entre las cuales existe un amplio espectro de situaciones clínicas diferentes: desde los portadores asintomáticos del antígeno de superficie (HBsAg) a los que presentan un cuadro de hepatitis crónica con progresión a cirrosis y enfermedad hepática terminal. El objetivo de la terapia en la hepatitis crónica es evitar la progresión a cirrosis y el desarrollo de un carcinoma hepatocelular. Para ello, en la actualidad pueden utilizarse los fármacos cuyas características se describen a continuación.

1. Lamivudina

Es un análogo nucleósido de la citosina empleado ampliamente como antirretroviral, por lo que se describe de forma detallada en el siguiente capítulo. Pero, además, es el primer antivírico oral para el tratamiento de la infección crónica por VHB. En esta indicación se emplea actualmente en monoterapia y en dosis de 100 mg/día (inferior a la empleada como antirretroviral) por vía oral. En cuanto a la duración del tratamiento, se considera que debe prolongarse por encima del año; en cualquier caso, se hará atendiendo a la seroconversión del HBeAg y negativización del ADN-VHB en al menos dos muestras separadas por un período de 6 meses.

A partir de los 6 meses de tratamiento pueden aparecer variantes del VHB resistentes a la lamivudina; esta probabilidad aumenta con el tiempo de tratamiento. La resistencia aparece por mutaciones en la zona YMDD de la ADN polimerasa, reemplazando fundamentalmente la metionina del codón 204, por isoleucina o valina, o bien la metionina reemplaza a leucina en el codón 180. Se han descrito resistencias cruzadas con otros análogos como emtricitabina, fármaco no autorizado actualmente en el tratamiento de la hepatitis B (v. cap. 69).

Al igual que la mayor parte de análogos nucleósidos, quizá con la excepción del fosciclovir, no erradica el ccc-ADN del VHB (*covalently closed circular HBV-ADN*), que puede contribuir al rebote de la actividad vírica tras el cese del tratamiento.

Se ha mostrado tan eficaz como el interferón en el tratamiento de la infección crónica por VHB (v. tabla 68-3). La administración por vía oral y sus escasos efectos adversos suponen una ventaja respecto al interferón, pero la larga duración del tratamiento y la aparición de resistencias son inconvenientes. En cualquier caso, se trata de una buena alternativa al que, hasta el descubrimiento de la lamivudina, era el único tratamiento de la hepatitis B; en muchas situaciones, puede ser la opción preferente. Asimismo, constituye una opción preferente en la profilaxis frente a la reinfección posttrasplante hepático.

No parece que el tratamiento combinado lamivudina-interferón mejore los resultados de cada uno de ellos por separado. Se está ensayando su asociación con otros análogos (fosciclovir, adefovir, etc.), tanto conjunta como secuencialmente.

2. Adefovir

Es un análogo nucleótido de la adenosina, activo frente a retrovirus (VIH-1, VIH-2), familia *Herpesviridae* (incluido CMV) y *Hepadnavirus* (VHB), incluyendo los resistentes a lamivudina. Se administra por vía oral, en forma de profármaco como adefovir-dipivoxil que precisa ser hidrolizado y difosforilado para ser activo.

Actúa por un mecanismo similar al de otros nucleósidos: bloquea la transcriptasa inversa por mecanismo competitivo y como finalizador de cadena. Su biodisponibilidad oral en forma de adefovir-dipivoxil es de un 59%, alcanzando la C_{max} en plasma entre 0,58 y 4 h (mediana de 1,75 h) después de la administración. Se une escasamente (<4%) a proteínas plasmáticas y se elimina inalterado por la orina, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. La concentración plasmática de adefovir disminuye de forma biexponencial, con una $t_{1/2}$ de eliminación final de 5-7 h y la intracelular de 16-18 h, lo que permite una toma diaria.

La toxicidad renal, en forma de acidosis tubular renal y síndrome de Fanconi, es muy frecuente con tratamientos prolongados (hasta el 30%) y aumenta de forma proporcional a la dosis. La elevación de creatinina, hipofosfatemia, disminución de la carnitina sérica y los trastornos gastrointestinales son otros de sus efectos indeseables más frecuentes.

En su actividad frente al VHB, resulta activo frente a las cepas mutantes YMDD, que causan resistencia del VHB a la lamivudina. Las dosis empleadas habitualmente en el tratamiento de la infección crónica por VHB son de 10 mg una vez al día y se recomienda añadir un suplemento diario de 500 mg de L-carnitina. El intervalo entre dosis debe aumentarse a 48 h en pacientes con ClCr de 30-50 mL/min, y su administración debe evitarse en pacientes con ClCr < 30 mL/min.

3. Entecavir

Es un análogo carbocíclico de la guanosina con potente actividad frente al VHB (*in vitro* es por lo menos 30 veces más potente que la lamivudina), que constituye su principal indicación, puesto que es activo frente a cepas resistentes a lamivudina o clevudina. Presenta cierta actividad frente a otros virus, como VHS, influenza y VIH, pero necesita concentraciones muy elevadas. Debe ser trifosforilado intracelularmente para ser activo, y su semivida intracelular es de 15 h. El compuesto trifosfato inhibe la replicación viral compitiendo con el trifosfato de desoxiguanosina en su incorporación al ADN viral.

Su biodisponibilidad oral es del 90% y la presencia de alimentos disminuye su absorción. El V_d es grande y se une a proteínas plasmáticas en un 13%. No emplea la vía del citocromo P450 en su metabolismo. Se elimina por vía renal.

Se tolera muy bien, con escasos efectos adversos (cefalea, astenia y algún caso de elevación de amilasas). Se emplean dosis de 0,5 mg/día en pacientes sin tratamientos previos, o de 1 mg/día en caso de resistencias, en una sola toma por vía oral, a ser posible con el estómago vacío.

4. Telbivudina

Es un enantiómero L sintético de la desoxitimidina. Tiene mayor actividad frente al VHB que la lamivudina, incluyendo cepas resistentes a adefovir, pero no es activo frente a otros virus. Actúa impidiendo la síntesis del ADN de VHB al inhibir de forma competitiva la polimerasa del VHB. La mutación M204I genera una resistencia y selecciona las mismas cepas resistentes que la lamivudina.

Posee buena biodisponibilidad oral y se une escasamente a proteínas plasmáticas (3%). No sufre metabolismo hepático y se elimina por filtración glomerular en forma de fármaco activo.

La tolerancia es buena, y las principales reacciones adversas son molestias gastrointestinales (náuseas y diarreas), erupción cutánea, astenia, mareos y cefalea generalmente leves y a elevaciones de la creatina cinasa (CK) sin clínica acompañante. Se han notificado casos de miopatía no correlacionados con la magnitud o la duración de la elevación de la CK, y casos de neuropatía periférica.

La dosis recomendada es de 600 mg en una sola toma diaria por vía oral.

5. Tenofovir

El tenofovir disoproxil fumarato es un nucleótido desarrollado como antirretroviral (v. cap 69). Frente al VHB es más efectivo que el adefovir y tiene la ventaja de actuar frente a cepas resistentes a lamivudina. Puede emplearse en pacientes coinfectados con VIH o en mono infectados. Las dosis empleadas son las de su uso como antirretroviral.

D. Actividad frente a otros virus

1. Ribavirina

La ribavirina (1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4 triazol-3-carboxamida) es un nucleósido sintético de la guanósina (v. fig. 68-1). Es un antivírico de amplio espectro que *in vitro* se muestra activo frente al virus del ácido desoxirribonucleico (ADN) y del ácido ribonucleico (ARN). Inhibe la replicación de virus, como el respiratorio sincitial (VRS), influenza A y B, parainfluenza, adenovirus y algunos togavirus (rubéola), bunyavirus (*Hantavirus*) y arenavirus (fiebre de Lassa). También tiene acción *in vitro* sobre los virus de las hepatitis B y C, VHS e incluso VIH.

Su mecanismo de acción todavía no está bien establecido; probablemente varíe según el tipo de virus. Utiliza las enzimas celulares para fosforilarse en el interior de la célula.

Su biodisponibilidad oral es del 35-50%. Las administraciones oral y en aerosol provocan concentraciones séricas similares, mientras que por vía intravenosa son 10 veces superiores. En forma de aerosol, se concentra bien en las secreciones bronquiales. Su perfil farmacocinético es bastante complejo. Se acumula en los hematíes, donde logra concentraciones 100 veces superiores al plasma con una $t_{1/2}$ de 40 días. Se elimina por metabolismo intracelular y por excreción renal (30-50%).

Por vía inhalada, la tolerancia es buena, aunque se ha descrito irritación conjuntival, erupción cutánea y deterioro de las pruebas de función respiratoria como efectos adversos. Con dosis orales altas o por vía intravenosa se ha observado anemia normocítica normocroma, generalmente reversible, seguida de reticulocitosis al suspender el tratamiento. Con tratamientos prolongados aparecen alteraciones gastrointestinales y neurológicas (cefalea, insomnio y somnolencia). Tiene capacidad teratogénica en animales de experimentación. Las interacciones farmacológicas son escasas; se ha propuesto cierto antagonismo con la AZT.

En la actualidad se usa en forma de aerosol en el tratamiento de las infecciones por virus respiratorio sincitial en niños (bronquiolitis y neumonías), especialmente en aquellos con especial riesgo (inmunodeprimidos, enfermedad pulmonar o cardíaca subyacente) o

en situaciones graves ($PO_2 < 65$ mmHg, ventilación mecánica, etc.), aunque no existen datos suficientes que confirmen la relevancia clínica de sus efectos (v. tabla 68-3). También es eficaz por vía inhalatoria en el tratamiento de la infección por virus influenza A y B siempre que se inicie en las primeras 24 h.

Para su uso en aerosol, se diluyen 6 g en 300 mL de agua estéril (concentración de 20 mg/mL) y se emplea un nebulizador SPAG-2, que genera partículas de 1-3 μ de diámetro. Se administra durante 12-20 h/día durante 3 días en el caso de influenza o 5-7 días en el VRS. Parece que la administración de sesiones de 1 h en 3-4 veces al día puede ser igual de eficaz.

La vía intravenosa se ha probado con éxito en casos de infección por *Hantavirus* y fiebre de Lassa en dosis de 2 a 4 g/día en cuatro dosis durante 10 días.

Por vía oral y asociada a interferón α en cualquiera de sus formas ha demostrado ser útil en el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C, de tal forma que esta combinación constituye el tratamiento recomendado actualmente de esta enfermedad. La dosificación en estos casos se ajusta al peso: igual o inferior a 65 kg: 400 mg/12 h; para adultos de entre 65 y 85 kg, 400 mg por la mañana y 600 mg por la noche, y para personas de más de 85 kg, 600 mg/12 h. En adolescentes y niños mayores de 3 años deben administrarse 15 mg/kg/día, repartidos en dos tomas. En todos los casos, para el tratamiento de la hepatitis C, debe asociarse a interferón α.

III. Aminas tricíclicas (adamantanos)

1. Amantadina

La amantadina (1-adamantanamina) es una amina tricíclica simétrica hidrosoluble (v. fig. 68-1), con una actividad selectiva frente al virus influenza de tipo A (CI_{50} : 0,2-0,4 μg/mL); no es activa frente al tipo B ni frente a los parainfluenza.

Su acción parece deberse al bloqueo de la proteína M2 viral que actúa como un canal de protones en la membrana viral, y su actividad es esencial en las fases iniciales de la replicación.

Se absorbe bien por vía oral (85-95%), no se metaboliza y se excreta lentamente por la orina en el 90% (filtrado glomerular y secreción tubular). Tiene una $t_{1/2}$ de 12-17 h, que se prolonga en caso de insuficiencia renal. No se elimina por diálisis.

Los efectos adversos suelen aparecer en las primeras 48 h y son menos frecuentes si se fracciona la dosis en dos tomas diarias.

En el 5-10% puede aparecer toxicidad neurológica (dificultad de concentración, confusión, ansiedad, insomnio, temblores, depresión y, excepcionalmente, alucinaciones). En la insuficiencia renal y, por tanto, en el anciano, los efectos neurológicos y anticolinérgicos son más frecuentes. Otros efectos adversos observados han sido la aparición de *livedo reticularis*, hipotensión ortostática, edemas periféricos y disminución de agudeza visual. Se ha demostrado efecto teratogénico en animales de experimentación. La administración simultánea de diuréticos puede inhibir la secreción tubular y elevar las concentraciones plasmáticas.

Su única indicación es la profilaxis y tratamiento de la infección por virus influenza de tipo A (v. tabla 68-3). En epidemias por este tipo de virus ha mostrado eficacia profiláctica en el 70-90% de los casos. Es efectiva mientras se toma la medicación, por lo que debe prolongarse su empleo durante 5-7 semanas en estos casos o bien hasta 2 semanas tras la vacunación con cepas adecuadas. Se suele administrar a dosis de 100 mg/12 h (100 mg/día en el caso de mayores de 65 años). No debe considerarse un sustituto de la vacuna. Como tratamiento de la infección (v. tabla 68-3) se logra disminuir a la mitad la duración de la fiebre y síntomas sistémicos. La dosis debe también reducirse en niños.

2. Rimantadina

La rimantadina (α-metil-1-adamantano-metilamina) es un análogo estructural de la amantadina, por lo que su actividad y mecanismo de acción son similares. Se metaboliza en el hígado y solo se elimina por orina entre el 10

y el 25%, como fármaco inalterado. Su $t_{1/2}$ plasmática es el doble de la de la amantadina (1-1,5 días). Está contraindicada en caso de hipersensibilidad a la amantadina. Aunque sus indicaciones son las mismas, se prefiere la rimantadina en personas mayores por su menor toxicidad. Las dosis usuales son de 100 mg/12 h. Al igual que con la amantadina, se recomienda disminuir su dosis en caso de insuficiencia renal o de edad avanzada; también es aconsejable reducirla en la enfermedad hepática grave.

IV. Análogos de los pirofosfatos

1. Foscarnet

El foscarnet (fosfonoformato trisódico) es un análogo de los pirofosfatos (v. fig. 68-1). Es un antiviral de amplio espectro tanto para virus ADN como ARN. Tiene actividad frente a los virus herpéticos (VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV, VEB y VHH-6), VIH-1, VIH-2, otros retrovirus, virus de la hepatitis B y virus de la influenza. Además, es activo frente a CMV resistentes al ganciclovir y frente a VHS resistentes al aciclovir.

A diferencia del ganciclovir, el aciclovir y la zidovudina, no requiere fosforilación intracelular por enzimas víricas o celulares para ser activo. El foscarnet se unirá a un punto de la ADN polimerasa cercano al de los pirofosfatos, impidiendo la elongación del ADN. Bloquea la ADN polimerasa vírica de forma no competitiva e inhibe la pérdida de pirofosfato a partir de los desoxinucleósidos trifosfato. Además, es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa del VIH. Su toxicidad celular es escasa y reversible, y se requieren concentraciones muy altas para inhibir la ADN polimerasa de la mayoría de las células eucariotas.

El mecanismo de resistencia aún no está suficientemente claro. Parece asociado a mutaciones en los genes de la ADN polimerasa y aparecen durante el tratamiento, aunque no siempre asociados a falta de respuesta clínica.

La absorción oral es escasa, por lo que únicamente se administra por vía parenteral (v. tabla 68-2). Se distribuye ampliamente por el organismo; a dosis de 120-240 mg/kg/8 h, el V_d es de 0,3-0,6 L/kg. En el LCR se alcanzan niveles del 50-80% respecto a los plasmáticos, suficientes para inhibir el CMV. Aproximadamente, del 10 al 30% del foscarnet se deposita en la matriz del hueso, donde alcanza niveles superiores a los del plasma con una eliminación lenta. El foscarnet no se metaboliza y se elimina de forma activa casi exclusiva por la orina. El filtrado glomerular es responsable del 44% del aclaramiento del fármaco, y la secreción tubular, del 56%. La hemodiálisis elimina la mayor parte del fármaco.

El principal efecto secundario es la nefrotoxicidad con aparición de necrosis tubular aguda. Hasta en el 27% de los casos aparece insuficiencia renal y su frecuencia parece que disminuye con la administración intermitente (10-20%). La hidratación previa (0,5-1 L de solución salina fisiológica previa a la dosis) disminuye este riesgo. En general, revierte con la supresión del tratamiento. Otro efecto importante se deriva de su acción quelante sobre iones divalentes: hipo- e hipercalcemia, hipo- e hiperfosfatemia, hipomagnesemia e hipopotasemia son trastornos fácilmente observables. Puede disminuir el calcio iónico sin reflejo en la calcemia. La asociación a pentamidina aumenta el riesgo de hipercalcemia.

Se ha asociado a convulsiones, cefalea, fiebre, náuseas y vómitos, diarrea, aparición de úlceras en mucosas, dolorosas y reversibles a partir del séptimo día de tratamiento, erupción cutánea, diabetes insípida nefrogénica y tromboflebitis superficial. Aunque mucho menos mielotóxico que el ganciclovir, se han observado anemias (25%) y granulocitopenias (17%).

Indicaciones terapéuticas. Su principal indicación es el tratamiento de infecciones por CMV en inmunodeprimidos, especialmente

la coriorretinitis por CMV, administrado por vía intravenosa y ocasionalmente intravítrea, si bien en este caso con riesgo de desprendimiento de retina e infecciones; también se ha empleado en la neumonía por CMV y en la afectación gastrointestinal por este virus. Otra de las indicaciones es el tratamiento de infecciones causadas por VHS e incluso en las producidas por VVZ resistentes al aciclovir (v. tabla 68-3).

La terapia de inducción (90 mg/kg/12 h i.v.) suele durar 2-3 semanas y, puesto que su efecto es virustático, debe seguirse de un tratamiento de mantenimiento (90-120 mg/kg/24 h i.v.) mientras dure la inmunodepresión (indefinidamente en la infección por VIH).

V. Inhibidores de la neuraminidasa

La acción enzimática de la neuraminidasa o sialidasa es esencial para la replicación del virus de la gripe, tanto A como B. La unión de la enzima al ácido *N*-acetilneuramínico (componente de las mucoproteínas de las secreciones respiratorias) en la superficie celular provoca su escisión y, con ello, impide la inactivación vírica, lo que promueve la penetración del virus al interior de la célula y facilita su liberación a partir de las células infectadas, extendiendo la infección. La inhibición de la neuraminidasa previene la infección y disminuye su gravedad.

El conocimiento de la estructura terciaria cristalina de la neuraminidasa y su interacción con su sustrato natural (ácido siálico) ha permitido diseñar inhibidores de la enzima, especialmente a partir de sustancias análogas al ácido *N*-acetilneuramínico. Entre ellas, el zanamivir y el oseltamivir son las primeras moléculas en demostrar eficacia clínica y una acción selectiva inhibidora de la enzima.

1. Zanamivir

A concentraciones nanomolares es un potente y selectivo inhibidor competitivo de la neuraminidasa de los virus gripales humanos A (tanto N1 como N2) y B, así como de subtipos de virus de influenza aviar. No ejerce actividad inhibidora sobre las neuraminidasas de mamíferos, bacterias u otros virus en las dosis empleadas en la práctica clínica.

Se han detectado dos mecanismos de *resistencia* en cultivos celulares: las mutaciones en el gen de la hemaglutinina, que pueden reducir la dependencia del virus a la actividad destructora de la neuraminidasa para la replicación, lo que disminuiría su sensibilidad a los inhibidores, y las mutaciones en la neuraminidasa, que podrían afectar a la función de esta proteína. La ausencia de la aparición de resistencia *in vivo* sugiere que posiblemente sean necesarias mutaciones combinadas en más de un segmento génico, para que sean efectivas.

Presenta baja biodisponibilidad (2%). Tras su administración intravenosa, el 90% de la dosis se elimina de forma inalterada por la orina, con una $t_{1/2}$ de eliminación de unas 2 h y un V_d de 16 L; la unión a proteínas plasmáticas es escasa. Por vía intranasal e inhalada, su biodisponibilidad es del 10 y 20%, respectivamente; el 78% de la dosis se deposita en la orofaringe y el 15% alcanza el árbol traqueo-bronquial y los pulmones. Las concentraciones locales alcanzadas superan la CI_{50} y menos del 15% de la dosis inhalada se absorbe, por lo que las concentraciones sistémicas son bajas.

Se tolera muy bien con efectos adversos mínimos y muchos de ellos superponibles a los síntomas gripales. En pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, especialmente asmáticos, se han descrito exacerbaciones por broncoespasmo y reducción del flujo aéreo. No se han descrito interacciones farmacológicas importantes.

Está indicado en el tratamiento de cuadros gripales, y es necesario comenzar su administración antes de que transcurran 48 h del comienzo de los síntomas (v. [tabla 68-3](#)).

Acorta la duración de los síntomas y disminuye su intensidad; asimismo, se ha demostrado una disminución de la duración y cantidad de virus presentes en las secreciones del paciente. Por otra parte, se reducen complicaciones, como las sobreinfecciones bacterianas (sinusitis, bronquitis, otitis medias, etc.). No sustituye la vacunación, pero parece eficaz en la profilaxis, administrado antes de la exposición, durante epidemias comunitarias.

Se administra por inhalación mediante un dispositivo inhalador o en polvo para inhalación. La dosis recomendada para tratamiento es de dos inhalaciones (dos alvéolos de 5 mg cada uno), dos veces al día durante 5 días, mientras que para la profilaxis es necesaria una sola vez al día.

2. Oseltamivir

Su espectro y potencia son comparables a los del zanamivir, con el que comparte el mecanismo de acción. Su estructura química mejora la biodisponibilidad oral, siendo esta la vía de administración. Sus mecanismos de resistencia, fundamentalmente estudiados *in vitro*, son similares a los del zanamivir, habiéndose descrito las mutaciones *in vivo* hasta en un 1,5% de las personas tratadas.

Administrado en forma de éster etílico como profármaco del oseltamivir carboxilato, es el primer inhibidor de las neuraminidasas para administración oral. Su biodisponibilidad oral es del 79%. Se considera que hasta un 75% de la dosis alcanza la circulación sistémica como oseltamivir carboxilato, tras haber sido metabolizado por las esterasas hepáticas. Tiene eliminación renal (filtración glomerular y secreción tubular) y probablemente deba reducirse su dosificación en casos de insuficiencia renal grave.

Ocasiona náuseas y vómitos en el 10% de los casos, sin que sea necesario suspender el tratamiento; disminuyen si el fármaco se administra con alimentos. No se han descrito interacciones importantes. Su eficacia parece similar a la del zanamivir, tanto en tratamiento como en profilaxis (v. [tabla 68-3](#)). Las dosis recomendadas son de 75 mg dos veces al día durante 5 días como tratamiento y una sola vez al día como profilaxis. En niños de 1-12 años, la dosis recomendada es de 2 mg/kg (máximo 75 mg/dosis), cada 12 h, durante 5 días.

VI. Anticuerpos monoclonales, oligonucleótidos antisentido y potenciadores de la respuesta inmune

1. Palivizumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG, humanizado, con actividad inhibidora de la fusión y potente neutralizante frente al subtipo A y cepas B del VRS. Fue desarrollado para prevenir las infecciones por VRS, que es el responsable de graves complicaciones en recién nacidos de alto riesgo (pretérmino con 35 semanas o menos de gestación y con menos de 6 meses de vida, o nacidos con bajo peso menores de 24 meses) o niños con cardiopatías congénitas. Se discute la utilización generalizada en niños con síndrome de Down, más propensos a infecciones respiratorias graves.

Se recomienda su administración a dosis mensuales de 15 mg/kg por vía intramuscular durante 5 meses, iniciando su administración al comienzo del otoño por ser la estación con mayor riesgo de infecciones por este virus (v. [tabla 68-3](#)).

El fármaco se tolera bien, aunque se han descrito casos de fiebre, irritabilidad y dolor por reacción local en el lugar de la inyección. Se ha comunicado algún caso de reacciones de hipersensibilidad durante su administración y de anafilaxia con la reexposición.

Con la administración de palivizumab se reducen de forma significativa tanto la incidencia de infecciones por VRS como la necesidad de ingresos hospitalarios (especialmente en UCI) por complicaciones respiratorias en estos grupos de niños.

2. Fomivirsén

Es el primer oligonucleótido antisentido aprobado por la FDA con fines terapéuticos. Inhibe específicamente la replicación del CMV. Está formado por una secuencia complementaria corta de 21 nucleótidos (secuencia antisentido) que se une al ARN mensajero impidiendo la expresión génica que codifica la síntesis normal de una determinada proteína. Como consecuencia, se inhibe el proceso de replicación del CMV de forma específica, sin interferir el funcionamiento de genes humanos. Se han descrito resistencias que no parecen estar relacionadas con mutaciones en la región complementaria a este fármaco.

Se administra por vía intravítrea (v. [tabla 68-3](#)). Su $t_{1/2}$ en animales de experimentación es de unas 62-78 h en el humor vítreo. Los niveles plasmáticos que por esta vía pueden alcanzarse son indetectables. Las exonucleasas se encargan de metabolizarlo hasta mononucleótidos que posteriormente se catabolizan como los endógenos. Aprobado como agente de segunda línea en la retinitis por CMV, el tratamiento no es curativo, pero evita la progresión de la enfermedad. Puede producir aumento de la presión intraocular (15-18%); también se han descrito alteración en la percepción de colores, hipersensibilidad a la luz e inflamación leve o moderada en las cámaras anterior y posterior del ojo, que son generalmente transitorias y reversibles con esteroides por vía tópica. El tratamiento se ha asociado a la aparición de cataratas y vitritis. El riesgo de inflamación intraocular aumenta si se ha administrado cidofovir en las 4 semanas previas. Las dosis recomendadas son de 330 mg/0,05 mL los días 1 y 15, para seguir posteriormente con una inyección mensual.

3. Imiquimod

Es una amina imidazoquinolina con actividad antiviral y antitumoral. Es capaz de incrementar la respuesta inmunológica tanto innata como adquirida. Estimulando receptores sobre las células presentadoras de antígeno, induce la producción de citocinas Th1 (IFN- α , TNF, IL-12, IL-6), que favorecen la respuesta inmune celular, a través de los linfocitos T citotóxicos activados, siendo capaces de eliminar células infectadas por algunos virus o algunas células tumorales. Se administra por vía tópica en forma de crema al 5% sobre las zonas afectadas. La duración del tratamiento y las aplicaciones semanales dependerán de la indicación.

Provoca irritación y eritema en la zona aplicada. Ocasionalmente puede provocar dolor, ardor, picor o hemorragia. La absorción sistémica es mínima y se relaciona más con la extensión del área afectada que con la cantidad de fármaco. En alguna ocasión se han descrito efectos indeseables sistémicos, como fatiga, fiebre, mialgias, molestias gastrointestinales o síndrome pseudogripal.

Es eficaz en condilomas acuminados (tres aplicaciones semanales durante 16 semanas) externos genitales o perianales. También se ha ensayado en el *Molluscum contagiosum* y en algún caso de herpes genital por VHS-2 refractario a otros tratamientos. Como antitumoral se emplea en la queratitis actínica, carcinoma de células basales superficial y enfermedad de Bowen; se ensaya en una gran cantidad de patologías dermatológicas.

VII. Inhibidores de la proteasa: actividad frente a VHC

1. Mecanismo general de acción

El genoma viral del virus de la hepatitis C (VHC) es de cadena sencilla y positiva de ARN, de 9,6 kb. Solo codifica una poliproteína de 3.010 aminoácidos, cuyos extremos 5' y 3' contienen re-

giones no traducidas importantes para la replicación viral. La región cercana al extremo 5' contiene la información genética que codifica proteínas estructurales, como el core y las proteínas de la cubierta 1 y 2; el resto del genoma codifica para las proteínas no estructurales. Entre las proteínas no estructurales se encuentran la proteína NS3, que tiene actividad proteasa y ARN helicasa, y la proteína NS4A, que es un cofactor de NS3. Ambas proteasas escindirán la poliproteína viral, ya en el interior de la célula huésped, permitiendo que otra proteína no estructural del virus inicie y complete la síntesis de la cadena negativa de ARN, a partir de la cual se completa la síntesis de una nueva cadena positiva que constituirá los nuevos viriones.

Son dos los inhibidores de la serinproteasa NS3-4A del virus de la hepatitis C que han sido recientemente autorizados para tratamiento combinado de la infección crónica por virus de la hepatitis C, genotipo 1, junto con ribavirina e interferón pegilado α , en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada: boceprevir y telaprevir (v. tabla 68-3). Es precisamente este genotipo uno de los que menos responde a la terapia combinada de interferón pegilado alfa y ribavirina; por tanto, es en estos pacientes en los que la asociación de una tercera alternativa, el inhibidor de la proteasa, consigue una tasa de curación del 75% en enfermos que no hayan recibido tratamiento alguno, y de cerca del 50% en quienes no hayan presentado respuesta al tratamiento doble previo. La ausencia de respuesta a la triple terapia se asocia al desarrollo de mutaciones que confieren resistencia al antiviral. Aunque estas mutaciones pueden desaparecer progresivamente, su significado no está claro, pues no se ha valorado la sensibilidad a la exposición posterior de estos pacientes a otros antivirales de la misma familia.

El perfil beneficio/riesgo de boceprevir y telaprevir parece ser similar.

2. Boceprevir

Se administra por vía oral y su absorción mejora con la comida (hasta el 65%). Su volumen de distribución es cercano a los 800 L y se une a proteínas en un 75%. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 3,4 h. De metabolismo hepático por la aldocetoreductasa y CYP3A4/5, se originan metabolitos inactivos. Se elimina principalmente por las heces, con una mínima eliminación renal.

Sus efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (náuseas, diarrea, anorexia y vómitos), pero puede alterar todas las líneas celulares hematológicas, principalmente anemia, lo que obliga a la monitorización frecuente del tratamiento; ocasionalmente, exantemas graves que han obligado a suspender el tratamiento y que tardaron semanas en desaparecer. Puede producir fatiga (60%). Puede presentar interacciones a través del CYP3A4: además de sustrato, se comporta como inhibidor.

La dosis de boceprevir es de 800 mg tres veces al día. La duración del tratamiento depende de la respuesta virológica (normalmente 48 semanas), añadiéndose al tratamiento tras 4 semanas de inicio solo con peginterferón α y ribavirina. La triple terapia (boceprevir, P-IFN- α [2a o 2b] y RBV) debe mantenerse durante 32 semanas más, seguidos de 12 semanas de P-IFN- α (2a o 2b) y RBV hasta completar las 48 semanas totales de tratamiento, según controles de carga viral y situación clínica del paciente.

3. Telaprevir

Su absorción en el intestino delgado mejora con alimentos, especialmente grasos. Su V_d es de 252 L y se une a proteínas en un 76%. Se metaboliza por CYP3A4 y otras vías como hidrólisis, oxidación y reducción, con una $t_{1/2}$ de eliminación de 9 a 11 h. Se elimina principalmente por las heces y en un 1% por el riñón.

Los efectos adversos son muy similares al boceprevir, aunque la incidencia de anemia puede ser inferior. Puede provocar hemorroides, prurito o disconfort en la zona anorrectal. Puede tener interacciones a través del CYP3A4.

La dosis es de 750 mg tres veces al día durante las primeras 12 semanas. La duración del tratamiento completo es de 48 semanas, como en la pauta señalada para el boceprevir, continuando con P-IFN- α (2a o 2b) y ribavirina hasta completar el tratamiento. Se recomienda suspenderlo con los tres fármacos en la semana 4 o 12 si los niveles de ARN viral son mayores o iguales a 1000 UI/mL.

VIII. Fármacos en experimentación

A. Fármacos anti-CMV

1. Maribavir (benzimidavir)

Es un ribósido benzimidazólico con actividad anti-CMV que no actúa inhibiendo la ADN-polimerasa vírica. Posee gran actividad frente a CMV, incluso frente a los resistentes a ganciclovir, y tiene actividad frente a VEB. Inhibe la proteínasa UL97, manteniendo actividad frente a las mutaciones en el gen UL97 que generan resistencias a ganciclovir. Se tolera muy bien y alcanza concentraciones elevadas en el ojo. Se une a proteínas plasmáticas (>97%) y se metaboliza por el citocromo P450 en un metabolito N-alquilado. El 30-40% del fármaco se elimina por vía urinaria. No interfiere con los fármacos antirretrovirales a pesar de su metabolismo.

Aunque podría ser potencialmente útil en prevención y tratamiento de infecciones por CMV en pacientes trasplantados o VIH, dos ensayos clínicos en profilaxis se han parado por falta de eficacia demostrada. Su futuro es incierto en este momento.

B. Otros fármacos

1. Clevudina (L-FMAU)

Análogo pirimidina nucleósido (2'-fluoro-5-metil- β -L-arabinofuranosil uracilo) con potente actividad frente a VHB, aunque no es activa frente a la mayoría de cepas resistentes a la lamivudina. Se están ensayando dosis de 30 mg diarios en una sola toma, pero la aparición de casos de miopatía grave con mionecrosis en los estudios de seguridad a largo plazo ha parado su desarrollo por el momento.

2. Enantiómeros L de nucleósidos

De forma similar a la telbivudina, se han desarrollado otros análogos nucleósidos sintéticos en configuración L. La mayoría muestra una actividad potente y selectiva frente a los hepadnavirus (VHB), pero, en general, suelen presentar resistencias cruzadas con lamivudina. La torcitabina (L-desoxicidina o L-dC) y, sobre todo, su profármaco valtorcitabina (val L-dC), que mejora su biodisponibilidad, siguen en fase de ensayos clínicos.

IX. Interferones

1. Tipos y mecanismos de acción

Forman un grupo de proteínas funcionalmente relacionadas, específicas de especie, sintetizadas en células eucariotas en respuesta a una gran variedad de estímulos (células tumorales, antígenos bacterianos, ácidos nucleicos extraños, etc.), entre los que destacan las infecciones víricas. En la actualidad, con el empleo de técnicas de cultivo celular y de ingeniería genética, se pueden obtener para su uso en la práctica clínica.

Se han caracterizado tres tipos de interferones humanos que difieren en sus características estructurales, bioquímicas y antigénicas

Tabla 68-4 Características biológicas de los interferones

	Tipo I		Tipo II
	Alfa (α)	Beta (β)	Gamma (γ)
Designación anterior	Leucocitario	Fibroblástico	Inmune
Denominación	Le-IFN	F-IFN	IFN-inmune
Origen	Monocitos y linfocitos B	Fibroblastos	Linfocitos T
Subtipos	>30	1	1
Peso molecular (kD)	16-27	20	20-25
Glucosilación	Variable	Sí	Sí
Estabilidad a pH 2	Sí	Sí	No
Cromosoma	9	9	12
Principal estímulo inductor	Virus	Virus	Antígeno
	Antígenos	ARN de doble cadena	Mitógeno
		Polirribonucleótidos	
Propiedades biológicas	Antivíricas	Antivíricas	Inmunomoduladoras
	Antiproliferativas	Antiproliferativas	
	Inmunomoduladoras	Inmunomoduladoras	

IFN: interferón.

(tabla 68-4). Son ampliamente descritos en el capítulo 24, apartado IV, 2.1.

- a) **Interferón α.** Denominado también interferón leucocitario o linfoblastoide, es producido por diversas células, entre las que destacan los monocitos/macrófagos, linfocitos nulos y linfocitos B, en respuesta a virus y otros estímulos antigénicos. Se conocen más de 30 subtipos codificados por diferentes genes, pero, a pesar de su diferencia, conservan 85 de sus 166 aminoácidos en idéntica posición. Poco glucosilados, estos polipéptidos tienen pesos moleculares que oscilan entre 18 y 26 kD. Existen varios tipos comercializados (recombinantes y linfoblastoide o natural) siendo los α-2a, α-2b y α-n3 los más empleados (los recombinantes se denominan con una letra según la secuencia peptídica en las posiciones 23 y 24).
- b) **Interferón β.** También denominado interferón fibroblástico, es el producto de un solo gen en el cromosoma 9. Sus principales fuentes son los fibroblastos y las células epiteliales, y es generado por dobles cadenas de ARN, polirribonucleótidos y virus. Es un péptido de 166 aminoácidos con un peso molecular de 20 kD y tiene una homología del 30-45% con los interferones α, con quienes comparte el receptor de la superficie celular.
- c) **Interferón γ.** Denominado interferón inmune, su principal fuente es el linfocito T. Producto de un gen en el cromosoma 12, tiene 143 aminoácidos y, a diferencia de los interferones α y β, es lábil a pH ácido. Su peso molecular oscila entre 20 y 25 kD, según la extensión de su glucosilación. No tiene homología con los otros interferones y su receptor celular también es diferente. Se han descrito diferentes variantes de este interferón.

No tienen acción antivírica directa, actúan provocando en la célula hospedadora la elaboración de proteínas con actividad antivírica, con lo que, de forma indirecta, inhiben la replicación vírica. En la actualidad, se conoce un amplio espectro de virus ARN y ADN que, *in vitro*, son susceptibles a la acción de los interferones.

Tras la unión a sus receptores específicos en la superficie celular (comunes para los interferones α y β), causan la síntesis intracelular de enzimas como la 2'-5'-oligoadenil sintetasa (fig. 68-3). Esta enzima es capaz de activar una endorribonucleasa

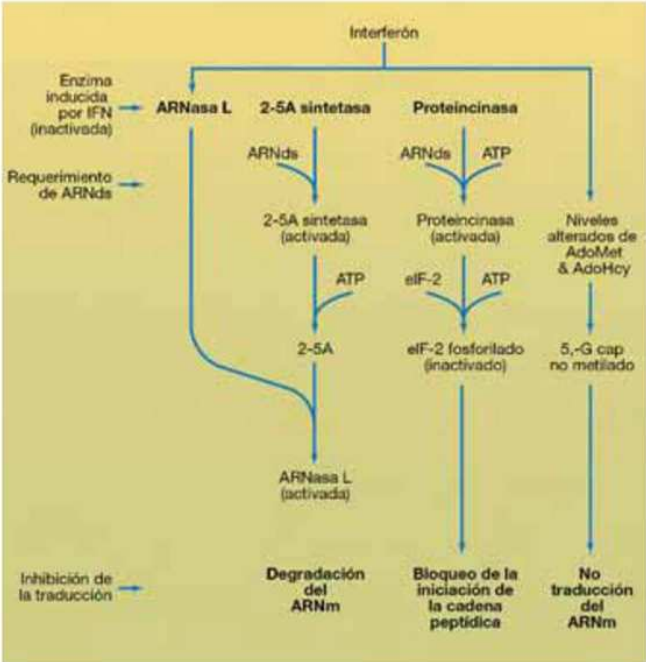


Figura 68-3 Acción antivírica del interferón.

latente (la ARNasa L), que degrada el ARN mensajero vírico y posiblemente el de la célula hospedadora, deteniendo la elaboración de las proteínas específicas víricas en las células infectadas. Entre otras acciones, el interferón también es capaz de activar una proteincinasa que fosforila la subunidad α del factor 2 de iniciación de síntesis proteica, con lo que bloquea la traducción del ARN mensajero y, por lo tanto, detiene también así la síntesis de proteínas víricas y celulares.

Asimismo, los interferones poseen diversos efectos inmunomoduladores (v. [cap. 24](#)) que modifican y favorecen la respuesta inmunitaria frente a la infección vírica.

2. Características farmacológicas

Los interferones α no tienen biodisponibilidad oral y se administran por vía intramuscular o subcutánea. Alcanzan su máxima concentración en 4-8 h, retornando a sus niveles basales a las 18-36 h. Se eliminan esencialmente por vía renal y, en menor medida, por excreción biliar y metabolismo hepático; su $t_{1/2}$ plasmática es corta, de 2,5 a 5 h según la vía de administración, pero sus efectos antivíricos persisten durante varios días. Atraviesan mal la barrera placentaria y alcanzan niveles bajos en el LCR. El interferón β se absorbe menos que el α por vía intramuscular y suele administrarse por vía intravenosa.

Pueden provocar la formación de anticuerpos antiinterferón (neutralizantes y no neutralizantes). Su aparición está influida por las dosis y el esquema de administración. No se conocen efectos adversos debido a ello y su relación con el fracaso terapéutico es controvertida.

Durante el tratamiento, los efectos adversos son muy frecuentes (70-90%). Su gravedad se relaciona con la dosis y pueden ser importantes por encima de los 10 millones de unidades; sin embargo, con las dosis corrientemente usadas (<5 millones U/día), suelen ser moderados y reversibles.

En más del 75% de los pacientes aparece un síndrome «gripal» que comienza a las 2-6 h de la administración y persiste durante 6-12 h, disminuye de forma gradual con el tiempo y desaparece tras las 2-3 primeras semanas. Puede aparecer incluso con la administración intralesional (50%). Se previene o minimiza con analgésico-antitérmicos y no suele ser motivo de cese de tratamiento, aunque puede obligar a un incremento paulatino de la dosis.

Se han descrito alteraciones gastrointestinales y neurológicas (ansiedad, depresión, estados confusionales, letargia, trastornos del gusto y del olfato, trastornos cognitivos y de la personalidad y, raramente, convulsiones). También se ha descrito fatiga, caída de cabello, hipertrigliceridemia y alteraciones hematológicas reversibles (granulocitopenia, trombocitopenia y disminución de CD4 en pacientes con infección por VIH). Más excepcionalmente se ha asociado a úlceras bucales, bloqueo auriculoventricular, alteraciones pseudoisquémicas en el electrocardiograma, etc. Potencialmente pueden exacerbar reacciones autoinmunes y se han descrito disfunciones tiroideas por tiroiditis en el 3-5%; también podrían exacerbar reacciones en el lupus eritematoso, la artritis reumatoide, la psoriasis, etc. La administración por vía nasal se ha acompañado de inflamación mucosa o úlceras.

Potencialmente, también podrían reducir el aclaramiento de fármacos que, como la teofilina, son metabolizados por el citocromo P450. Su asociación a vidarabina provoca una acumulación de este fármaco que potencia su toxicidad.

La pegilación o unión de polietilenglicol (PEG) a una proteína es un método utilizado con diversos fármacos para retrasar su eliminación, prolongar su actividad y, por lo tanto, mejorar

su rendimiento. El fármaco pegilado es una molécula de mayor tamaño y este factor condiciona su semivida y su actividad. En la actualidad existen dos interferones α pegilados: **peg-interferón α 2a** y **peg-interferón α 2b**. Ambos poseen propiedades fisicoquímicas diferentes.

El peg-interferón α 2a (PEG-IFN-2a) tiene un peso molecular de 40.000 Da y está formado por una molécula ramificada de polietilenglicol unida por enlace covalente a la lisina del interferón 2a. El peg-interferón α 2b (PEG-IFN-2b) está formado por una molécula lineal de polietilenglicol unida por enlace covalente a una molécula de interferón α 2b con una configuración lineal y un peso molecular de 12.000 Da.

El tamaño condiciona su $t_{1/2}$, que en el caso del PEG-IFN-2a es de 65-70 h (casi 10 veces superior a la del IFN-2a), y en el del PEG-IFN-2b es de 40 h como corresponde a su menor tamaño. También condiciona su volumen de distribución, que en el del PEG-IFN-2a es de 8 L, mientras que el del PEG-IFN-2b es de 20 L. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas dependen del peso del individuo en el caso del PEG-IFN-2b y son más independientes en el caso del PEG-IFN-2a; por ello, en el primer caso su dosificación se hará en función del peso, y en el segundo no.

Ambos compuestos son muy estables, se administran por vía subcutánea y consiguen concentraciones mantenidas durante al menos 140 h, lo que permite su administración en dosis única semanal, lo que contrasta con los picos obtenidos por los interferones no pegilados, que desaparecían en 24 h y, por consiguiente, con el esquema de tres inyecciones semanales, los niveles se mantenían indetectables durante los 4 días de la semana.

El aclaramiento renal que presenta el IFN- α estándar está disminuido en los pegilados; es más importante en el caso del PEG-IFN-2b (30%) que en el PEG-IFN-2a (10%). La eliminación tiene lugar a través de metabolismo hepático, fundamentalmente.

3. Aplicaciones terapéuticas

El INF- α es eficaz, administrado dentro de la lesión (1 millón de U en cada lesión, tres veces por semana durante 3 semanas), en el tratamiento de los condilomas acuminados refractarios a otros tratamientos. También se utiliza por vía sistémica en la papilomatosis laríngea juvenil. En ambos procesos, asociados a papilomavirus, las recurrencias son altas al cesar el tratamiento. Es también eficaz en infecciones por VHS, VZV e, incluso, puede prevenir, por inhalación nasal, la aparición de rinitis causadas por rinovirus. Pero la principal indicación actual sigue siendo el tratamiento de las infecciones crónicas víricas (v. [tabla 68-3](#)). Las pautas de tratamiento han evolucionado tras la aparición de los nuevos interferones pegilados, especialmente en el caso del VHC, y de la aparición de nuevos fármacos, como es el caso de la lamivudina en la infección por VHB.

El tratamiento de la hepatitis crónica por VHB se recomienda en pacientes con enfermedad compensada en los que se detecte HbsAg, HbeAg y ADN vírico en el suero, con valores de transaminasas altos y sin evidencia de insuficiencia hepática avanzada. Las dosis de interferón α -2b recomendadas son 5 millones de U/día o 10 millones de U 3 días a la semana, por vía subcutánea durante 4-6 meses, con lo que se logra la seroconversión a anti-Hbe, la eliminación del ADN sérico y la mejoría bioquímica e histológica hasta en el 40% de los casos, a veces meses después de cesar el tratamiento. En el caso de pacientes con anti-Hbe y ADN vírico detectable, la respuesta es menor y podría necesitarse prolongar el tratamiento 12 meses a dosis altas.

En la hepatitis crónica por VHC, el tratamiento está indicado en caso de actividad histológica, enfermedad compensada, elevación persistente de transaminasas y detección de VHC-ARN en el suero. El INF- α se emplea a dosis de 3-6 millones de U tres veces por semana durante 6-12 meses, consiguiéndose normalizar las transaminasas en el 40-50% de los casos (con mejoría histológica), aunque solo la mitad de ellos mantienen la respuesta al cesar el tratamiento.

En la hepatitis crónica por VHC, los interferones pegilados consiguen una respuesta virológica que prácticamente duplica la de los no pegilados. Además, sus efectos adversos son similares a los de los estándar, salvo un mayor número de fenómenos locales en la zona de inyección y la mayor frecuencia con que se necesita reducir la dosis ante la aparición de neutrocitopenias o trombocitopenias. Los pegilados asociados a la ribavirina son los más eficaces en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC,

constituyendo el tratamiento de elección. Las dosis empleadas de PEG-IFN-2a son de 180 µg/semana, y las de PEG-IFN-2b son 1-1,5 µg/kg/semana, en ambos casos por vía subcutánea. La duración del tratamiento varía entre 4 y 48 semanas en función de la evolución del proceso (v., además, apartado VII). También en el caso de las hepatitis crónicas por VHB, los interferones pegilados son más eficaces que los no pegilados, por lo que les sustituyen en esta indicación.

BIBLIOGRAFÍA

- Brooks MJ, Sasadeusz JJ, Tannock GA. Antiviral chemotherapeutic agents against respiratory viruses: where are we now and what's in the pipeline? *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:197-203.
- Buti M, Esteban R. Drugs in development for Hepatitis B. *Drugs* 2005;65:1451-60.
- Calfee DP, Hayden FG. New approaches to influenza chemotherapy. Neuraminidase inhibitors. *Drugs* 1998;56:537-53.
- Cass LMR, Efthymiopoulos C, Bye A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(Suppl 1):1-11.
- Chang YC, Madkan V, Cook-Norris R, Sra K, Tying S. Current and potential uses of imiquimod. *South Med J* 2005;98:913-9.
- Cheer SM, Wagstaff AJ. Zanamivir. An update of its use in influenza. *Drugs* 2002;62:71-106.
- Chou R, Hartung D, Rahman B, et al. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;158(2):114-23.
- Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;326:1235-47.
- Cvetkovic RS, Wellington K. Valganciclovir. A review of its use in the management of CMV infection and disease in immunocompromised patients. *Drugs* 2005;65:859-78.
- Dalgard O, Mangia A. Short-term therapy for patients with hepatitis C virus, genotype 2 or 3 infection. *Drugs* 2006;66:1807-15.
- Dropulic LK, Cohen JL. Update on new antivirals under development for the treatment of double-stranded DNA virus infections. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:610-9.
- Emery VC, Hassan-Walker AE. Focus on new drugs in development against human cytomegalovirus. *Drugs* 2002;62:1853-8.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
- Galderisi U, Cascino A, Giordano A. Antisense oligonucleotides as therapeutic agents. *J Cell Physiol* 1999;181:251-317.
- Garnock-Jones, Karly P. Boceprevir: a review of its use in the management of chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Drugs* 2012;72:2431-56.
- Griffiths PD. The treatment of cytomegalovirus infection. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:243-53.
- Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346:1706-13.
- Keam SJ, Telbivudine. *Drugs* 2007;67:1917-29.
- Lingappa JR, Celum C. Clinical and therapeutic issues for herpes simplex virus-2 and HIV coinfection. *Drugs* 2007;67:155-74.
- Matthews T, Boehme R. Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir. *Rev Infect Dis* 1988;10(Suppl 3):490-4.
- Monto SA, Pichichero ME. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* 2002;186:1582-8.
- Perry CM, Barman Balfour JA. Fomivirsen. *Drugs* 1999;57:375-80.
- Perry CM, Faulds D. Valaciclovir: a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpes virus infections. *Drugs* 1996;52:754-72.
- Perry CM, Wafstaff AJ. Famciclovir: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* 1995;50:396-415.
- Perry CM. Telaprevir: a review of its use in the management of Genotype 1 chronic hepatitis C. *Drugs* 2012;72:619-41.
- Pramoolsinsup C. Management of viral hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl):S125-45.
- Razonable RR. Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus. *Mayo Clin Proc* 2011;86:1009-26.
- Rivkina A, Rybalov S. Chronic hepatitis B: current and future treatment options. *Pharmacotherapy* 2002;22:721-37.
- Robinson DM, Scott LJ, Plosker GL. Entecavir. A review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 2006;66:1605-22.
- Smet MD, Meenen CJ, Van den Horn CJ. Formivirsen-α phosphorothioate oligonucleotide for the treatment of CMV retinitis. *Ocul Immunol Inflamm* 1999;7:189-98.
- Steven-Huy B. Han. Natural course, therapeutic options and economic evaluation of therapies for chronic hepatitis B. *Drugs* 2006;66:1831-51.
- Taburet AM, Singlas E. Drug interactions with antiviral drugs. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:385-401.
- Waghorn SL, Goa KL. Zanamivir. *Drugs* 1998;55:721-5.
- Wagstaff AJ, Bryson HM. Foscarnet: a reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with viral infections. *Drugs* 1994;48:199-226.
- Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL. Aciclovir: a reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994;47:153-205.
- Zezeum S, Welsch C, Herrman E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Sem Liver Dis* 2003;23(Suppl 1):23-8.
- Zoulin F. A preliminary benefit-risk assessment of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Drug Safety* 2002;25:497-510.

Farmacología de las infecciones por virus, VIH

S. Echevarría y A. Mediavilla

I. Introducción

La aparición del primer antirretroviral en 1987, la zidovudina (AZT), cambió radicalmente la historia de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se han ido identificando diferentes «dianas» en el ciclo replicativo viral, susceptibles de ser inhibidas o bloqueadas. Ha surgido así un importante arsenal terapéutico cuya consecuencia es el enorme descenso de la morbilidad por esta enfermedad.

Los primeros antirretrovirales pertenecieron al grupo de los análogos nucleósidos (ITIAN) activos frente a la enzima transcriptasa inversa (TI) viral (fig. 69-1). Su empleo en monoterapia favoreció la rápida creación de resistencias. La aparición de los inhibidores de la proteasa viral (IP) (v. fig. 69-1) en 1995, de los inhibidores de la TI no análogos (ITINN) en 1996, y la combinación de los antivirales existentes comenzaron a cambiar el pronóstico de la enfermedad. Nace así el *tratamiento antirretroviral de gran actividad* (TARGA, o HAART en siglas inglesas) con la combinación de fármacos de diferentes familias.

La imposibilidad de erradicar el virus de sus reservorios obligaba a mantener los tratamientos indefinidamente, con el consiguiente fracaso por aparición de resistencias a sus componentes. Surgieron nuevos fármacos activos y más potentes que, al poseer diferentes mecanismos de acción y de resistencia, mejoraron la actividad y la tolerancia y facilitaron su administración, aunque sigue siendo imprescindible combinar fármacos y mantener la terapia de forma indefinida. En la *tabla 69-1* se señalan los grupos farmacológicos en función de su mecanismo.

Sobre el inicio del tratamiento y fármacos recomendados, periódicamente aparecen nuevas guías que recopilan y clasifican la información. En nuestro medio, las *Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre sida*, las europeas (EACS) o las americanas del DHHS y del IAS son las más aceptadas. Las combinaciones clásicas aconsejadas hasta la fecha: 2 ITIAN + 1 IP o 2 ITIAN + 1 ITINN son las más usadas, aunque pronto aparecerán otras nuevas. El análisis de las ventajas y desventajas de cada una de ellas y sus posibles combinaciones, o el orden de los sucesivos tratamientos exceden el propósito de este capítulo.

II. Inhibidores de la transcriptasa inversa

Existen dos grupos de fármacos que inhiben la transcriptasa inversa vírica (fig. 69-2 y v. *tabla 69-1*): a) *análogos nucleósidos* (ITIAN) que poseen similitud estructural con los 2-desoxinucleótidos naturales con los que compiten, y b) *no nucleósidos* (ITINN), que no requieren activación previa y actúan directamente sobre la TI.

A. Análogos nucleósidos y nucleótidos (ITIAN)

1. Características generales

Para ejercer su acción inhibitoria, los análogos nucleósidos son fosforilados por enzimas celulares a la forma trifosfato, compitiendo con los desoxinucleótidos naturales para unirse a la TI. Además, al incorporarse al ADN vírico nuevamente sintetizado, actúan como terminadores de cadena, por no disponer del grupo oxidrilo en posición 3' para la formación de puentes fosfodiéster. Las enzimas celulares que catalizan estas reacciones pueden ser diferentes para cada compuesto e incluso para cada tipo de célula y fase del ciclo celular. Esto explica su comportamiento como fármacos diferentes cuya combinación puede resultar sinérgica o aditiva.

Aparecen *resistencias* por mutaciones puntuales en el gen de la TI. El tiempo de tratamiento y la eficacia de la supresión de la replicación son los principales factores que influyen en su aparición. En la *tabla 69-2* se resumen las principales mutaciones observadas.

Estas mutaciones puntuales pueden provocar resistencia múltiple, que afecta a casi todos los miembros del grupo. Así, la mutación en posición 151 es la más conocida, y cuando se asocia a las 62, 75, 77 y 116 («complejo 151») confiere resistencia frente a AZT, ddI, ddC, 3TC y abacavir. La «inserción 69», que incluye inserciones de nucleótidos «extra», en general entre los aminoácidos 69 y 70, es otro mecanismo de multiresistencia, así como las mutaciones en 69 y 75 (asociadas a otras). Tienen especial interés las mutaciones de resistencia inicialmente descritas para AZT (41, 67, 70, 210, 215 y 219), que se conocen por las siglas NAM. Su presencia está asociada a una peor respuesta al resto de análogos nucleósidos (p. ej., 118 y 69 asociadas a NAM provocan resistencia a ddI y d4T).

Otra característica del grupo es la *lesión mitocondrial*, como mecanismo de toxicidad que podría ser causante de la mayoría de las reacciones adversas importantes de este grupo de fármacos; de hecho, manifestaciones similares (polineuritis, pancreatitis, mielotoxicidad, acidosis láctica, etc.) se han descrito en pacientes con enfermedades mitocondriales congénitas.

2. ITIAN de uso más frecuente

2.1. Zidovudina (AZT)

La zidovudina (azidotimidina, AZT, 3'-azido-3'-desoxitimidina) (v. fig. 69-2) fue el primer agente antivírico clínicamente eficaz en la infección por el VIH. Es activa frente a VIH-1, VIH-2, HTLV-I, lentivirus animales y retrovirus humanos; la DI_{50} necesaria para inhibir la replicación del VIH oscila entre 0,002 y 0,6 mg/mL, según la línea celular empleada, que resulta al menos 10-20 veces inferior a la concentración que puede ser tóxica para dichas células. La AZT penetra en la célula de forma pasiva y es fosforilada en AZT trifosfato

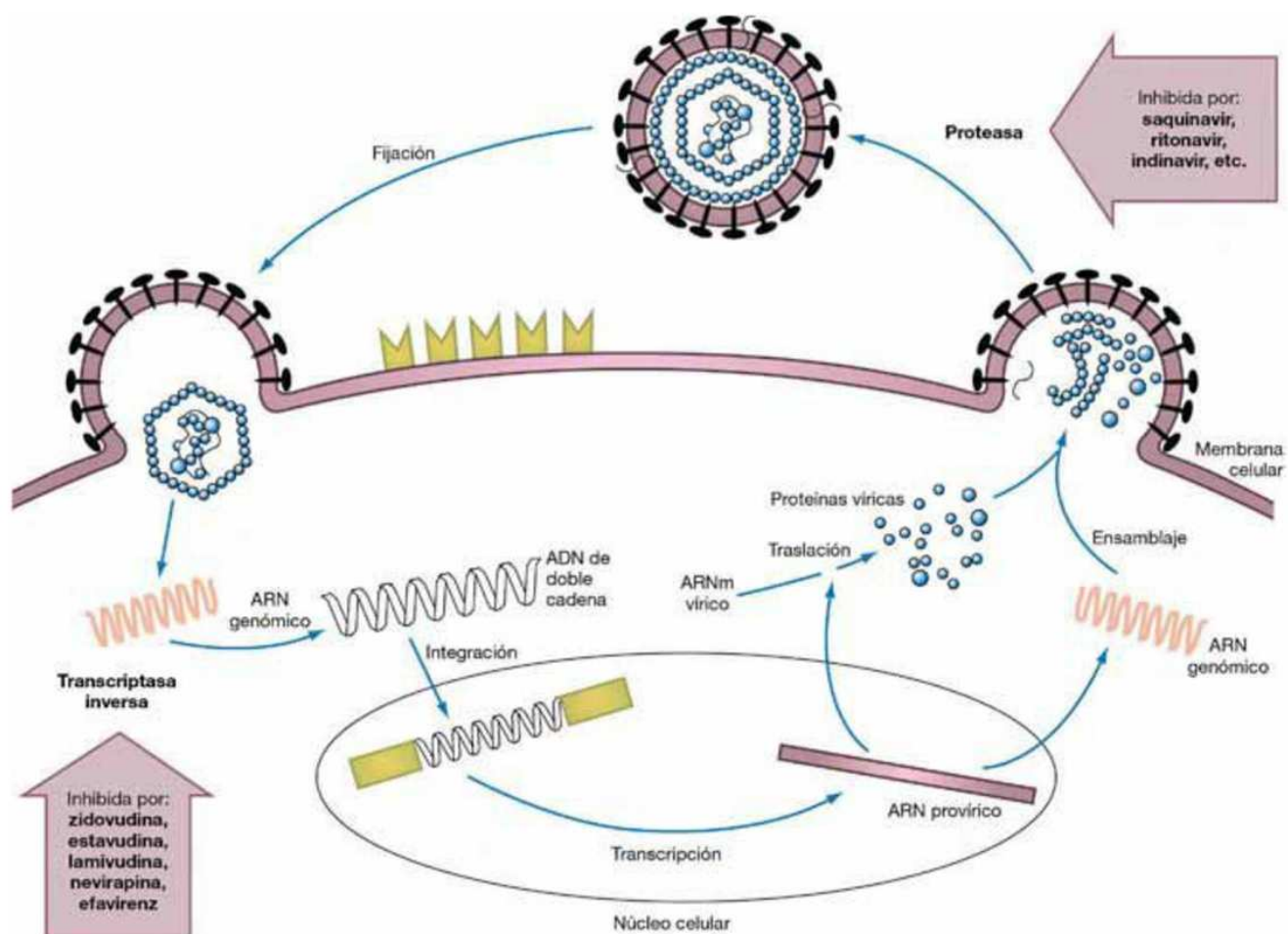


Figura 69-1 Ciclo vital del virus de la inmunodeficiencia humana y sitios de acción de los fármacos anti-VIH. ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

(fig. 69-3), que actúa como inhibidor competitivo de la TI y como finalizador de cadena si se incorpora al ADN provírico.

Las resistencias se asocian a la aparición de mutaciones puntuales en el gen de la TI, y su aparición es gradual a lo largo del tratamiento.

Las mutaciones de resistencia a AZT aparecen en los codones 41, 67, 70, 210, 215 y 219. La coexistencia de las mutaciones 215 y 41 condiciona una alta resistencia que va incrementándose al irse sumando otras. Existen resistencias cruzadas entre diversos análogos nucleósidos y también multi-resistencias frente a AZT, ddl, ddC y d4T condicionada por mutaciones en 75, 77, 116, 62 y, sobre todo, en 151.

Su biodisponibilidad oral es alta (65-70%) (tabla 69-3), pero disminuye hasta un 50% con las grasas. Se metaboliza en el hígado por glucuronidación en un 75% y el resto se elimina inalterado por la orina. Atraviesa bien la barrera hematoencefálica (BHE), alcanzando niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo (LCR; relación LCR/plasma de 0,6), así como la barrera placentaria.

La toxicidad más importante es la hematológica, fundamentalmente anemia, más frecuente en fases avanzadas de la enfermedad y con dosis altas. Puede aparecer de forma subaguda tras 6-8 semanas de tratamiento o tras períodos más largos. Es un efecto reversible asociado a una disminución de la actividad mitocondrial en las células progenitoras y puede requerir la suspensión del tratamiento (10-15%). Sin correlación con la anemia, es constante la aparición de macrocitosis

con valores de VCM que pueden hacer sospechar una anemia megaloblástica (incluso se ha usado como marcador de tratamiento). Es menos frecuente la leucocitopenia, especialmente neutrocitopenia, que puede llegar a ser grave. Puede provocar trombocitopenia, pero es más frecuente que el fármaco tenga efectos beneficiosos sobre la cifra de plaquetas. Son infrecuentes la pancitopenia y la aplasia medular.

Menos graves, pero más frecuentes, son: cefalea, insomnio, náuseas, vómitos, diarrea, malestar abdominal, hiperpigmentación ungüeal y cutánea, erupciones cutáneas, fiebre y malestar general.

Se ha descrito una miopatía asociada a la AZT tras períodos prolongados de tratamiento, consecuencia de una depleción del ADN mitocondrial del músculo, secundaria a la inhibición de la ADN polimerasa y reversible. La acidosis láctica y la esteatosis hepática con hepatitis fulminantes son complicaciones muy infrecuentes y potencialmente muy graves, también asociadas a la toxicidad mitocondrial.

Los fármacos capaces de inhibir la glucuronidación hepática (probenecida, morfina, codeína, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos, etc.) podrían aumentar la $t_{1/2}$ de la AZT. El empleo simultáneo de fármacos que producen mielosupresión debe hacerse con precaución. La ribavirina inhibe, *in vitro*, la fosforilación intracelular de AZT, por lo que tiene un cierto efecto antagónico con este fármaco.

Las dosis de adultos más prescritas en España son las de 250-300 mg/12 h, si bien se han aconsejado pautas de 200 mg/8 h de más difícil cumplimiento (v. tabla 69-3). Se pueden emplear dosis más altas en el tratamiento de la

Tabla 69-1 Clasificación de los antirretrovirales

A. Inhibidores de la transcriptasa inversa
1. Análogos nucleósidos y nucleótidos (ITIAN)

Zidovudina (AZT)
Didanosina (ddI)
Estavudina (d4T)
Lamivudina (3TC)
Tenofovir (TDF)
Emtricitabina (FTC)
Abacavir

2. Análogos no nucleósidos (ITINN)

Nevirapina (NVP)
Efavirenz (EFV)
Delavirdina
Etravirina
Ralpivirina

B. Inhibidores de la proteasa (IP)

Saquinavir (SQV)
Ritonavir (RTV)
Indinavir (IDV)
Nelfinavir (NFV)
Amprenavir
Fosamprenavir (FAPV)
Lopinavir (LPV)
Tipranavir (TPV)
Atazanavir (ATV)
Darunavir (DRV)

C. Inhibidores de la entrada
1. Inhibidores de la fusión

Enfuvirtida o pentafusido (T20)
Tifuvirtida

2. Antagonistas de los correceptores

Maraviroc
Vicriviroc

D. Inhibidores de la integrasa

Raltegravir
Elvitegravir
Dolutegravir

E. Otros
1. Inhibidores de la nucleotidorreductasa

Hidroxiurea

2. Agentes con acción de base inmunológica

Interleucina-2 (IL-2)

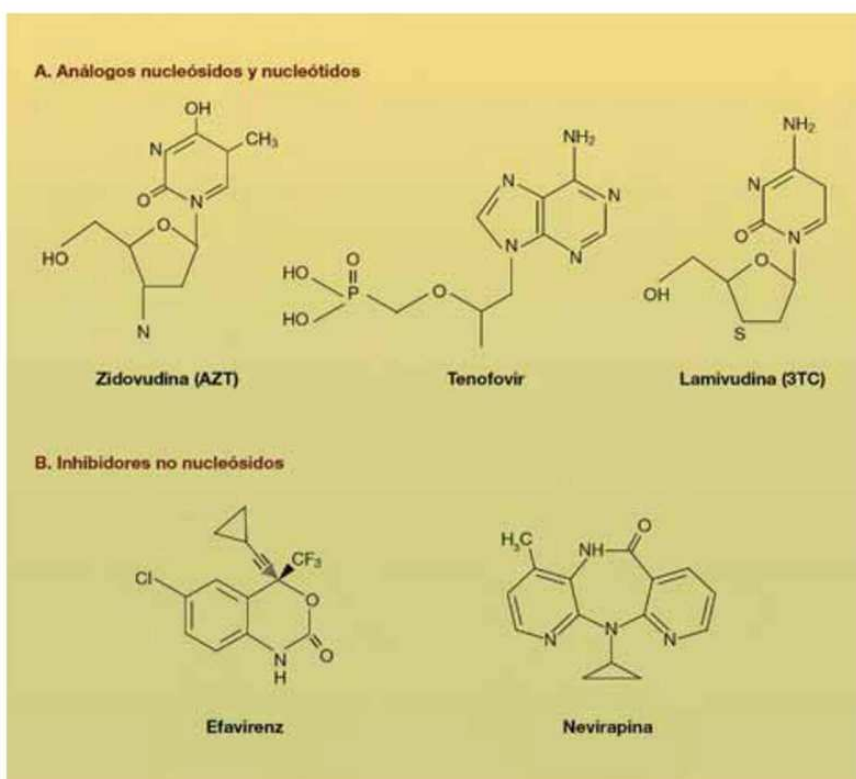
Figura 69-2 Fármacos anti-VIH inhibidores de la transcriptasa inversa. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.


Tabla 69-2 Mutaciones asociadas a resistencias a los antirretrovirales

Fármaco	Mutaciones primarias	Mutaciones secundarias
Inhibidores de la transcriptasa inversa		
Análogos nucleósidos		
Zidovudina*	M41L, T215Y/F	D67N, K70R, L210W, K219Q
Didanosina	L74V	K65R, M184V (V75T)
Estavudina		V75T
Lamivudina	M184I/V	E44D, V118I (K65R)
Abacavir*	M184V	K65R, L74V, Y115F
Resistencias cruzadas	Q151M (T69S-XX)	A62V, S68G, V75I, F77L, F116Y
No análogos		
Nevirapina	K103N, V106A, Y181C/I, Y188C	A98G, L100I, V108I, G190A
Delavirdina	K103N/T, Y181C	P236L
Efavirenz*	K103N, Y188C/H/L, G190E/A/S	L100I, K101E/Q, V106A, V108I, P225H
Inhibidores de la proteasa		
Saquinavir*	G48V, L90M	L10I, I54V, L63P, A71V, G73S, V82A
Ritonavir*	V82A/F/S/T	K20R, L33F, M36I, M46I, I54L/V, L63P, A71V, I84V, L90M
Indinavir*	M46I/L, V82A/F/T	L10I/R/V, K20R/M, L24I, V32I, M36I, L63P, I54V, A71T/V, V77I, G73S, I84V, L90M
Nelfinavir*	D30N	M36I, M46I, L63P, A71V, V77I, N88D, L90M
Amprenavir*	I50V	L10I, L33F, M46I, I47V, I54V, I84V
Resistencias cruzadas	M46I, I54V, V82A, I84V, L90M	

Entre paréntesis: seleccionadas durante el tratamiento con otros fármacos.
*Se necesitan combinaciones de diferentes mutaciones para un nivel alto de resistencia.

trombocitopenia asociada al VIH o para favorecer el paso de la BHE (hasta 800-1.200 mg/día). La dosificación en niños queda reflejada en la tabla 69-4. En caso de insuficiencia renal, puede prolongarse su semivida, por lo que ha de valorarse el ajuste de dosis a cada situación. La insuficiencia hepática no altera de forma significativa su aclaramiento.

2.2. Lamivudina

La lamivudina (3TC o 2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina) es un enantiómero (-) sintético análogo de la didesoxicitidina (v. fig. 69-2). Además de ser activa frente a VIH-1 y VIH-2, lo es frente al virus de la hepatitis B (VHB) (v. cap. 68). Atraviesa la membrana celular por difusión pasiva y es trifosforilada intracelularmente.

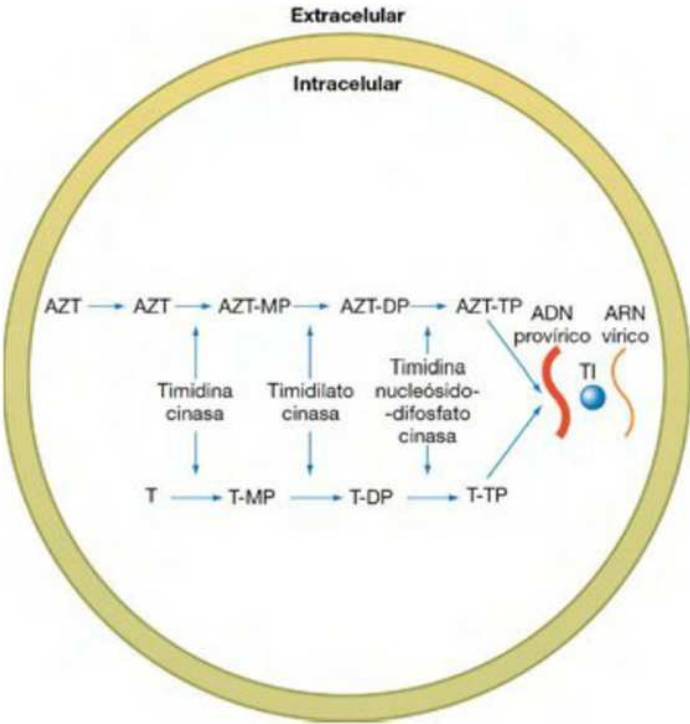


Figura 69-3 Mecanismo de acción de la zidovudina (AZT), que es sucesivamente mono-, di- y trifosforilada. ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; T: desoxitimidina fisiológica; TI: transcriptasa inversa.

Su forma activa (3TC-TP) inhibe competitivamente la TI vírica y como finalizador de cadena del ADN provirico. Este efecto se ejerce también en células del sistema macrófago-monocitario.

Las resistencias se deben a que selecciona cepas resistentes con facilidad («barrera genética» baja). La resistencia es mediada fundamentalmente por la mutación en posición 184, que confiere una pérdida de sensibilidad de más de 100 veces al fármaco, pero que, como contrapartida, podría resensibilizar al virus frente a la AZT. Esta mutación, además, provoca resistencias cruzadas frente a ddI, ddC y abacavir. Muestra patrones de resistencia capaces de provocar resistencia fenotípica al 3TC sin la presencia de la mutación 184 (polimorfismos en E44D y/o V118I).

Tiene buena biodisponibilidad oral que se altera poco en presencia de alimentos (v. tabla 69-3). Difunde a todos los tejidos, pero atraviesa mal la BHE; es baja su unión a proteínas plasmáticas; su t_{1/2} plasmática es de 2,5 h, y la intracelular, de unas 12 h. Tiene escaso metabolismo hepático (5-10%); se elimina por la orina de forma inalterada.

Se tolera muy bien, aunque puede provocar diarrea, astenia, cefalea, náuseas y vómitos. Se han descrito neuropatías periféricas y pancreatitis, menos frecuentes que con el resto de los análogos. No es clara su asociación con la lipodistrofia.

Interacciones. El cotrimoxazol puede aumentar sus niveles, pero en la práctica no precisa ajuste de dosis. Se recomienda precaución con los fármacos que pudieran interferir su eliminación renal. La dosificación en adultos se muestra en la tabla 69-3 y en niños en la tabla 69-4. En caso de insuficiencia renal, se recomienda ajustar la dosis diaria a la mitad.

2.3. Abacavir

Análogo nucleósido carbocíclico, activo frente a VIH-1 y VIH-2, y con cierta actividad frente al VHB. Es un análogo nucleósido de la 2'-desoxiguanosina con un anillo de ciclopropilamina y un ciclo-pentano. Tiene un mecanismo de activación intracelular único y no emplea las enzimas utilizadas por otros análogos nucleósidos.

Tabla 69-3 Características farmacocinéticas y dosificación de los principales inhibidores de la transcriptasa inversa, nucleósidos y nucleótidos

	Zidovudina	Didanosina	Estavudina	Lamivudina	Emtricitabina	Abacavir	Tenofovir
Biodisponibilidad oral	64 ± 10%	42 (±12)% (comp. tamponados)	86 ± 18%	80-85%	93% (cáps.) 75% (sol. oral)	83%	25% en ayunas
C _{máx}	–	0,9 µg/mL (3,8 µM)	536 ± 146 ng/mL (con 40 mg/12 h) (VIH +)	2 µg/mL (300 mg/24 h)	1,8 ± 0,7 µg/mL	4,26 µg/mL (600 mg/24 h)	326 ng/mL
CI 50	0,01-0,49 µM (0,00267-0,13 µg/mL)	0,01 a 0,1 µM (0,00236-0,0236 µg/mL)	0,002-0,9 µM/mL (0,0089-4 µM)	0,003 a 15 µM (1 µM = 0,23 µg/mL)	0,00032- 0,124 µg/mL (0,0013-0,5 µM)	0,08 µg/mL (0,26 µM)	VIH-1IIB: 1-6 µM (0,635-3,81 µg/mL) (células linfoides)
t _{1/2} plasmática	0,5-3 h	1,19 ± 0,21	1,3 -2,3	5-7 h	10 h	1,5 h	12-18 h
t _{1/2} intracelular	3 h	25-40 h	3,5 h	16-19 h	39 h	20,6 (carbovir trifosfato)	PBMC: 10 h (en células activadas); 50 h (en células en reposo)
Penetración en el LCR	0,6 [0,04 – 2,62] Grado 4	21 (± 0,03) % (tras admin. i.v.) Grado 2	0,39 ± 0,06 Grado 2	0,12 Grado 2	No se dispone de datos Grado 3	30-44% Grado 3	4% Grado 1
Seguridad embarazo (FDA)	C	B	C	C	B	C	B
Dosis recomendada	250-300 mg BID	<60 kg: 250 mg QD o 125 mg BID >60 kg: 400 mg QD o 200 mg BID	<60 kg: 30 mg BID >60 mg: 40 mg BID	150 mg BID 300 mg QD	200 mg QD	300 mg BID 600 mg QD	300 mg QD
Restricción de comidas	No alimentos	Preferible en ayunas	± alimentos	± alimentos	± alimentos	± alimentos	Con alimentos

BID: dos veces al día; i.v.: vía intravenosa; ND: sin datos; QD: cada día.
 *Grados de penetración en el LCR según la clasificación del estudio CHARTER.
 Modificado de Recomendaciones de Gesida y PNS, 2012.

Tabla 69-4 Antirretrovirales: dosificación en pediatría

Fármacos		Presentaciones
Zidovudina	<p><6 sem: 2 mg/kg/6 h oral o 1,5 mg/kg/6 h i.v.</p> <p>>6 sem:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 4-9 kg: 12 mg/kg/12 h – 9-30 kg: 9 mg/kg/12 h – >30 kg: 300 mg/12 h 	<p>Sol. parenteral 10 mg/mL</p> <p>Sol. oral 10 mg/mL</p> <p>Cáps.: 200, 250, 300 mg</p>
Didanosina	<p>2 sem-3 m: 50 mg/m²/12 h</p> <p>3 m-8 m: 100 mg/m²/12 h</p> <p>8 m-6 años: 120 mg/m²/12 h</p> <p>6-18 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 20-25 kg: 200 mg/24 h – 25-60 kg: 250 mg/12 h – >60 kg: 400 mg/12 h 	<p>Polvo sol. oral 10 mg/mL</p> <p>Comp. 25, 50, 100, 150 mg</p> <p>Cáps. 125, 200, 250, 400 mg</p>
Estavudina	<p>0-13 días: 0,5 mg/kg/12 h</p> <p>>14 días:</p> <ul style="list-style-type: none"> – <30 kg: 1 mg/kg/12 h – 30-60 kg: 30 mg/12 h – >60 kg: 40 mg/12 h 	<p>Sol. oral 1 mg/mL</p> <p>Cáps. 20, 30, 40 mg</p>
Lamivudina	<p><4 sem: 2 mg/kg/12 h</p> <ul style="list-style-type: none"> – 6 sem-3 m: 8 mg/kg/día – >3 m: 4 mg/kg/12 h – <50 kg: 4 mg/kg (máx. 150 mg)/12 h – >50 kg: 150 mg/12 h o 300 mg/día 	<p>Sol. oral 10 mg/mL</p> <p>Comp. 150 y 300 mg</p>
Abacavir	<p>>3 m: 8 mg/kg (máx. 300mg)/12 h</p> <ul style="list-style-type: none"> – 14-21 kg: 150 mg-150 mg – 21-30 kg: 150-300 mg – >30 kg: 300 mg/12 h 	<p>Sol. oral 20 mg/mL</p> <p>Comp. 300 mg</p>
Emtricitabina	<p><3 m: 3 mg/kg/24 h</p> <p>>3 m: 6 mg/kg (máx. 240 mg)/24 h</p> <ul style="list-style-type: none"> – >33 kg: 200 mg/24 h 	<p>Sol. oral 10 mg/mL</p> <p>Cáps. 200 mg</p>
Tenofovir	<p>No aprobado <12 años (se ha usado 210 mg/m²/24 h)</p> <p>>12 años y >35 kg: 300 mg/24 h</p>	Comp. 245 mg
Efavirenz	<p>>3 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 10-15 kg: 200 mg/24 h – 15-20 kg: 250 mg/24 h – 20-25 kg: 300 mg/24 h – 25-32,5 kg: 350 mg/24 h – 32,5-40 kg : 400 mg/24 h – >40 kg: 600 mg/24 h 	Sol. oral 30 mg/mL
Nevirapina	<p><8 años: 200 mg/m² (máx. 200 mg)/12 h</p> <p>≥8 años: 120-150 mg/m² (máx. 200 mg)/12 h</p>	Susp. oral 10 mg/mL
Etravirina	<p>No aprobado en niños</p> <p>Se ha usado 5,2 mg/kg (máx. 200 mg)/12 h en <6 años</p>	Comp. 100 mg
Rilpivirina	No aprobado en niños (ensayos con 25 mg/24 h en >40 kg)	Comp. 25 mg
Atazanavir	<p>6-18 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 15-25 kg: 150 mg + 80 ritonavir/día – 25-32 kg: 200 mg + 100 ritonavir/día – 32-39 kg : 250 mg + 100 ritonavir/día – >39 kg : 300 mg + 100 ritonavir/día 	Cáps. 150,200, 300 mg
Darunavir	<p>>3 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 10-15 kg: 20 mg/kg + 3 mg/kg ritonavir/12 h – >15 kg: 15-30: 375 mg + 50 mg ritonavir/12 h – 30-40: 450 mg + 60 mg ritonavir/12 h – >40: 600 mg + 100 mg ritonavir/12 h 	<p>Sol. oral 100 mg/mL</p> <p>Comp. 25, 150, 300 mg</p>

Tabla 69-4 Antirretrovirales: dosificación en pediatría (cont.)

Fármacos		Presentaciones
Fosamprenavir	2-5 años: 30 mg/kg (máx. 1400)/12 h sin ritonavir 6-18 años: 18 mg/kg (máx. 700) + 3 mg/kg ritonavir/12 h	Susp. oral 50 mg/mL
Lopinavir	14 días-12 m: sin NVP, EFV, FAPV, NFV 300 mg/75 mg LPV/r por m ² o 16 mg/4 mg LPV/r por kg cada 12 h >12 meses: sin NVP, EFV, FAPV/NFV – <15 kg: 12 mg/3 mg LPV/r/kg/ 12 h – >15 kg-40 kg: 10 mg/2,5 mg LPV/r/kg/12 h – >40 kg: 400 mg/100 mg LPV/r /12 h	Sol. oral 80/20 mg/mL Comp. 100/25
Nelfinavir	2-13 años: 45-55 mg/kg/12 h Adolescentes: 1.250 mg (5 comp. de 250 mg)/12h	Polvo oral 50 mg/g
Saquinavir	>2 años: – 5-15 kg: 50 mg/kg + 3 mg/kg, ritonavir/12 h – 15-40 kg: 50 mg/kg + 2,5 mg/kg, ritonavir/12 h – ≥40 kg: 50 mg/kg + 100 mg ritón/12h	Cáps. 200 mg
Tipranavir	2-18 años: 14 mg/kg + 6 mg/kg ritonavir/12 h (máx. 500 mg/200 mg/12 h)	Sol. oral 100 mg/mL
T-20	>6 años: 2 mg/kg (máx. 90 mg/12 h)	Vial 90 mg/mL
Maraviroc	Uso no aprobado en menores de 16 años	
Raltegravir	2-6 años: – >10 kg: 6 mg/kg/dosis – ≥10- < 14 kg: 75 mg /12 h – ≥14- < 20 kg: 100 mg /12 h – ≥20- < 28 kg: 150 mg /12 h – ≥28- < 40 kg: 200 mg /12 h – ≥40 kg: 300 mg /12 h 6-12 años (>25 kg): 400 mg/12 h >12 años: 400 mg/12 h	Comp. masticables 25, 100 mg

Inicialmente fosforilado por la enzima adenosina fosfotransferasa en abacavir monofosfato, posteriormente es convertido en carbovir-MP (guanosina carbocíclica-MP), que debe ser fosforilado a carbovir-TP mediante cinasas celulares. El carbovir-TP tiene una $t_{1/2}$ intracelular de 3,3 h y actúa como finalizador de cadena e inhibidor competitivo de la TI, al igual que otros análogos. No desarrolla resistencias con rapidez. Mutaciones simples en los codones 184, 74, 65 y 115 disminuyen su actividad en 2-3 veces. Para la aparición de resistencias de alto nivel se requieren combinaciones de varias mutaciones, especialmente en presencia de cuatro o más NAM. Existen resistencias cruzadas de bajo nivel con ddI, ddC y 3TC. Las mutaciones que producen multiresistencia a análogos nucleósidos confieren resistencia cruzada a abacavir.

Tiene una buena biodisponibilidad oral (v. tabla 69-3), no alterada por alimentos. Difunde bien a los tejidos y penetra en el SNC con un índice LCR/plasma del 18-20%. Su $t_{1/2}$ plasmática (1,25 h) es tres veces inferior a la intracelular. Se metaboliza en el hígado mediante glucuronidación y carboxilación, y la excreción es fundamentalmente renal.

Los efectos adversos más frecuentes son: náuseas, cefalea, astenia, insomnio y dolor abdominal, pero es más importante la posible reacción de hipersensibilidad consistente en fiebre, malestar general, cefalea, exantema y disnea, así como el aumento de transaminasas; su frecuencia es escasa (2-3%). Se agrava en tratamientos prolongados (se han comunicado casos ocasionales de fallecimiento) y revierte con la suspensión. Existe una fuerte asociación entre el riesgo de presentarla y la presencia de HLA-B57 01, por lo que no debe emplearse sin contar con la negatividad de este test. La

reintroducción del fármaco tras su suspensión puede ocasionar una reacción anafiláctica grave, tanto en pacientes con intolerancia previa como, ocasionalmente, en quienes lo toleraban bien y lo suspendieron por un tiempo. En principio no está indicado reinstaurar un tratamiento, pero, si se considera necesario, siempre se hará bajo estricto control médico.

Se administra por vía oral a dosis de 300 mg/12 h (v. tabla 69-3). Existen formulaciones combinadas que incluyen AZT, 3TC y abacavir, o bien 3TC y abacavir en el mismo comprimido facilitando el tratamiento. La dosis pediátrica se muestra en la tabla 69-4.

2.4. Tenofovir

El tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF) es un profármaco del tenofovir (antes PMPA). Es un análogo nucleótido ácido de la adenina nucleósido monofosfato (v. fig. 69-2), el primer análogo «nucleótido» comercializado. Es activo frente a VIH-1, VIH-2 y otros retrovirus.

El tenofovir DF es convertido por las esterasas séricas y tisulares en tenofovir. Al ser monofosfato, solo debe ser bifosforilado en el interior de la célula por las enzimas adenilato cinasa y nucleótido difosfato cinasa (presentes tanto en células en reposo como en división); el difosfato de tenofovir resultante es la sustancia activa que inhibe la TI como finalizador de cadena.

Presenta una baja resistencia cruzada con otros análogos. La mutación que con más frecuencia selecciona es la 65, pero reduce poco su sensibilidad.

La mutación 184 incrementa la susceptibilidad a tenofovir, y la 151, que confiere resistencia cruzada a múltiples análogos, no le afecta. Sin embargo, la inserción 69 es causa de resistencia importante.

La forma de profármaco mejora la biodisponibilidad oral y aumenta con la administración simultánea de alimentos (v. [tabla 69-3](#)). Su $t_{1/2}$ plasmática es de 12-18 h, mientras que la intracelular es de 12-50 h. La eliminación renal es por filtración glomerular y secreción tubular.

Es bien tolerado, con escasos efectos adversos. Aparecen trastornos gastrointestinales leves (diarrea, náuseas, vómitos y flatulencia), elevaciones de CPK (10%), amilasa (6%), transaminasas (3%), triglicéridos (8%), amilasa y neutropenia; ocasionalmente, alteraciones renales (tubulopatía proximal, aumento de creatinina y algún caso de necrosis tubular), por lo que se recomienda controlar la función renal y los niveles de fosfato durante los primeros meses, y evitar el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos.

Generalmente se administra en dosis de 300 mg por vía oral, en una sola toma diaria y a ser posible con alimentos (v. [tabla 69-3](#)).

2.5. Emtricitabina

FTC, o 2,3 -dideoxi-5-fluor-3-tiocitidina, es un enantiómero negativo sintético análogo fluorado del nucleósido citidina. Su estructura bioquímica y configuración son similares a las de la lamivudina. Su actividad antiviral, incluyendo al virus de la hepatitis B (VHB), y su mecanismo de acción son superponibles a la lamivudina. Como esta, también tiene una «barrera genética» baja y selecciona las mismas mutaciones.

Su alta biodisponibilidad oral no es influida por alimentos (v. [tabla 69-3](#)). Se une poco a proteínas plasmáticas. Su $t_{1/2}$ plasmática es de 8-10 h y la $t_{1/2}$ intracelular de 39 h. Se elimina principalmente por filtrado glomerular y por secreción tubular activa, recuperándose un 86% en la orina y un 14% en las heces, habitualmente inalterada, aunque una pequeña proporción lo hace en forma de metabolitos.

Al igual que la lamivudina, se tolera bien. Sus principales efectos adversos son cefalea, diarrea, náuseas y erupciones cutáneas, habitualmente leves y no muy frecuentes. Ocasionalmente, hiperpigmentación en palmas y plantas, de carácter leve y mecanismo desconocido, y acidosis láctica con esteatosis hepática, aunque, como la lamivudina, tiene escasa toxicidad mitocondrial. Se recomienda vigilar a los pacientes con hepatitis B si se suspende el tratamiento con este fármaco, por el riesgo de exacerbación de la hepatitis.

Se emplea en dosis de 200 mg/día en una sola toma (v. [tabla 69-3](#)). Existen coformulaciones con uno (FTC + tenofovir) o dos fármacos (FTC+ tenofovir + efavirenz) que mejoran el cumplimiento del tratamiento.

3. ITIAN de uso menos frecuente

Por su mayor toxicidad, su empleo ha sido postergado en los países desarrollados, aunque son útiles en situaciones especiales.

3.1. Didanosina (ddI)

Es un nucleósido producto de la desaminación de la didesoxiadenosina (ddA), con actividad *in vitro* frente al VIH-1, VIH-2, HTLV-I y virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS). Sus concentraciones inhibitorias del VIH son muy inferiores a las alcanzadas en suero y tiene un índice terapéutico muy favorable. Penetra en las células por difusión pasiva. Su metabolismo es ligeramente más complejo que el de los desoxinucleósidos pirimidínicos (AZT, ddC, d4T). Su forma activa, trifosfato (ddA-TP), tiene una $t_{1/2}$ intracelular superior a las 12 h. El ddA-TP actúa de forma similar al AZT-TP. Es activo en todas las fases del ciclo celular (tanto en células en reposo, como cuando se están multiplicando), puesto que las enzimas celulares que lo activan mantienen una actividad permanente durante todo el ciclo.

La resistencia al ddI se asocia fundamentalmente con la mutación del codón 74 en el gen de la TI, lo que comporta una disminución de sensibilidad de unas 4-10 veces. Se han descrito otras mutaciones en los codones 65, 69, 75 y 184. Es frecuente la aparición de resistencias cruzadas con otros fármacos (ddC y d4T, y abacavir).

La biodisponibilidad oral es muy variable; su principal limitación es su baja solubilidad a pH ácido (pK_a de 9,13), por lo que las formulaciones orales contienen agentes tamponadores capaces de aumentar el pH gástrico (existen cápsulas gastrorresistentes con cubierta entérica y sin tampón básico). Los alimentos en el estómago disminuyen su absorción hasta en un 50% (v. [tabla 69-3](#)), por lo que ha de administrarse 1 h antes o 2 h después de las comidas. Por su escasa unión a proteínas plasmáticas (5%), se distribuye bien a los tejidos, y su V_d es de 1 L/kg. Difunde poco al LCR (el 20% de la concentración plasmática), prácticamente la mitad que la AZT, y atraviesa la placenta por difusión pasiva, siendo metabolizada hasta en el 50% a dicho nivel. Su $t_{1/2}$ sérica es 0,6-2,8 h, y la intracelular 8-40 h, lo que permite administrarla una vez al día. Se excreta inalterada por la orina (filtración glomerular y secreción tubular) entre el 35 y el 60% de la dosis, y el resto se elimina por las vías metabólicas de las purinas, degradándose en hipoxantina y ácido úrico.

Sus principales efectos adversos son la afectación pancreática y la neurotoxicidad. La pancreatitis afecta principalmente a pacientes con antecedentes previos de pancreatitis o de alcoholismo, y es más frecuente si se asocia a otros fármacos de toxicidad similar (debe evitarse la administración simultánea de pentamidina con altas dosis de ddI y en fases avanzadas de la infección por VIH). La incidencia actualmente es baja por la mejor situación clínica de los pacientes, si bien su potencial gravedad obliga a la vigilancia. La neuropatía periférica, simétrica y distal, predomina en miembros inferiores, aparece más en pacientes con antecedentes previos de neuropatía o con tratamientos simultáneos potencialmente neurotóxicos (etambutol, isoniazida, etc.). Su frecuencia se estima en un 13% y es reversible tras la retirada del fármaco si se diagnostica de forma temprana. Una vez remitido el cuadro, el tratamiento puede reanudarse con dosis más bajas, si es imprescindible.

La diarrea es el efecto adverso más frecuente de intensidad moderada (grave en menos del 2% de los pacientes), así como la intolerancia digestiva en forma de náuseas y vómitos; las cápsulas gastrorresistentes con cubierta entérica mejoran su tolerancia. Como con otros análogos, puede aparecer acidosis láctica y hepatitis con esteatosis hepática, por posible toxicidad mitocondrial. Otros efectos menos frecuentes son: cefalea, insomnio, toxicidad retiniana y alargamiento de QT en el electrocardiograma (ECG).

La mayoría de las interacciones son consecuencia del aumento del pH gástrico provocado por los agentes tamponadores que conlleva el fármaco; pueden disminuir la absorción de fármacos que precisen un medio ácido (tetraciclinas, fluoroquinolonas, itraconazol, dapsona, etc.). La ranitidina no altera la biodisponibilidad del ddI. El empleo asociado a otros antirretrovirales no implica la modificación de dosis de ninguno de ellos, excepto en el caso del tenofovir, en que es necesario reducir la dosis de ddI para disminuir su riesgo de toxicidad.

Las pautas de administración de ddI quedan señaladas en las [tablas 69-3 y 69-4](#). La formulación en cápsulas gastrorresistentes permite su administración en una sola dosis al día. En caso de insuficiencia renal grave ($Cl_{Cr} < 10$ mL/min), se aconseja reducir la dosis en un 25%. Aunque se elimina en parte por hemodiálisis, no es necesario administrar dosis suplementarias.

3.2. Estavudina (d4T)

La estavudina (d4T o 2'-3'-didehidro-3'-desoxitimidina) es un desoxinucleósido sintético análogo de la timidina con estructura y espectro antivírico similares a los de la AZT. Es trifosforilada a su forma activa (d4T-TP) y actúa como los didesoxinucleósidos descritos anteriormente. Comparte con la AZT las mismas cinasas celulares, por lo que no deben administrarse juntas, ya que la AZT posee una mayor afinidad por la timidincinasa e inhibiría la fosforilación del d4T (este cierto efecto antagónico va a depender en la práctica de la concentración de ambos fármacos).

In vitro, también se han descrito resistencias a la d4T con mutaciones en las posiciones 50 y 75 del gen de la TI. En sujetos pretratados con AZT y ddI se han descrito mutaciones que provocan resistencias cruzadas entre d4T y 3TC. Asimismo, se ha descrito un patrón de multiresistencia en pacientes muy tratados previamente con análogos. Es posible la aparición de mutaciones clásicas para AZT en pacientes tratados con d4T.

Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad que no es modificada por la presencia de alimentos (v. [tabla 69-3](#)). Se distribuye ampliamente por el organismo y atraviesa la barrera placentaria, alcanzando en sangre fetal hasta un 77% de los niveles maternos. En el LCR alcanza el 10-40% de la concentración plasmática. Se elimina hasta un 40-45% como fármaco activo por el riñón (filtrado glomerular y secreción tubular), y el resto se metaboliza por otras vías. Su $t_{1/2}$ intracelular es de 3,5 h, mayor que la plasmática (1-1,6 h), lo que permite su administración cada 12 h.

Entre sus posibles reacciones adversas, la más importante es la neuropatía periférica similar a la de la didanosina (ddi) y, como ella, más frecuente con altas dosis y en fases más avanzadas de la enfermedad. Puede aparecer macrocitosis (60%) menos intensa que con AZT y, habitualmente, sin anemia, y de forma ocasional neutropenia. Se ha descrito elevación de transaminasas (10%) y amilasas (20%) y lipasa, aunque solo en un 2% con pancreatitis. Se ha relacionado con el desarrollo de lipodistrofia, más concretamente con la aparición de lipoatrofia facial y en extremidades, pero hay que tener en cuenta el origen multifactorial de la lipodistrofia (p. ej., la administración simultánea de varios fármacos, etc.). Muestra también fenómenos relacionados con la toxicidad mitocondrial.

De las interacciones, predomina la ya referida con la AZT, que contraindica su asociación.

Las dosis se señalan en las [tablas 69-3 y 69-4](#), pero dosis menores de 30 y 20 mg en adultos muestran similar eficacia con menor toxicidad. En pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr < 50 mL/min), conviene reducir la dosis a la mitad.

B. Análogos no nucleósidos (ITINN)

1. Características generales

Forman un grupo heterogéneo que estructuralmente no tiene nada en común (v. [fig. 69-2 B](#)). Todos muestran una actividad inhibidora selectiva de la TI del VIH-1 que se ejerce de una manera diferente a la de los análogos nucleósidos. Solo son activos frente a VIH-1, pero no frente al VIH-2. Tampoco tienen actividad frente a otros retrovirus, otros virus patógenos humanos, ni frente a las ADN polimerasas celulares humanas.

Son fármacos que no necesitan ser previamente activados para inhibir la TI. Actúan de forma no competitiva, uniéndose directamente a la TI en una zona próxima al punto catalítico en la subunidad

p66. Como consecuencia, se altera su orientación y movilidad, lo que bloquea su actividad, impidiendo la síntesis del ADN provírico.

Existen dos generaciones de fármacos dentro de esta familia. Los de la primera (nevirapina, delavirdina y efavirenz) precisan pocas mutaciones (barrera genética baja), a veces solo una, para desarrollar resistencias de alto nivel que, además, pueden ser cruzadas entre ellos, como ocurre en el caso de aparición de la mutación K103N. La mayoría de las mutaciones ocurrirán en los grupos de codones 98-108 y 181-190, que son los encargados de codificar las dos láminas β adyacentes al sitio catalítico de la enzima y que forman la región de unión para estos fármacos (v. [tabla 69-2](#)). La segunda generación (etravirina y rilpivirina) actúa sobre cepas virales resistentes a los de la primera. Precisan varias mutaciones para que exista descenso de su actividad (barrera genética alta) y ninguna de las mutaciones primarias que causan alta resistencia a los ITINN de primera generación son capaces de inducir resistencia total a estos nuevos fármacos.

2. Nevirapina

Es una dipiridodiazepinona (v. [fig. 69-2 B](#)) con acción específica frente al VIH-1 (CI_{50} : 10-100 nM) y con un alto índice terapéutico.

Se une directamente a la TI, específicamente a las tirosinas localizadas en las posiciones 181-188 de la subunidad p66 de la enzima, en una zona próxima al punto catalítico, inactivándolo y bloqueando así la síntesis del ADN provírico.

En monoterapia, presenta rápidamente resistencias (v. [tabla 69-2](#)). La existencia de mutaciones del gen de la TI en las posiciones 103, 106, 108, 181, 188 y 190, especialmente si se presentan varias, son capaces de disminuir de forma significativa la actividad del fármaco. Dado el diferente mecanismo de acción respecto al de los análogos nucleósidos, no hay resistencia cruzada entre unos y otros. La mutación que se selecciona más rápidamente es la 181, lo que genera una gran pérdida de sensibilidad al fármaco. Se considera, como los demás miembros del grupo, un fármaco de barrera genética baja, ya que pocas y tempranas mutaciones pueden generar resistencias altas, que, además, con frecuencia, son cruzadas para los restantes fármacos del grupo.

Su biodisponibilidad oral es muy buena ([tabla 69-5](#)). Se fija a proteínas plasmáticas en un 60%, cruza la barrera placentaria y se excreta en la leche materna. En el LCR alcanza concentraciones

Tabla 69-5 Características farmacocinéticas y dosificación de los inhibidores de la transcriptasa inversa, no nucleósidos (ITINN)

	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina
Biodisponibilidad oral	> 90%	22% con comida grasa 17% comida normal	No determinada
$C_{m\acute{a}x}$	5,74 μ g/mL	4,07 μ g/mL	4,51 μ g/mL
$C_{m\acute{i}n}$	3,73 μ g/mL	1,77 μ g/mL	269,74 ng/mL
CI 50	0,017 μ g/mL (0,063 μ M)	90-95: 0,00014-0,0021 μ g/mL (0,00046-0,0068 μ M)	0,39-2,39 μ g/mL (0,9-5,5 nM)
Semivida plasmática	25-30 h	40-55 h	30-40 h
Niveles de LCR	45% (grado 4 CHARTER)	0,69% (grado 3 CHARTER)	No disponible (grado 2 CHARTER)
Seguridad en el embarazo (FDA)	B	D	B
Dosis recomendada	200 mg qd (14 días) → 200 mg bid	600 mg qd	200 mg bid
Restricción comidas	Con o sin alimentos	No	Con comidas

bid: dos veces al día; qd: cada día; tid: tres veces al día.
Modificado de Recomendaciones GESIDA y PNS, 2012.

de hasta el 45% de las plasmáticas. Se metaboliza principalmente por CYP3A4, de la que es inductor. La autoinducción de su propio metabolismo aconseja iniciar su dosificación de forma escalonada en las primeras 2 semanas. Los metabolitos glucurónidos e hidroxilados se eliminan por la orina.

Habitualmente se tolera bien; los efectos adversos más frecuentes son erupciones cutáneas leves o moderadas (35%) que no requieren suspender el tratamiento, fiebre, náuseas, cefalea y elevación de transaminasas. La erupción puede llegar a ser grave (hasta el 6%) e incluso originar un síndrome de Stevens-Johnson. Debe vigilarse la posible hepatotoxicidad no solo al comienzo del tratamiento, sino de forma periódica a lo largo de él; el riesgo de hepatotoxicidad grave es mayor en mujeres con CD4 superiores a 250 y en hombres con CD4 superiores a 400.

Sus interacciones derivan de su acción inductora sobre CYP3A4. Se recomienda precaución con el empleo simultáneo de fármacos como la rifampicina, la rifabutina y anticonceptivos orales. La cimetidina y los macrólidos podrían aumentar las concentraciones plasmáticas. Son posibles las interacciones con los inhibidores de la proteasa, con los que puede asociarse.

Las dosis se indican en las tablas 69-5 (adultos) y 69-4 (niños).

3. Efavirenz

Es una benzoxazinona potente y exclusiva inhibidora de la TI del VIH-1. Tiene una gran potencia antirretroviral, y es activa a concentraciones nanomolares (v. fig. 69-2B).

Actúa directamente sobre la TI, a la que inhibe por un mecanismo no competitivo de forma similar a la descrita para la nevirapina. Desarrolla resistencias con rapidez. La mutación más frecuente y característica ocurre en la posición 103, que reduce mucho la susceptibilidad al fármaco, pero la suma de otras mutaciones, como las producidas en 108 y 225, incrementa el nivel de resistencia. Son frecuentes las resistencias cruzadas entre todos los miembros del grupo.

Su biodisponibilidad oral se afecta poco por la presencia de alimentos, si bien comidas muy grasas pueden mejorarla (v. tabla 69-5). Su V_d es de 2,4 L/kg, y por su larga $t_{1/2}$ (40-75 h) se dosifica una sola vez al día. Se une a proteínas plasmáticas en más del 99%, especialmente a la albúmina. Alcanza concentraciones en el LCR de entre el 0,26 y el 1,19% de las obtenidas en plasma.

Se metaboliza en el hígado a través de las isoenzimas CYP3A4 y 2B6, dando lugar a metabolitos hidroxilados con escasa actividad. Aproximadamente un 14-34% se excreta en la orina en forma de metabolitos. Menos del 1% por la orina y el 16-60% por las heces, se elimina en forma de fármaco inalterado.

Los efectos adversos más frecuentes son neurológicos y dermatológicos. Los neurológicos incluyen vértigos (9%), disminución en la capacidad de concentración, cefalea, insomnio y pesadillas, que suelen remitir en el primer mes, y que aconsejan su administración antes de acostarse. Raras veces aparecen alucinaciones y trastornos psicóticos. El exantema maculopapular suele responder a antihistamínicos y menos del 2% de los pacientes requieren la suspensión del tratamiento. Se han descrito náuseas, vómitos, dispepsia, diarreas e hipercolesterolemia, más frecuente a largo plazo.

Las posibles interacciones se derivan de su carácter inductor e inhibidor simultáneo de la CYP3A4, y afectan a aquellos fármacos que comparten esta vía metabólica. Así, no se recomendará su uso junto con astemizol, cisaprida, triazolam o midazolam; puede disminuir la efectividad de la claritromicina y la rifabutina. En cuanto a las posibles interacciones entre antirretrovirales, solo tienen un significado clínico las combinaciones con algunos IP (lopinavir y

saquinavir, sobre todo, y, en menor medida, indinavir), que pueden precisar aumento de sus dosis si se emplean con efavirenz.

Los datos de teratogenia en animales de experimentación desaconsejan el empleo de efavirenz durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre. También se recomienda precaución si se usa este fármaco en pacientes con hepatitis B o C, insuficiencia hepática o renal y en pacientes con patología psiquiátrica o epilepsia.

La dosis es de 600 mg/día en una toma, al acostarse, para minimizar los posibles efectos neurológicos. La dosis pediátrica se muestra en la tabla 69-4.

4. Delavirdina

Es un derivado piperazínico no comercializado en la Unión Europea, que comparte el mecanismo de acción de todo el grupo. Sus características farmacocinéticas se resumen en la tabla 69-5. A diferencia de los demás miembros, actúa como inhibidor de la CYP3A4 y, de forma similar a los IP, no se aconsejará su empleo simultáneo con fármacos que se metabolizan por esta vía. Entre sus efectos adversos destacan: exantema (30%), trastornos gastrointestinales leves (5%), fatiga y elevación de transaminasas. En general, se utiliza la dosis de 400 mg/8 h (v. tabla 69-5).

5. Etravirina

Es una diarilpirimidina con flexibilidad conformacional que impide su unión a aminoácidos en la parte hidrofóbica de la enzima de las variantes resistentes; esto permite acoplarse mejor a la enzima para bloquearla de un modo eficaz. Pertenecer a una segunda generación de ITINN. Posee actividad antiviral frente a cepas resistentes a los de la primera generación, y cierta actividad frente a VIH-2.

Su «barrera genética» es mayor que la de los de primera generación de ITINN. Ninguna de las mutaciones primarias que generan alta resistencia en estos inducen resistencia total. Se requieren múltiples mutaciones (fundamentalmente en las posiciones 100, 101, 138, 179, 181 y 230) para generar resistencias valorables.

Se administra por vía oral, tras las comidas. Su $t_{1/2}$ de eliminación oscila entre 30-40 h. Se une ampliamente (99%) a proteínas plasmáticas: albúmina y glucoproteína ácida. Es metabolizada en el hígado por CYP450 (induce CYP3A4 e inhibe CYP2C9 y 2C19) y en menor medida por glucuronconjugación. No precisa ajuste de dosis con insuficiencia hepática moderada. Sus metabolitos hidroxilados principales son poco activos. Se elimina por las heces en un 85% y no se detecta inalterada en la orina. Su eliminación renal es baja, por lo que no precisa ajustes en la insuficiencia renal.

Se tolera bastante bien. Entre sus efectos adversos destaca la aparición de exantemas (9%), generalmente autolimitados, y rara vez exige la suspensión del tratamiento. Pueden aparecer diarrea (5%), náuseas o dolor abdominal. No suele provocar alteraciones analíticas hepáticas o lipídicas valorables.

No se han descrito interacciones importantes con otro tipo de fármacos, aunque deben considerarse. En cuanto a su asociación con otros antirretrovirales, únicamente presenta interacciones significativas con tipranavir (disminuye la concentración de la etravirina), atazanavir (disminuye la concentración de atazanavir) y fosamprenavir (aumenta la concentración de fosamprenavir), por lo que debe evitarse su combinación.

La dosis es de 200 mg cada 12 h en presencia de alimentos.

6. Rilpivirina

Derivada de las diarilpirimidinas, es un ITINN de segunda generación en base a su potencia, barrera genética y perfil farmacocinético favorable. Como en el caso de la etravirina, su flexibilidad

y plasticidad conformacional le permiten acoplarse mejor a la enzima TI viral, bloqueándola de forma más eficaz incluso en caso de mutaciones en la TI.

Tras su uso pueden aparecer mutaciones en la TI (descritas en posiciones 100, 101, 108, 138, 179, 181, 221, 227 y 230). Precisa varias mutaciones asociadas para perder su actividad y es activa frente a las mutaciones que causan resistencia a los ITINN de primera generación.

No se conoce todavía su biodisponibilidad oral, pero sus concentraciones se incrementan en un 40% cuando se toma con alimentos. Se une a proteínas plasmáticas (99%), especialmente a la albúmina. Tiene metabolismo hepático (CYP3A4) y no se han descrito metabolitos activos. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 45 h y permite su administración en una toma única diaria. Por las heces se elimina un 25% de la dosis administrada y menos de un 1% de forma inalterada por la orina.

Se tolera bien y sus efectos secundarios más frecuentes son cefalea y náuseas. Se han descrito exantemas, somnolencia o insomnio, vértigo, fatiga y dolor abdominal. Puede provocar elevación de transaminasas e hiperamilasemia. Inhibe la secreción tubular renal de creatinina sin relevancia clínica.

Los fármacos que aumentan el pH gástrico pueden disminuir su concentración. No requiere ajustes con otros antirretrovirales. La dosis es de 25 mg una vez al día y no necesita ser ajustada con insuficiencia hepática o renal moderadas.

III. Inhibidores de la proteasa

1. Consideraciones generales

La aparición de los inhibidores de la proteasa (IP) supuso el inicio de una nueva época en el tratamiento antirretroviral. Su combinación con los análogos nucleósidos alcanzó un buen control de la replicación vírica, que se tradujo en el descenso de la morbilidad por VIH observado en los países desarrollados. Nació con ellos el concepto de TARGA (HAART en inglés), que cambió el curso de la enfermedad hacia una evolución crónica de larga supervivencia.

1.1. Mecanismo de acción

La proteasa del VIH es una proteína de 99 aminoácidos codificada por el gen *pol* del virus. Es un homodímero de dos unidades idénticas que se ensamblan para formar un «bolsillo» o región catalítica sobre la que ejercen su acción bloqueante estos fármacos. Su actividad es esencial en las fases finales de la maduración vírica (v. fig. 69-1). Tras la transcripción del ADN vírico, se sintetizan unas poliproteínas grandes y no funcionales compuestas por proteínas estructurales y enzimas víricas. Las poliproteínas se ensamblan en la superficie celular, formando unos viriones inmaduros que se liberan al plasma. La maduración de estos viriones depende de que la proteasa del VIH escinda las lipoproteínas en otras proteínas más pequeñas que sean funcionales. Su importancia en la actividad infecciosa del VIH se conoce desde 1987, al observar que una única mutación era capaz de eliminar la actividad proteasa del VIH, bloqueando su capacidad infecciosa.

Los inhibidores de la proteasa impiden la escisión de las poliproteínas, con lo que los viriones no maduran y se pierde su capacidad infectante (v. fig. 69-1). Los fármacos, sin embargo, no tienen efecto sobre las células infectadas que contienen ADN provírico integrado. A diferencia de los análogos de nucleósidos, actúan directamente sobre su enzima vírica diana sin necesitar la

previa activación metabólica, por lo que también son eficaces en células en reposo.

1.2. Actividad antivírica

Son activos frente a VIH-1 y VIH-2, con selectividad varias veces mayor por la proteasa del VIH-1, sin actividad frente a otro tipo de virus. Las proteinasas aspárticas celulares humanas (renina, pepsina, etc.) son diferentes de la proteasa del VIH, por lo que los IP son muy selectivos y poco tóxicos. Son muy potentes, pues tienen actividad *in vitro* en concentraciones nanomolares, lo que les confiere índices terapéuticos altos.

1.3. Resistencias

Existen mutaciones de la proteasa que provocan resistencia a cualquiera de los IP (v. tabla 69-2). Su patrón de resistencias es más complejo que el de los inhibidores de la TI, y el número de mutaciones descritas, a pesar del pequeño tamaño de la proteasa, es grande. El estudio de estas resistencias con el genotipo vírico genera una amplia información cuya interpretación no es sencilla para el clínico. Generalmente se precisa la suma de varias mutaciones para generar una resistencia fenotípicamente apreciable. Algunos fármacos, como el lopinavir, precisarán más de ocho mutaciones para que se pierda susceptibilidad. Algunas mutaciones (las denominadas *universal protease-associated mutation* [UPAM] en las posiciones 33, 82, 84 y 90) confieren resistencias cruzadas entre los IP. Dada la necesidad de disponer de fármacos que rescaten los fracasos terapéuticos previos, una de las características más buscadas en los nuevos medicamentos es la de poseer un perfil de resistencias diferente al ya existente.

1.4. Metabolización e interacciones farmacológicas

Los IP presentan metabolismo hepático por CYP3A4 y, en menor cuantía, CYP2D6 y CYP2C19. Pueden actuar como sustratos, en algún caso como inductores, pero sobre todo como inhibidores del complejo enzimático de CYP450. El ritonavir es uno de los inhibidores más potentes de su actividad.

De este poder inhibidor y del hecho de que un gran número de fármacos se metabolizan por esta vía se intuye el gran número de interacciones en el manejo de estos pacientes (tablas 69-6 y 69-7). Las interacciones se dan en ambas direcciones. En la actualidad se emplea alguna de estas interacciones en nuestro beneficio: así, la gran potencia inhibidora del ritonavir sobre CYP450 permite su uso a dosis bajas (p. ej., 100 mg/12 h), carentes de actividad antirretroviral, como «potenciador» de otros IP, ya que aumenta sus concentraciones plasmáticas y permite disminuir la dosificación inicial de estos fármacos (y, por tanto, el número de comprimidos que debe tomar el paciente), y aumentar el intervalo entre las dosis, mejorando el cumplimiento terapéutico. De hecho, actualmente, el uso de IP «potenciados» con ritonavir es la norma con escasas excepciones.

1.5. Efectos adversos a largo plazo

Por mecanismos todavía poco conocidos y probablemente multifactoriales, se ha relacionado el uso de los inhibidores de la proteasa con la aparición a medio y largo plazo de algunas complicaciones. La resistencia insulínica puede llegar a presentarse en más del 60% de los pacientes, aunque solo un 5-10% desarrollará franca diabetes tipo 2. La elevación de las concentraciones de colesterol y triglicéridos tiene un potencial aterogénico que obliga a la valoración del riesgo cardiovascular a largo plazo. El síndrome de lipodistrofia asociado a los antirretrovirales afecta a todas las familias de estos fármacos, aunque los IP fueron los que se identificaron antes. También han

Tabla 69-6 Interacciones entre antirretrovirales

AZT																			
ddl	–	ddl																	
3TC	–	–	3TC																
FTC	–	–	X	FTC															
D4T	X	X	–	–	D4T														
ABA	–	¿	–	¿	¿	ABA													
TDF	–	X	–	–	–	¿	TDF												
NVP	–	–	–	–	–	–	–	NVP											
EFV	–	–	–	–	–	–	–	¿	EFV										
ETR	–	–	–	–	–	–	–	X	X	ETR									
ATV	–	¿	–	–	–	–	¿	¿	¿	¿	ATV								
ATV/r	–	¿	–	–	–	–	¿	¿	¿	¿	X	ATV/r							
FAP/r	–	¿	–	–	–	–	¿	¿	¿	¿	¿	¿	FAP/r						
DRV/r	–	¿	–	–	–	–	¿	–	¿	–	–	–	¿	DRV/r					
LPV/r	–	¿	–	–	–	¿	¿	¿	¿	–	¿	¿	X	X	LPV/r				
SQV/r	–	¿	–	–	–	–	¿	¿	¿	¿	¿	¿	¿	X	¿	SQV/r			
TPV/r	–	¿	–	–	–	–	¿	¿	¿	X	¿	¿	¿	¿	¿	¿	TPV/r		
T20	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	T20		
MRV	–	–	–	–	–	–	–	¿	¿	¿	¿	¿	¿	¿	¿	¿	¿	–	MRV
RAL	–	–	–	–	–	–	–	¿	¿	–	¿	¿	–	–	–	–	–	–	RAL
ELV	–	–	–	–	–	–	–	¿	¿	¿	¿	¿	–	¿	¿	¿	¿	–	¿

ABA: abacavir; ATV: atazanavir; ATV/r: atazanavir/rito; AZT: zidovudina; d4T: estavudina; ddl: didanosina; DRV/r: darunavir/rito; EFV: efavirenz; ELV: elvitegravir; ETR: etravirina; FAP/r: fosamprenavir/rito; FTC: emtricitabina; LPV/r: lopinavir/rito; MRV: maraviroc; NVP: nevirapina; RAL: raltegravir; SQV/r: saquinavir/rito; 3TC: lamivudina; T20: enfuvirtide; TDF: tenofovir; TPV/r: tipranavir/rito.
 –: sin alteración clínica significativa; ¿: potencial interacción (no se impide su uso, consultar posibilidades de ajuste de la dosis o monitorizar); X: conviene no administrar juntos si es posible.

Tabla 69-7 Interacciones entre inhibidores de la proteasa y otros fármacos, que aconsejan evitar su asociación

Lopinavir	Atazanavir	Darunavir	Tipranavir	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Fosamprenavir
Alfuzosina	Alfuzosina	Alfuzosina	Abacavir (evitar si se dispone de otros análogos)	Alfuzosina (IDV/r)	Alfuzosina	Ajo, suplementos (utilizar SQV/r)	Alfuzosina	Alfuzosina
Amiodarona	Astemizol	Amiodarona		Alprazolam (IDV + /-RTV)	Amiodarona	Alfentanilo	Amiodarona	Amiodarona
Anticonceptivos orales	Bosentán	Anticonceptivos orales		Amiodarona (IDV + /-RTV)	Anticonceptivos orales	Alfuzosina	Anticonceptivos orales	Anticonceptivos orales
Astemizol	Cisaprida	Astemizol	Alfuzosina	Azatanavir	Astemizol	Amiotriptilina	Astemizol	Astemizol
Cisaprida	Colchicina*	Budesonida inh.	Amiodarona	Cisaprida	Cisaprida	Astemizol	Bupropión	Cisaprida
Colchicina*	Efavirenz	Cisaprida	Anticonceptivos orales	Colchicina*	Clorazepato	Atazanavir/ritonavir	Carbamazepina	Colchicina*
Encainida	Ergotamina, derivados	Colchicina*	Astemizol	Clorazepato (IDV/r)	Clozapina	Carbamazepina	Cisaprida	Ergotamina, derivados
Ergotamina, derivados	Fluticasona inh (ATV/r)	Ergotamina, derivados	Atazanavir/ritonavir	Clozapina (IDV/r)	Colchicina*	Cisaprida	Colchicina*	Flecainida (FPV/r)
Flecainida	Halofantrina	Éxtasis	Bosentán	(IDV + /-RTV)	Dextropropoxifeno	Claritromicina	Ergotamina, derivados	Halofantrina
Fluticasona inh.	Hypericum ¥	Fenobarbital	Cisaprida	Dextropropoxifeno (IDV/r)	Diazepam	Clozapina	Fenobarbital	Hypericum ¥
Fosamprenavir	Indinavir	Fenitoína	Colchicina	Diazepam (IDV/r)	Disulfiram	Colchicina*	Halofantrina	Lumefantrina
Halofantrina	Irinotecán	Fluticasona inh.	Encainida	Encainida (IDV/r)	Encainida	Dapsona	Hypericum ¥	Lopinavir/r
Hypericum ¥	Lovastatina	Halofantrina	Ergotamina, derivados	Ergotamina, derivados	Ergotamina, derivados	Dexametasona	Lovastatina	Lovastatina
Lovastatina	Lumefantrina	Hypericum ¥	Estatinas	Estazolam (IDV/r)	Éxtasis	Disopiramida	Lumefantrina	Midazolam oral
Lumefantrina	Midazolam oral	Lidocaína	Etravirina	Flecainida (IDV/r)	Flecainida	Efavirenz	Midazolam oral	Pimozida
Metanfetamina	Nevirapina	sistémica	Flurazepam (IDV/r)	Halofantrina	Flurazepam	Ergotamina, derivados	Omeprazol	Propafenona (FPV/r)
Midazolam oral	Omeprazol y afines	Lopinavir/ritonavir	Hypericum ¥	Flurazepam	Flurazepam	Fenitoína	y afines	Rifampicina
Pimozida	Pimozida	Lovastatina	Flecainida	Halofantrina	Fluticasona	Fenobarbital	Pimozida	Salmeterol
Propafenona	Quinidina	Metanfetamina	Fluticasona inh	Lovastatina (IDV + /-RTV)	Fluticasona	Fenotiazinas	Quinidina	Sildenafil (HTP)
Quinidina	Rifampicina	Midazolam oral	Fosamprenavir/ritonavir	Lumefantrina	Halofantrina	Fentanilo	Rifampicina	Simvastatina
Rifampicina	Salmeterol	Pimozida	Halofantrina	Meperidina (IDV/r)	Hypericum ¥	Flecainida	Salmeterol	Terfenadina
Salmeterol	Sildenafil (HTP)	Quinidina	Hypericum ¥	Midazolam oral (IDV + /-RTV)	Lumefantrina	Fluticasona	Sildenafil (HTP)	Triazolam
Sildenafil (HTP)	Simvastatina	Rifampicina	Lopinavir/ritonavir	Pimozida (IDV + /-RTV)	Meperidina	Halofantrina	Simvastatina	Voriconazol (FPV/r)
Terfenadina	Simvastatina	Salmeterol	Lovastatina	Propafenona (IDV/r)	Metanfetamina	Haloperidol		
Tipranavir/ritonavir	Terfenadina	Saquinavir	Lumefantrina	Quinidina (IDV/r)	Midazolam oral	Hypericum ¥		
Triazolam	Triazolam	Sertindol	Metanfetamina	Rifampicina (IDV + /-RTV)	Pimozida	Imipramina		
Vardenafilo	Voriconazol (ATV/r)	Sildenafil (HTP)	Metoprolol	Salmeterol	Piroxicam	Lidocaína (sistémica)		
Voriconazol		Tadalafilo (HTP)	Midazolam oral	Propafenona (IDV/r)	Propafenona	Lopinavir/ritonavir		
	Farm. que prolonguen el QT	Omeprazol	y afines**	Simvastatina (IDV + /-RTV)	Quinidina	Lovastatina		
		Triazolam		Triazolam (IDV + /-RTV)	Salmeterol	Lumefantrina		
		Voriconazol			Sildenafil (HTP)	Metadona		
					Terfenadina	Midazolam oral		
					Triazolam	Nevirapina		
					Voriconazol	Omeprazol y afines		
					Zolpidem	Pentamidina		
						Pimozida		
						Propafenona		
						Quinidina		
						Rifampicina		
						Salmeterol		
						Sildenafil		
						Simvastatina		
						Sotalol		
						Tadalafilo		
						Terfenadina		
						Tioridazina		
						Trazodona		
						Triazolam		
						Vardenafilo		
						Voriconazol		
						Ziprasidona		
						Fármacos que prolonguen el QT o PR		

*En caso de insuficiencia renal o hepática. **Reducción de eficacia del omeprazol; si es imprescindible, aumentar la dosis.

¥: *Hypericum* o hierba de San Juan; HTP: hipertensión pulmonar; inh.: inhalada.

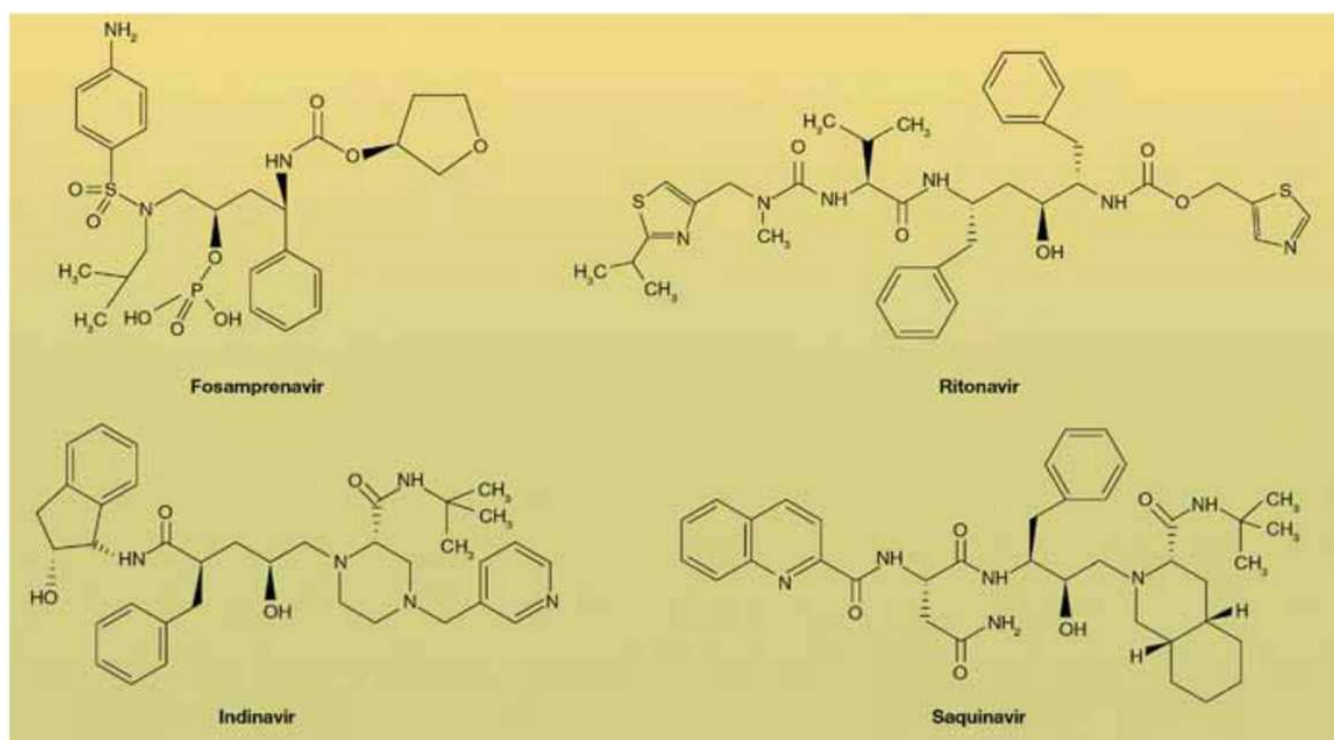


Figura 69-4 Fármacos anti-VIH inhibidores de la proteasa. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

sido relacionados, junto con otros factores, con la aparición de osteopenia y osteoporosis.

1.6. Monitorización del tratamiento

La creciente complejidad del tratamiento de la infección por VIH y el aumento de resistencias a diferentes fármacos aconsejan realizar controles del tratamiento que permitan confirmar el cumplimiento terapéutico, mejorar la respuesta y reducir la aparición de efectos adversos. La monitorización de las concentraciones plasmáticas constituye, en principio, una herramienta válida. Téngase en cuenta que la monitorización carece de validez en el tratamiento con análogos nucleósidos, puesto que requieren su transformación intracelular en derivados trifosfato como forma farmacológicamente activa, y que las concentraciones plasmáticas se correlacionan poco con las intracelulares.

La monitorización está justificada durante el tratamiento con inhibidores de la proteasa por los siguientes motivos: *a*) notables diferencias farmacocinéticas interindividuales; *b*) gran número de interacciones derivadas de su acción sobre el sistema CYP450; *c*) probable relación entre concentraciones plasmáticas elevadas y toxicidad, y *d*) dificultad para un adecuado cumplimiento terapéutico. En relación con este último punto, conocer si la concentración plasmática del antirretroviral es adecuada en un paciente con mala respuesta al tratamiento hará pensar en la existencia de resistencias, por lo que la realización simultánea de pruebas de resistencias y concentraciones plasmáticas constituye el abordaje terapéutico óptimo.

De acuerdo con las recomendaciones del Grupo Español del SIDA (GESIDA) y del Plan Nacional de sida, la monitorización de no nucleósidos e inhibidores de la proteasa es de gran ayuda en determinadas situaciones clínicas: embarazo, pacientes con fracaso multiorgánico, cuando exista posibilidad de interacciones

farmacocinéticas, como ocurre en los pacientes trasplantados, y en presencia de enfermedad renal o hepática grave.

1.7. Utilización clínica

En la actualidad, salvo excepciones, se emplean de forma generalizada los IP «potenciados», es decir, combinados con dosis bajas de ritonavir como agente potenciador. Han surgido los IP de segunda generación (darunavir y tipranavir) diseñados específicamente para ser útiles ante la aparición de resistencias que afectaban a los de primera generación y para facilitar su administración con regímenes de una o dos tomas diarias. Las actuales guías terapéuticas en los países desarrollados han desplazado buena parte de los primeros IP (ritonavir a dosis plenas, indinavir y nelfinavir) por sus efectos indeseables y elevado número de tomas, mientras que otros se mantienen como alternativas en situaciones especiales (saquinavir y fosamprenavir). Por el contrario, se recomienda el uso de los últimos IP comercializados (lopinavir, atazanavir, darunavir y tipranavir) por las ventajas señaladas y la posibilidad de rescatar fracasos terapéuticos con los primeros.

2. Saquinavir

Fue el primer inhibidor de proteasas del VIH aprobado para uso clínico y continúa siendo uno de los que mantienen una mayor potencia *in vitro*. Es un peptidomimético (fig. 69-4) con actividad antivírica a concentraciones 1.000 veces menores de las que se requieren para causar citotoxicidad o para inhibir otras proteasas humanas (renina, pepsina, etc.): su índice terapéutico es superior a 3.000.

Su escasa biodisponibilidad oral (tabla 69-8) mejora por la presencia de alimentos, especialmente los grasos. Se une intensamente a proteínas y se difunde ampliamente a los tejidos, no atraviesa la

Tabla 69-8 Inhibidores de la proteasa. Características farmacocinéticas y dosificación

	Lopinavir	Atazanavir	Darunavir	Tipranavir	Fosamprenavir	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir
Biodisponibilidad oral (%)	70	57-80	37 82 potenciado	—	—	65	80	4-12	20-80
Semivida plasmática (h)	5-6	6,5 12 potenciado	15 potenciado	6	7,7 15-23 potenciado	1,8	5 (100 mg/24 h) 8 (200 mg/12 h)	7	3,5-5
C _{máx}	12 µg/mL	4,460 µg/mL	6 µg/mL	77 µM	6 µg/mL	8 µg/mL	0,84 µg/mL (100 mg/24 h) 4,5 µg/mL (200 mg/12 h)	5,208 µg/mL	3 µg/mL
C _{mín}	8 µg/mL	654 ng/mL	2,282 µg/mL	35 µM	2,1 µg/mL	0,15 µg/mL	0,08 µg/mL (100 mg/24 h) 0,6 µg/mL (200 mg/12 h)	1,100 µg/mL	1,4 µg/mL
Concentración inhibidora	50: 4,6 µg/mL	50: 0,002-0,004 µg/mL	50: 1,2-8,5 nM	50: 0,03-0,07 µM	50: 0,41 µM	95: 50-100 nM	90: <0,1 µg/mL	50: 1-10 nM	95: 58 nM
Metabolización	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Seguridad en el embarazo (FDA)	C	B	C	C	C	C	B	B	B
Presentación	Comp. 200/50, 100/25 Sol. oral 80/20	Comp. 150, 200, 300	Comp. 400, 300, 75, 150	Cáps. 250	Comp. 700 Susp. oral 50 mg/mL	Caps. 200, 400	Cáps. 100 Comp. 100 Susp. oral 80 mg/mL	Comp. 200, 500	Comp. 500 Polvo 1 g = 50 mg nefinavir
Restricción de comidas	± comidas	Con comida	Con comida	Con comida	± comida	Sin comida	Con comida	Con comida	Con comida grasa
Potenciación habitual con ritonavir	Sí (integrado)	opcional	Sí	Sí	Sí	Sí	NA	Sí	No
Dosis sin potenciar	NA	400 mg/24 h	NA	NA	NA	800 mg/8 h	600 mg/12 h (escalada)	600 mg/8 h	1250 mg/12 h
Dosis con potenciación	400/100 bid 800/200 qd	300/100 qd	800/100 qd 600/100 bid	500/200 bid	700/100 bid	800/100 bid	—	1.000/100 bid	—

NA: no aplicable; ND: sin datos; bid: dos veces al día; qd: dosis única diaria.
Modificado de Recomendaciones GESIDA y PNS, 2012.

BHE y tiene un V_d medio de 700 L. Se metaboliza fundamentalmente por CYP3A4. Tiene un amplio metabolismo de primer paso, originando metabolitos inactivos mono- y bihidroxilados, que se eliminan por las heces (80%) y la orina.

El saquinavir se tolera muy bien. Sus efectos adversos son banales y probablemente secundarios a los fármacos a los que se asocia o a la propia enfermedad. Se han descrito erupciones cutáneas, cefalea, neuropatía periférica (<4%), diarrea, malestar abdominal, úlceras orales, náuseas, astenia, fiebre, anemia hemolítica y alteración de pruebas hepáticas.

Aunque débil, el saquinavir es un inhibidor de CYP3A4, por lo que puede potenciar la acción de fármacos como terfenadina, astemizol, cisaprida, derivados ergotamínicos, etc. (v. tablas 69-6 y 69-7). La rifampicina y la rifabutina disminuyen la concentración plasmática del saquinavir en un 80%, por lo que se desaconseja su administración simultánea. Otros fármacos inductores de CYP3A4 también reducen sus concentraciones, como la rifabutina (40%), el fenobarbital, la fenitoína, la dexametasona, la carbamazepina, etc. Los fármacos que inhiben CYP3A4 (imidazólicos, terfenadina, astemizol, cisaprida, bloqueantes de los canales de calcio, clindamicina, dapsona, cinina, triazolam, midazolam, etc.), por el contrario, pueden aumentar sus niveles, por lo que se deberán controlar. La ranitidina y el zumo de pomelo aumentan los niveles de saquinavir sin que sea preciso ajustar la dosis.

La asociación con otros IP, como ritonavir, indinavir y nelfinavir, logran aumentar el área bajo la curva del saquinavir, siendo este un mecanismo eficaz (en especial en el caso de ritonavir) para lograr aumentar las concentraciones plasmáticas de saquinavir, disminuyendo el número de dosis y de tomas.

La formulación CGD, actualmente en desuso, se administraba a dosis de 600 mg/8 h con alimentos (v. tabla 69-8). La potenciación del saquinavir con ritonavir permite mejorar la eficacia y posología. Las dosis de 1.000/100 (1.000 mg saquinavir CGD con 100 mg de ritonavir) cada 12 h o 1.600/100 en dosis única diaria son ejemplo de ello.

3. Ritonavir

Es un peptidomimético (v. fig. 69-4) que inhibe las proteasas del VIH-1 y VIH-2, con una selectividad 10 veces mayor por las del VIH-1 que por las del VIH-2, y unas 500 veces mayor por las proteasas de estos virus que por las proteasas aspárticas humanas, lo que le confiere una potencia antivírica elevada, con un índice terapéutico muy alto. La aparición de fármacos mejor tolerados y más potentes ha relegado su empleo, en los últimos años, a la potenciación de otros antirretrovirales, como ya se ha explicado.

Su biodisponibilidad oral es alta y aumenta cuando se administra con alimentos (v. tabla 69-8). Se une a proteínas plasmáticas en el 99%. Alcanza una concentración más elevada en el hígado, suprarrenales, páncreas, riñón y tiroides, con buena difusión al tejido linfoide. Atraviesa mal la BHE y existen pocos datos sobre la difusión placentaria o la excreción en la leche materna. Se metaboliza en el hígado por CYP450, eliminándose el 90% por la bilis y el 10% por vía renal.

Las reacciones adversas son numerosas, especialmente al comienzo del tratamiento, por lo que se deben escalonar las dosis en las primeras 2 semanas, para reducirlas. Provoca molestias gastrointestinales, cefalea, alteraciones del gusto y parestesias periorales. Se ha observado elevación de transaminasas y triglicéridos. En pacientes hemofílicos se han descrito episodios hemorrágicos espontáneos.

Por ser potente inhibidor de CYP3A4, provoca numerosas interacciones farmacológicas (v. tablas 69-6 y 69-7) al aumentar las concentraciones de otros sustratos de la isoenzima: otros IP, terfenadina, ciclosporina, dapsona, bloqueantes de los canales de calcio, macrólidos, anticonceptivos, lovastatina, midazolam, carbamazepina, etc. Su acción inhibidora es menor sobre CYP2D6 (antidepresivos, antiarrítmicos clase I, antituberculosos, astemizol, β -bloqueantes) y CYP2C9 (fenitoína, tolbutamida, etc.). Paradójicamente, es inductor de CYP1A2 y de la glucuronil transferasa, y reduce las concentraciones plasmáticas de sustratos que emplean esas vías (teofilina, etinilestradiol, etc.). Por otra parte, se aconseja evitar la asociación de ritonavir con rifampicina y rifabutina, potentes inductores de CYP3A4. En el caso de la rifabutina, la contraindicación es absoluta, dada la posible aparición de alteraciones oculares graves. También debe evitarse la asociación con

ketoconazol y claritromicina. La interacción con metadona puede dar lugar a un cuadro de abstinencia.

Si bien se empleó como componente de un tratamiento combinado en dosis de 600 mg/12 h en adultos, en la actualidad se usa a dosis bajas (100-200 mg/12-24 h) para mejorar la biodisponibilidad de otros inhibidores de proteasa («potenciación» de otros IP), como ya se ha explicado, despreciando su acción antirretroviral propia. De hecho, el lopinavir lo incorpora directamente en el mismo comprimido.

4. Indinavir

Es un peptidomimético (v. fig. 69-4) con potente y selectiva acción inhibidora de las proteasas del VIH-1 y VIH-2. Su selectividad es 10 veces mayor por la proteasa del VIH-1 que por la del VIH-2, con un índice terapéutico muy alto. Muy utilizado inicialmente (TARGA), sus inconvenientes farmacocinéticos y efectos adversos lo han relegado en la actualidad.

Se absorbe de forma rápida en ayunas (v. tabla 69-8), pero los alimentos ricos en grasas o con alto contenido proteico reducen su biodisponibilidad. Se une a proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina, en un 60%; en menor grado se une a una globulina de fase aguda (glucoproteína ácida α_1) que se encuentra aumentada en más del 50% en los pacientes infectados por VIH. Alcanza concentraciones en el LCR de un 2-6% de las plasmáticas, superiores a la CL_{50} *in vitro*; tales concentraciones no alcanzadas por otros IP pueden ser útiles en la afectación neurológica por VIH, si bien las concentraciones terapéuticas en el LCR o en el tejido cerebral no están bien definidas. Se metaboliza en un 90% por CYP3A4 en los hepatocitos y enterocitos de la pared intestinal, originando metabolitos inactivos que se eliminan por las heces en el 80% y por la orina en un 20%.

Por su limitada hidrosolubilidad, tiende a formar cristales y cálculos urinarios, favoreciendo la presencia de alteraciones desde la cristaluria asintomática a la nefrolitiasis franca, pasando por clínicas intermedias con dolor en flancos, disuria o hematuria. Hasta un 9% de los pacientes puede presentar un cólico nefrítico, pero la correcta hidratación logra que menos del 3-4% deba abandonar el tratamiento por este motivo. No se acompaña de disfunción renal, aunque se han descrito insuficiencias renales agudas y nefritis intersticiales. Otros efectos adversos son la hiperbilirrubinemia indirecta asintomática (10%) y la presencia de náuseas, vómitos, cefalea, astenia, piel seca, alteraciones del gusto, etc. En algún caso se ha descrito hemorragia espontánea en hemofílicos.

Inhibe CYP3A4 en menor grado que el ritonavir, pero mayor que otros IP. Los fármacos que inhiben el citocromo incrementan su concentración plasmática (imidazoles, macrólidos, cimetidina e IP), mientras que los inductores (carbamazepina, fenobarbital, rifamicinas, etc.) la disminuyen (v. tablas 69-6 y 69-7).

La dosificación inicial en adultos era de 800 mg/8 h en ayunas, acompañada de una ingestión líquida de agua superior a 1,5 L/día y de 250-350 mg/m²/8 h en suspensión oral en menores de 16 años (v. tabla 69-4). La tendencia a la simplificación de tratamientos, buscando dosificaciones más fáciles, redujo la dosificación a dos veces al día sin necesidad de estar en ayunas: se emplea la pauta de 800/100 (IND/RITO) cada 12 h de una forma cada vez más generalizada, si bien también se han ensayado las de 800/200 cada 12 h y la de 1.200/100 una vez al día en casos especiales.

5. Nelfinavir

El mesilato de nelfinavir es un inhibidor no peptídico de la proteasa con potente acción sobre VIH-1 y VIH-2. En los últimos años, por la aparición de IP más eficaces y fáciles de administrar (precisaba una gran cantidad de comprimidos), ha disminuido su utilización.

Se absorbe bien por vía oral, alcanzando concentraciones máximas a las 2-4 h (v. tabla 69-8); la absorción mejora con alimentos. Su unión a proteínas plasmáticas es superior al 98%. Su metabolismo es esencialmente hepático: en un 52% por CYP3A4 y en menor cuantía por CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9, etc. La acción inhibidora sobre CYP3A4 es sensiblemente menor a la del ritonavir e indinavir. La mayor parte se elimina por heces, bien en forma de metabolito oxidado (78%), con actividad similar al fármaco origen, o en forma de fármaco inalterado (20%); el 1-2% se elimina por la orina. Su V_d es de 2-7 L/kg, lo que indica una amplia penetración tisular del fármaco, que se acumula especialmente en el hígado. Los niveles en el LCR, detectados en

el hombre, son muy bajos. Los datos disponibles en embarazadas, siempre escasos, hacían de nelfinavir (NFV) uno de los fármacos más empleados en esta situación por su buena tolerancia.

Las interacciones observadas derivan del metabolismo por los CYP450 (v. tablas 69-6 y 69-7). Si bien potencialmente puede disminuir los niveles de metadona, en la práctica no se suele necesitar ajustar su dosis. Puede aumentar el área bajo la curva del saquinavir en un 400% y la del indinavir en un 51%, mientras que el saquinavir aumenta el área bajo la curva del nelfinavir en un 15% y el indinavir en un 83%.

Muestra muy buena tolerancia. La diarrea, habitualmente leve o moderada y que responde a tratamiento sintomático, es el efecto adverso más frecuente (16%), siguiéndole, con menos del 5%, náuseas, astenia, cefalea, etc.

Las dosis habituales son de 750 mg/8 h o de 1.250 mg/12 h, coincidiendo con comidas. En niños, las dosis son de 20-30 mg/kg/8 h (v. tabla 69-4).

6. Amprenavir/fosamprenavir

El amprenavir es un inhibidor no peptídico (sulfonamida) de la proteasa viral del VIH con selectividad por esta enzima unas 5.000 veces mayor que la mostrada para las humanas, lo que le confiere un alto índice terapéutico. El fosamprenavir es un profármaco del amprenavir (v. fig. 69-4) carente de actividad antiviral por sí mismo. Se hidroliza rápidamente en el epitelio intestinal mediante la fosfatasa alcalina, dando lugar al amprenavir, que se absorbe. Su desarrollo desplazó al amprenavir al mejorar sus características farmacológicas, tolerancia y dosificación.

El amprenavir se absorbe rápidamente por vía oral; los alimentos apenas modifican su absorción (v. tabla 69-8). Con una biodisponibilidad próxima al 90%, se une a proteínas plasmáticas en el 90%, especialmente a la glucoproteína ácida α_1 , y su V_d es de 430 L. En el LCR alcanza concentraciones <1% de las plasmáticas, si bien con dosis repetidas alcanza el 3%. Es uno de los primeros IP que penetra en el aparato genital masculino, alcanzando cerca del 20% de la concentración plasmática en el líquido seminal. Atraviesa la barrera placentaria.

Se metaboliza en el hígado fundamentalmente a través de CYP3A4, comportándose simultáneamente como sustrato e inhibidor. Menos del 1% se encuentra en la orina sin modificar. Su $t_{1/2}$ de eliminación de 7-10 h permite su administración cada 12 h.

Tiene buena tolerancia, y sus efectos adversos más frecuentes son los trastornos digestivos (náuseas, vómitos, diarreas, etc.) de intensidad leve o moderada, erupciones cutáneas y posible aparición de parestesias bucales o peribucles. Puede provocar hipertrigliceridemia y ocasionalmente elevación de transaminasas y amilasa. Debe usarse con precaución en pacientes alérgicos a sulfamidas por su similitud estructural.

Sus interacciones derivan de su calidad de sustrato e inhibidor de la CYP3A4 (v. tablas 69-6 y 69-7). Su poder inhibidor es mucho menor que el del ritonavir, y similar al del indinavir y nelfinavir. Por ello se desaconseja su empleo conjunto con fármacos como rifampicina, rifabutina, anticonceptivos orales, etc.

En la actualidad el fosamprenavir ha desplazado al amprenavir del formulario (v. tabla 69-8). También se emplea potenciado con ritonavir en dosis de 700/100 (fosamprenavir/ritonavir) cada 12 h, aunque se ensayan otras dosificaciones, como la de 1.400/200 en una sola toma al día. En caso de insuficiencia hepática grave, debería valorarse disminuir las dosis.

7. Lopinavir

Es un inhibidor peptidomimético de las proteasas del VIH-1 y VIH-2, obtenido mediante modificación de la molécula del ritonavir para vencer la aparición de sus resistencias. Es 10 veces más potente que el ritonavir. Su magnífico perfil de resistencias rescata buena parte de fracasos terapéuticos previos con otros fármacos.

Fue el primer IP presentado en forma de coformulación, incluyendo el ritonavir a dosis bajas en la misma cápsula para incrementar las concentraciones plasmáticas de lopinavir mediante la inhibición del metabolismo, llegando a ser muy superiores a las obtenidas por lopinavir (LPV) solo; eso permite mantener niveles valle medios superiores en más de 75 veces la IC_{50} . Su biodisponibilidad oral del 70% disminuye hasta el 30-40% en ayunas, por lo que se aconseja administrarlo con alimentos (v. tabla 69-8). Su unión a las proteínas plasmáticas es del 98%, especialmente a la glucoproteína ácida α_1 , pero también a la albúmina.

Se metaboliza mediante CYP3A4 y en menor grado por CYP2D6. El ritonavir induce su propio metabolismo, por lo que el estado de equilibrio solo se alcanza tras 2 semanas de tratamiento. Se conocen, por lo menos, 13 metabolitos oxidativos sin actividad antirretroviral. Su $t_{1/2}$ de 5-6 h permite su administración cada 12 h. Un 20% del fármaco se elimina de forma inalterada por las heces y menos del 3% por la orina.

De buena tolerancia, sus efectos indeseables disminuyen con el tiempo. Destacan la diarrea (20%) y náuseas (12%). A largo plazo se puede detectar aumento del colesterol (25%) e hipertrigliceridemia (25%).

Las interacciones se derivan de su capacidad inhibidora sobre CYP3A4 (v. tablas 69-6 y 69-7). También inhibe la CYP2D6, aunque con menos potencia. Respecto a las interacciones con otros antirretrovirales, merece la pena destacar que, asociado con efavirenz, se deben aumentar las dosis de lopinavir sin modificar la de efavirenz, y si se emplea con otros IP (amprenavir, indinavir y saquinavir), deberán disminuirse las dosis de estos, puesto que la administración simultánea de ritonavir, al que el lopinavir se encuentra asociado, aumentará las concentraciones plasmáticas de los primeros. Con la metadona puede ser necesario un aumento de la dosis para mantener los niveles previos.

Actualmente los nuevos comprimidos contienen 200 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir, que permiten tomar la misma dosis (400/100) con menos pastillas (2 cada 12 h) que los preparados más antiguos, con una mejor tolerancia gastrointestinal. En el niño, véase la tabla 69-4.

8. Atazanavir (ATV)

Es un azapéptido peptidomimético que posee acción potente y selectiva frente a la proteasa del VIH. *In vitro* su potencia antiviral supera a la de la mayoría de los IP, y tiene un cociente de inhibición (CE_{50}/C_{min}), sin refuerzo farmacológico, superior a la mayoría.

Su biodisponibilidad oral mejora con los alimentos. Se une a proteínas en un 86%. No presenta una farmacocinética lineal, alcanzando el equilibrio entre los días 4-8. Su volumen de distribución en la fase de equilibrio es de 88 L. Aunque las concentraciones en el LCR y el semen son bajas, superan la CE_{50} . Su asociación al ritonavir permite aumentar 5-7 veces la C_{min} del atazanavir. Es metabolizado e inactivado por CYP3A4, al que inhibe. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 7 h; se elimina por vía biliar, recuperándose de forma inalterada (20%) o metabolizada en las heces (79%), y un 13% en la orina (el 7% de forma inalterada). Inhibe la enzima UDPGT que glucuroniza la bilirrubina, lo que justifica las elevaciones de bilirrubina indirecta observadas por un mecanismo similar al síndrome de Gilbert.

Es un fármaco bien tolerado, con pocos efectos gastrointestinales y ocasionalmente cefalea o mareos. También se han descrito exantemas y cólicos nefríticos por formación de cálculos. Más importante es la elevación de la bilirrubina indirecta, que ocurre en el 25-50% de los pacientes por el mecanismo señalado; de ellos, el 6-8% desarrollará ictericia cutánea o esclerol. Tiene escaso efecto sobre el perfil lipídico y la generación de lipodistrofia.

Los fármacos que aumentan el pH gástrico reducen la solubilidad del ATV y sus concentraciones plasmáticas, por lo que se recomienda evitar los inhibidores de la bomba de protones (v. tabla 69-7) o la separación de 12 h con los anti H_2 . Puesto que el ddl presenta sustancias *buffer* en la cápsula entérica, se aconseja separar las tomas de ambos. El tenofovir disminuye las concentraciones de ATV, por lo que su uso conjunto solo se admite en caso de potenciar ATV con ritonavir.

En caso de emplear el atazanavir sin potenciar, la dosis recomendada es de 400 mg/día en una sola toma en presencia de alimentos (v. [tabla 69-8](#)). Potenciado con ritonavir, la dosis es de 300/100 mg (atazanavir/ritonavir) en una sola toma. No precisa ajustes en presencia de insuficiencia hepática o renal moderadas.

9. Tipranavir

Es un inhibidor no peptídico (dihidropirona sulfonamida), potente y selectivo de las proteasas del VIH-1 y VIH-2 con alto índice terapéutico y activo frente a la mayoría de cepas resistentes a otros IP. Su desarrollo se basó en la necesidad de disponer de nuevos fármacos con perfiles de resistencias nuevos para rescatar tratamientos fracasados, y en la demostración de su alta barrera genética.

Tiene una biodisponibilidad oral baja, pero mejora en presencia de alimentos (v. [tabla 69-8](#)), y una elevada unión a proteínas (>99,9%), especialmente albúmina y glucoproteína ácida, por lo que se precisan concentraciones plasmáticas altas para un adecuado efecto antiviral. Estas se alcanzan asociando ritonavir. Se metaboliza en el hígado por CYP3A4, a la que induce. Actúa también como sustrato e inductor de la glucoproteína P. El V_d se acerca a los 10 L. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 6 h; se elimina por las heces (82%) de forma predominantemente inalterada y un 4% en la orina.

Produce molestias gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal). La diarrea suele autolimitarse y el resto mejora con la ingesta simultánea de alimentos. Puede producir erupciones cutáneas y, por contener una molécula de sulfonamida, debe usarse con precaución en pacientes alérgicos a sulfamidas, aunque no está demostrada alergia cruzada. Se han observado elevaciones de las transaminasas e hiperlipidemia.

Por interacción galénica con ddl, se recomienda separar las tomas de ambos al menos 4 h (v. [tabla 69-6](#)). Reduce de forma importante las concentraciones de saquinavir, amprenavir, lopinavir y etravirina, con los que no se deben asociar. Debe separarse unas horas la toma de antiácidos e inhibidores de la bomba de protones. Asociado a ritonavir, tiene un efecto neto inhibidor sobre CYP3A4 que obligará a monitorizar los fármacos que empleen esta vía (v. [tablas 69-6 y 69-7](#)). Además, la necesidad de potenciarlo con dosis más elevadas de ritonavir que otros IP favorece la aparición de interacciones.

Se usa, potenciado con ritonavir, a dosis de 500/200 mg (TPV/ritonavir) cada 12 h en presencia de alimentos. Está contraindicado en insuficiencia hepática grave.

10. Darunavir

Es un inhibidor no peptídico de segunda generación con actividad frente a cepas resistentes a otros IP. Se presenta en forma de etanolato de estructura química flexible, formada por bisfurán-sulfonamida, y puede adaptarse a la forma cambiante de la proteasa mutada con una afinidad 100 veces mayor que otros IP. No afecta a las proteasas humanas. Su eficacia y alta barrera genética han hecho de él uno de los IP más empleados en la actualidad.

Tiene una biodisponibilidad oral del 37%, que asciende hasta el 82% en presencia de ritonavir y mejora en presencia de alimentos. Se une a proteínas plasmáticas, especialmente a la glucoproteína ácida α_1 , en un 95%. El V_d pasa de 88 a 131 L en presencia de ritonavir. Se metaboliza de forma casi exclusiva por CYP3A4, a la que inhibe. Se han identificado varios metabolitos oxidativos prácticamente inactivos. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 15 h; se elimina en las heces (79%) y en la orina (14%) de forma inalterada (50%) o como metabolitos oxidativos.

Puede producir náuseas, vómitos, diarrea (menos que otros IP) cefalea y astenia. Se pueden observar elevaciones de colesterol, triglicéridos y amilasa. Por su grupo sulfamida, se debe usar con precaución en pacientes alérgicos a esta.

Es potenciado por ritonavir que, al inhibir CYP3A4, aumenta más de 14 veces sus concentraciones; por el contrario, los inductores aumentarán

la eliminación de darunavir. Se desaconseja su asociación a lopinavir y saquinavir.

Las dosis recomendadas son 600/100 mg (darunavir/ritonavir) dos veces al día, si bien la de 800/100 una vez al día ha mostrado eficacia.

IV. Inhibidores de la entrada

El proceso de la entrada viral en la célula huésped consta de diferentes etapas que pueden ser objeto de bloqueo o inhibición, que se convierte en una nueva diana de acción. La fusión de membranas y la unión a los correceptores celulares son las fases de la entrada para las que se dispone de fármacos ya comercializados o en fase de investigación. Mencionaremos tan solo los que ya se están usando en la práctica clínica (v. [tabla 69-1](#)).

1. Inhibidores de la fusión

La **enfuvirtida (T-20)** es un péptido sintético que reproduce la secuencia de 36 aminoácidos de la región HR2 de la glucoproteína transmembrana gp41 del VIH. Al unirse de forma competitiva con la región HR1 del virus, evita que esta se una a la HR2 viral y, de esta forma, no aparece la estructura de seis hélices necesaria para que se fusionen las membranas celular y viral. Se emplea en combinación con otros antirretrovirales, con los que presenta una actividad aditiva o sinérgica. Mantiene actividad frente a cepas resistentes a las demás familias de fármacos.

Por su carácter peptídico, se administra por vía subcutánea, con una biodisponibilidad media del 84%. De V_d reducido, se une a proteínas plasmáticas en un 92%. Se cataboliza en sus correspondientes aminoácidos, que son reciclados en el organismo. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 3,8 h. El principal efecto adverso (90%) son reacciones en la zona de inyección (dolor, eritema, induración, nódulos, etc.), aunque solo el 11% precisa tratamiento sintomático y es causa de abandono en menos del 5%. Aunque infrecuentes (<1%), pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad (exantema, fiebre, hipotensión, escalofríos, etc.). Carece de interacciones farmacológicas relevantes.

El fracaso al tratamiento se atribuye a resistencias secundarias a mutaciones en los aminoácidos 36-45 de la gp41 del VIH.

La dosis recomendada es 90 mg (1 mL)/12 h por vía subcutánea; en niños, 2 mg/kg/12 h.

La **tifuvirtida (T-1249)** es un péptido de 39 aminoácidos sintetizado a partir de secuencias HR2 de los virus VIH-1, VIH-2 y SIV, por lo que tiene también acción sobre VIH-2. De mayor potencia que la enfuvirtida, permite su administración una vez al día. Las reacciones locales en la zona de inyección subcutánea siguen siendo el principal efecto adverso. No está disponible en España.

2. Antagonistas de los correceptores

En los mecanismos de entrada del virus en la célula, además de la envoltura viral (gp120, gp41) y el receptor CD4, intervienen otros correceptores o quimocinas celulares de las que CCR5 y CXCR4 son las principales. Los virus con tropismo por CCR5 se denominan cepas R5, cepas X4 si lo tienen por CXCR4, y cepas duales si por ambas.

En la actualidad existen fármacos que impiden la unión del VIH a estos receptores. Su diana, por tanto, es un receptor celular y no una proteína o enzima viral, por lo que probablemente sea más difícil generar resistencias. Este hecho, además, confiere una ventaja farmacodinámica, al no precisar la entrada en la célula.

En la infección por VIH pueden predominar cepas con uno u otro tropismo que es necesario determinar.

Los antagonistas de CCR5 son los más desarrollados, siendo el maraviroc el único comercializado. También existen antagonistas de CXCR4 en fase de desarrollo.

2.1. Maraviroc

Es un inhibidor selectivo del receptor CCR5, de estructura derivada de la imidazopiridina. No posee actividad frente a otros correceptores, canales iónicos ni enzimas humanas. Bloquea la unión entre la envoltura viral (gp120) y el CCR5, impidiendo que las cepas R5 se introduzcan en las células. No elimina los correceptores de la superficie celular ni provoca cambios intracelulares. Su acción es no competitiva, lentamente reversible y específica. Es activo frente a cepas multirresistentes a otras familias de antivirales.

Su absorción tras la ingesta oral, no modificada en presencia de alimentos, es variable. Tiene múltiples picos plasmáticos, con una biodisponibilidad del 33%, y alcanza el equilibrio estable tras 1 semana. Se une en un 76% a proteínas plasmáticas. Su V_d es de 194 L y alcanza concentraciones mayores en la vagina que el resto de antirretrovirales.

Se metaboliza a través de CYP3A4, originando metabolitos inactivos. Es sustrato de la glucoproteína P. La excreción es fundamentalmente por las heces (76%), y solo el 25% lo hace como fármaco inalterado. Por la orina se elimina un 8% también sin modificar. Su $t_{1/2}$ de eliminación es de 10,5 h.

Se han descrito resistencias de mecanismo desconocido. Se tolera muy bien. Los efectos adversos más frecuentes son astenia, cefalea, mareos, náuseas, rinitis y, sobre todo, hipotensión ortostática. También se han descrito exantemas, molestias musculares y algún caso de osteonecrosis. Puede alterar las cifras de transaminasas y amilasa.

No inhibe ni induce el CYP450, por lo que no afecta al metabolismo de otros fármacos. Sin embargo, es sustrato de dicho sistema enzimático, por lo que los fármacos inhibidores aumentarán su concentración y los inductores la disminuirán. La dosis más aceptada es de 300 mg/12 h por vía oral. En caso de asociarlo a inductores de CYP3A4 (efavirenz, nevirapina, rifampicina, etc.), se aumentará a 600 mg/12 h, y si se asocia a fármacos inhibidores, se disminuirá a 150 mg/12 h. En caso de insuficiencia hepática o renal leves, no se modifican las dosis.

2.2. Vicriviroc

Es un inhibidor potente de los virus R5, actualmente en fase de ensayos clínicos. Tiene alta biodisponibilidad oral y se une en un 84% a proteínas plasmáticas. Por su $t_{1/2}$ superior a 24 h, es administrado en una dosis única diaria. Se metaboliza esencialmente a través de CYP3A4 y en mucha menor medida por CYP3A5 y 2C9. No induce ni inhibe el CYP3A4 y, a diferencia del maraviroc, no es sustrato de la glucoproteína P; se elimina por vía hepática y renal.

Sus efectos adversos más frecuentes son: cefalea, dolor abdominal, náuseas y faringitis. Inicialmente se objetivó un incremento de neoplasias, lo que requiriere su cuidadosa monitorización en los subsiguientes ensayos. Su dosificación y posibles interacciones con otros antirretrovirales todavía no están bien establecidas.

V. Inhibidores de la integrasa

La doble cadena de ADN vírico, formado en el citoplasma celular por acción de la TI vírica, se transporta al núcleo, donde se integra en el genoma de la célula con la ayuda de la integrasa vírica, única proteína necesaria para esta integración (v. fig. 69-1). De entre los

fármacos capaces de inhibir esta fase viral, disponemos del raltegravir y otros se encuentran en fases avanzadas de ensayos clínicos.

El **raltegravir** es el primer fármaco de esta nueva familia de antirretrovirales. Inhibe de una forma muy selectiva la actividad catalítica de la integrasa del virus VIH, con lo que evita la inserción covalente o integración del genoma VIH en el genoma de la célula huésped. Los genomas del VIH que no se integran no pueden dirigir la producción de nuevas partículas virales infecciosas, con lo que se evita su propagación. Es activo frente a virus con tropismo tanto CCR5 como CXCR4. La mayoría de los virus resistentes a este fármaco presentan una mutación en posición 155, 148 o 143 de la integrasa junto con una o más adicionales (74, 92, 97, 138, 140, 151, 163 y 230). Presenta gran variabilidad farmacocinética interindividual e intraindividual. Se une en un 83% a proteínas plasmáticas. En el LCR alcanza un 5% de la concentración plasmática. Es glucuronizado por la UGT1A1 en metabolitos inactivos. Se excreta por las heces en un 5% (forma libre) y por la orina en un 32% (el 9% en forma libre). Su $t_{1/2}$ de eliminación en primera fase es de 1 h, seguida de una segunda fase de eliminación β de 9 h. Al ser metabolizado por la UGT1A1, son posibles interacciones con fármacos inductores (rifampicina, fenitoína, fenobarbital) o inhibidores (atazanavir) de esta enzima. Los inhibidores de la bomba de protones y otros medicamentos antiulcerosos aumentan las concentraciones del raltegravir, por lo que se desaconseja su uso. Se tolera muy bien, aunque se han descrito diarrea, náuseas, cefalea, fiebre, mareos, vértigos, distensión abdominal, exantemas, elevación de transaminasas y amilasa. Raramente aparece rabdomiólisis y miopatía con elevación de CPK, por lo que se recomienda precaución a la hora de administrarlo junto fibratos, estatinas, daptomicina, etc. Se recomienda una dosis de 400 mg cada 12 h con o sin alimentos. No es necesario ajustar dosis en presencia de insuficiencia renal o hepática.

El **elvitegravir** es un inhibidor de la integrasa. Su absorción oral aumenta tres veces en presencia de alimentos. La $t_{1/2}$ es de 3 h, que sube a 9 h en presencia de 100 mg de ritonavir. A diferencia del raltegravir, es sustrato del CYP3A4 y, en menor medida, se glucuroniza mediante UGT1A1 y UGT1A3. Sus metabolitos son inactivos. Se elimina en un 94% por las heces y en un 6% por la orina. Las concentraciones alcanzadas aumentan significativamente si se administra cada 24 h asociado a ritonavir. En la actualidad, en su desarrollo se contempla su asociación a un inhibidor del CYP3A4, el cobicistat, que carece de actividad antiviral. El producto, en vías de comercialización, combinará elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg + tenofovir 300 mg + emtricitabina 200 mg, para ser administrado en forma de comprimido único diario.

El **dolutegravir** inhibe poderosamente la integrasa con un perfil de resistencias diferente al raltegravir; se encuentra en vías de comercialización. Se metaboliza fundamentalmente por la UGT1A1 y en 10-15% por CYP3A. No induce ni inhibe los CYP o UGT. El atazanavir aumenta significativamente sus concentraciones y la etravirina las reduce de forma importante. El darunavir, el fosamprenavir, el tipranavir, el efavirenz y la rifabutina las reducen, pero de forma poco significativa. Asociado a rifampicina, obliga a administrarlo en dos dosis y debe separarse de la toma de antiácidos. Los escasos efectos indeseables observados son: aumento de transaminasas en pacientes coinfectados con VIH. No requiere potenciación y se administra en una sola dosis en pacientes no pretratados o en dos dosis en pacientes pretratados. Las dosis están por determinar, pero las más recomendadas son 25 o 50 mg diarios.

VI. Otros antirretrovirales

Con el creciente conocimiento del ciclo del VIH se han identificado nuevos sitios susceptibles de ser bloqueados en el diseño de nuevos agentes, con la consiguiente aparición de nuevos fármacos inhibidores, al menos *in vitro*,

de la replicación del virus. Es indudable que en el futuro la acción, probablemente combinada, de estos nuevos fármacos constituya la base terapéutica de la infección, pero todavía se dispone de pocos datos sobre muchos de ellos que en la actualidad se encuentran solo en fases muy tempranas de investigación clínica. De forma escueta se mencionan los que están en fase más avanzada y algunos de los más prometedores.

1. Inhibidores de la maduración

Actúan bloqueando la última etapa del ciclo viral. A partir del producto **bevirimat**, un derivado del ácido betulínico que actúa sobre la poliproteína precursora viral antes de ser escindida por la proteasa, se han obtenido varios compuestos de los que se espera que muestren una gran sinergia con los IP, impidiendo la formación de partículas virales maduras.

2. Inhibidores de la ribonucleótido reductasa

Su inhibición puede alterar la composición de los desoxinucleótidos que influyen en la síntesis del ADN provírico. En este sentido, ya existen datos sobre la utilidad clínica de la hidroxiurea asociada a otros fármacos, y han comenzado a estudiarse otros agentes, como el didox y el trimidox.

La **hidroxiurea** (hidroxicarbamida) es un citostático (v. cap. 59) que ha mostrado cierta eficacia en el tratamiento antirretroviral combinado con otros fármacos (nunca en monoterapia). Su acción beneficiosa se debe a diversos mecanismos. En primer lugar, bloquea la enzima celular ribonucleótido reductasa, provocando una disminución intracelular de desoxinucleótidos-TP, que favorece la acción de alguno de los análogos nucleósidos (especialmente de la ddl). Pero, además, bloquea la división celular durante la fase G1-S', estimula la apoptosis de las células infectadas por VIH y, por último, reduce

la hiperactivación inmune que presentan los linfocitos CD4 y CD8 como consecuencia de la infección por virus. Es así como ha surgido la llamada *Terapéutica Antiviral-Limitadora de la Activación (AV-HALT)*, dirigida a reducir no solo los niveles de ARN del VIH 1 (con ddl u otros), sino la hiperactivación crónica del sistema inmune (con hidroxiurea).

Se han ensayado diversas dosis de hidroxiurea en combinación con diversas dosis de agentes antirretrovirales. Debe tenerse precaución especial con la posible mielotoxicidad de la hidroxiurea, que puede limitar el incremento de CD4 o, incluso en algunos casos, provocar su descenso, por lo que no se recomendará en pacientes con CD4 muy bajos.

3. Agentes con acción de base inmunológica

La **interleucina 2** o aldesleucina se estudia en el capítulo 59 (apartado XI, 8.3). Al inducir la proliferación tanto de CD4 como de CD8 y NK, aumenta la actividad citolítica y favorece la secreción de diversas linfocinas «proinflamatorias» (IL-10, INF- γ , etc.), entre otras funciones. Su capacidad de expandir el pool periférico de linfocitos, facilitando la respuesta inmunocelular, motivó su valoración terapéutica en la infección por VIH.

Por su carácter proteico no puede ser administrada por vía oral. Ensayada inicialmente por vía intravenosa, actualmente se prefiere la administración subcutánea, que mantiene concentraciones elevadas con menos efectos secundarios, conservando el mismo nivel de eficacia. Administrada junto con TARGA, consigue un aumento significativamente superior de la repoblación celular. La respuesta es dependiente de la dosis, por lo que se han buscado dosis eficaces que compensen los posibles efectos adversos. Su semivida de eliminación es de 3 h aproximadamente. La dosis estándar admitida es de 7,5 millones de unidades cada 12 h, en ciclos de 5 días que se repiten cada 2 meses, con un mínimo de tres ciclos.

BIBLIOGRAFÍA

- Arvieux C, Tribut O. Amprenavir or fosamprenavir plus ritonavir in HIV infection. *Drugs* 2005;65:633-59.
- Azanza J, García Quetglas E, Sádaba B, Gomez-Giu A. Tenofovir: farmacología e interacciones. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(supl 8):2-6.
- Back D, Sekar V, Hoetelmans R. Darunavir: pharmacokinetics and drug interactions. *Antiviral Ther* 2008;13:1-13.
- Back D, Gatti G, Fletcher C, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS* 2002;16(Suppl 1):5-37.
- Bang L, Scott I. Emtricitabine: an antiretroviral agent for HIV infection. *Drugs* 2004;48:1300-6.
- Barry M, Mulcahy E, Merry C, Gibbons S, Back D. Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 1999;32:289-304.
- Bergensen BM. Cardiovascular risk in patients with HIV infection. Impact of antiretroviral therapy. *Drugs* 2006;66:1971-87.
- Bruno R, Regazzi MB, Ciappina, et al. Comparison of the plasma pharmacokinetics of lamivudine during twice and once daily administration in patients with HIV. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:595-700.
- Carr A, Cooper D. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423-30.
- Casado JL, Moreno S, Hertogs K, et al. Plasma drug levels, genotypic resistance and virological response to a nelfinavir plus saquinavir-containing regimen. *AIDS* 2002;16:47-52.
- Castagna A, Biswas P, Beretta, Lazzarin A. The appealing story of HIV entry inhibitors *Drugs* 2005;65:879-904.
- Cheer SM, Goa KL. Stavudine once daily. *Drugs* 2002;62:2667-74.
- Clerici M, Clivio A, Shearer GM. Resistance to HIV infection: the genes are only part of the solution. *Trends Microbiol* 1997;5:2-4.
- Croom KE, Keam SJ. Tipranavir. A ritonavir-boosted protease inhibitor. *Drugs* 2005;65:1669-77.
- Dando TM, Perry CM. Enfuvirtide. *Drugs* 2003;63:2755-66.
- Deeks E, Keating G. Etravirine. *Drugs* 2008;68:2357-72.
- DHHS guidelines, marzo 2012. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
- Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el VIH (actualización enero 2012). *Enf Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 315-24.
- EACS guidelines, version 6.1 noviembre 2012. Disponible en: www.europeanaidsclinicalsociety.org.
- Frampton JE, Croom KE. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate. Triple combination tablet. *Drugs* 2006;66:1501-12.
- Grinsztejn B, Nguyen B, Katlama C, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:1261-9.
- Guardiola JM, Soriano V, editors. Tratamiento de la infección por VIH-SIDA. Fármacos y combinaciones. 12.ª edición. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2012.
- Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the international AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2006;296:827-43.
- Heath KV, Montaner JS, Bondy G, et al. Emerging drug toxicities of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Curr Drug Targets* 2003;4:13-22.
- Hewitt R. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002;34:1137-42.

- Hurts M, Faulds D. Lopinavir. *Drugs*. 2000;60:1371-9.
- ICAP (International Center for AIDS Care and Treatment Programs). Updated 2006. Pediatric Antiretroviral Dosing in Resource-Limited Settings. Disponible en: <http://www.who.int/hiv>.
- Kearney BP, Flaherty JE, Shah J. Tenofovir disoproxil fumarate. Clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:595-612.
- Kewn S, Hoggard PG, Sales SD, et al. Development of enzymatic assays for quantification of intracellular lamivudine and carbovir triphosphate levels in peripheral blood mononuclear cells from human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:135-43.
- Lea AP, Faulds D. Stavudine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical potential in HIV infection. *Drugs* 1996;51:846-64.
- Lea AP, Faulds D. Ritonavir. *Drugs* 1996;52:541-6.
- Lemberg DA, Palasanthiran P, Goode M, Ziegler JB. Tolerabilities of antiretrovirals in paediatric HIV infection. *Drug Safety* 2002;25:973-91.
- Lori F, De Forni D, Katabira E, et al. VS411 Reduced Immune Activation and HIV-1 RNA Levels in 28 Days: Randomized Proof-of-Concept Study for AntiViral-HyperActivation Limiting Therapeutics. *PLoS One*. 2012;7(10):e47485.
- Marzolini C, Telenti A, Decosted LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001;15:71-5.
- Moreno S, Hernandez B, Dronda F. Didanosine enteric-coated capsule. Current role in patients with HIV-1 infection. *Drugs* 2007;67:1441-62.
- Moyle GJ, Back D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. *HIV Med* 2001;2:105-13.
- Oldfield V, Plosker GL. Lopinavir/Ritonavir. A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2006;66:1275-99.
- Orman J, Perry C. Tipranavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2008;68:1435-63.
- Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
- Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001;344:984-96.
- Plosker GL, Scott LJ. Saquinavir. A review of its use in boosted regimens for treating HIV infection. *Drugs* 2003;63:1299-324.
- Qian K, Bori ID, Chen CH, Huang L, Lee KH. Anti-AIDS agents 90. novel C-28 modified bevirimat analogues as potent HIV maturation inhibitors. *J Med Chem* 2012;55:8128-36.
- Rainey PM. HIV drug interaction: the good, the bad and the other. *Ther Drug Monit* 2002;24:26-31.
- Reeves JD, Piefer AJ. Emerging drug targets for antiretroviral therapy. *Drugs* 2005;65:1747-66.
- Sabbatani S, Cesari R. Cost assessment of antiretroviral drugs used in the treatment of patients with HIV infection. Focus on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Clin Drug Invest* 2002;22:253-62.
- Sanford M. . Rilpivirine. *Drugs*. 2012;72:525-41.
- Soriano V, Poveda E. Maraviroc: farmacocinética, interacciones y mecanismo de acción. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(supl. 11):12-6.
- Swainston T, Scott LJ. Atazanavir. A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2005;65:2309-36.
- Tambussi G, Ghezzi S, Onza S, et al. Efficacy of low-dose intermittent subcutaneous interleukin-2 (IL-2) in antiviral drug-experienced human immunodeficiency virus-infected persons with detectable viral load: a controlled study of 3 IL-2 regimens with antiviral drug therapy. *J Infect Dis* 2001;183:1467-84.
- Torre D, Tambini R. Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV-1 infection: a meta-analysis study. *HIV Clin Trials* 2002;3:1-8.
- Tozzi V, Zaccarelli M, Bonfigli S, et al. Drug-class-wide resistance to antiretrovirals in HIV-infected patients therapy: prevalence, risk factors and virological outcome. *Antiviral Ther* 2006;11:553-60.
- Wainberg MA, Turner D. Resistance issues with new nucleoside/nucleotide backbone options. *JAIDS* 2004;37(Suppl 1):36-43.
- Wilkin A, Feinberg J. New targets in antiretroviral therapy 2006. *Curr Opin HIV AIDS* 2006;1:437-41.
- <http://www.hivpharmacology.com/>.

Fármacos antiparasitarios: protozoos, helmintos y ectoparásitos

M.D. Galán y J. Flórez

Las enfermedades parasitarias continúan siendo un problema sanitario en todo el mundo. En los países poco desarrollados, lo son porque constituyen grandes focos de infección y de diseminación a otras naciones; en los países desarrollados, porque, junto con el declive de ciertas parasitosis (p. ej., la malaria), aumentan con más fuerza otras relacionadas con una mayor permisividad sexual. Además, el incremento del movimiento turístico e inmigratorio acelera el intercambio y aumenta la probabilidad de contagio. Por ello, la terapia antiparasitaria, que en épocas precedentes formaba parte casi exclusiva de la denominada medicina tropical, se utiliza con mayor frecuencia y debe ser mejor conocida y valorada. En la primera parte del presente capítulo se describen los fármacos antiparasitarios (apartados I y II), dedicada a las enfermedades producidas por protozoos, y la segunda (apartados III y IV) a las producidas por helmintos. Pero pocos de los fármacos descritos están comercializados en España, si bien pueden ser solicitados a la sección de «medicamentos extranjeros» de la Dirección General de Sanidad.

I. Protozoos

Las cuatro clases de protozoos tienen agentes patógenos para la especie humana; en la [tabla 70-1](#) se indican los principales protozoos patógenos. La clase *Sarcodina* provoca la enfermedad amebiana, la *Mastigophora* (flagelados) causa giardiasis (lamblisis), leishmaniasis, dientamebiasis, tricomoniasis y tripanosomiasis; la *Ciliophora* (ciliados) produce balantidiasis, y los *Sporozoa* originan malaria, toxoplasmosis, neumocistosis y coccidiosis (isopsporiasis y criptosporidiasis).

A. Amebiasis

1. Clasificación y selección de amebicidas

En función de los sitios de localización de las amebas, los amebicidas se clasifican en:

Amebicidas en la luz intestinal o de contacto: el **yodoquinol** (diyodohidroxiquinoleína), el **diloxánido** y el antibiótico **paromomicina**.

Amebicidas tisulares: la **emetina** y su análogo **deshidroemetina**, y la **cloroquina**.

Amebicidas intestinales y tisulares: el **metronidazol**. Otros nitroimidazoles de semivida más prolongada son: **tinidazol**, **ornidazol** y **secnidazol**.

La selección de amebicidas se realiza basándose en los siguientes criterios ([tabla 70-2](#)):

- La *amebiasis crónica*, no disintérica y asintomática, propia del portador de quistes, responde a un amebicida de la luz intestinal. El diloxánido es el fármaco de elección, aunque su uso se encuentra aún restringido; el yodoquinol es recomendado siempre que se guarden estrictamente las indicaciones de dosis; puede ser útil la paromomicina.
- En la *amebiasis intestinal*, el parásito se encuentra en la luz, en la superficie de la mucosa y en el interior de la pared intestinal; por ello es de elección el metronidazol, que penetra en la pared, seguido del yodoquinol. Si la enfermedad es grave, el metronidazol puede ser sustituido por la emetina o la deshidroemetina, junto con el yodoquinol. Las tetraciclinas no son amebicidas, pero, al modificar la *microbiota* (flora) necesaria para la supervivencia de las amebas, resultan útiles en las amebiasis intestinales.
- Los *abscesos hepáticos* se tratan con metronidazol, siendo conveniente administrar también un amebicida de la luz (yodoquinol o diloxánido) para eliminar la fuente primaria. Si es necesario, se sustituye el metronidazol por emetina o deshidroemetina, o por cloroquina.

2. 8-hidroxiquinolinas

El **yodoquinol** o diyodohidroxiquina es un derivado de las 8-hidroxiquinolinas ([fig. 70-1](#)), activo exclusivamente sobre amebas localizadas en la luz intestinal. Actúa también sobre *Dientamoeba fragilis* y *Balantidium coli*.

Se absorbe en escasa cantidad, aunque a dosis altas lo hace en grado suficiente como para provocar efectos tóxicos. Menos del 10% de una dosis oral se recoge en la orina, en forma metabolizada.

Las reacciones adversas pueden manifestarse en forma de náuseas, molestias abdominales, prurito anal, erupción dérmica y tumefacción del tiroides; puede originar reacciones alérgicas en pacientes sensibles al yodo. La reacción más grave es la neuropatía mieloóptica subaguda, que aparece cuando se administran dosis superiores a las recomendadas en el tratamiento de la amebiasis. La dosificación se indica en la [tabla 70-2](#). Si hace falta un nuevo tratamiento, hay que dejar transcurrir un intervalo de 2-3 semanas.

3. Diloxánido-furoato

Es un derivado de la serie de dicloroacetamidas (v. [fig. 70-1](#)); el éster furoato es más activo que el compuesto original, probablemente porque alcanza concentraciones mayores en el intestino. Es útil en los portadores asintomáticos o en las amebiasis intestinales ligeras, pero no lo es en las amebiasis intestinales de mayor entidad, en las que están pasando merozoítos, ni en la disentería aguda, en la que

Tabla 70-1 Principales protozoos patógenos en la especie humana

Clase	Género	Especie
Sarcodina	<i>Entamoeba</i>	<i>histolytica</i>
	<i>Naegleria</i>	<i>fowleri</i>
	<i>Acanthamoeba</i>	<i>culbertsoni</i>
		<i>castellani</i>
		<i>astronyxis</i>
		<i>poliphaga</i>
Mastigophora (flagelados)	<i>Leishmania</i>	<i>donovani</i>
		<i>tropica</i>
		<i>braziliensis</i>
		<i>mexicana</i>
	<i>Dientamoeba</i>	<i>fragilis</i>
	<i>Trypanosoma</i>	<i>gambiense</i>
		<i>rhodesiense</i>
Ciliophora (ciliados)		<i>cruzi</i>
	<i>Giardia</i>	<i>lamblia</i>
	<i>Trichomonas</i>	<i>vaginalis</i>
Sporozoa	<i>Balantidium</i>	<i>coli</i>
	<i>Plasmodium</i>	<i>vivax</i>
		<i>malariae</i>
		<i>falciparum</i>
		<i>ovale</i>
	<i>Toxoplasma</i>	<i>gondii</i>
	<i>Pneumocystis</i>	<i>carinii</i>
	<i>Isospora</i>	<i>hominis</i>
		<i>belli</i>
	<i>Cryptosporidium</i>	

se debe emplear metronidazol o yodoquinol, ni en las amebiasis extraintestinales.

Se absorbe con rapidez en el tubo intestinal. El éster sufre hidrólisis en el propio intestino. El $t_{\text{máx}}$ es de 1 h y la $t_{1/2}$ de unas 6 h; se metaboliza en su mayor parte como glucurónido, que se elimina por la orina.

Puede producir molestias gastrointestinales, desde flatulencia hasta náuseas y vómitos, y, en algunos casos, prurito y urticaria.

La dosis en adultos es de 500 mg, tres veces al día durante 10 días, y en niños, 20 mg/kg/día. Puede repetirse el tratamiento si no ha sido eficaz en una primera serie.

4. Metronidazol

Es un derivado de la serie de nitroimidazoles que posee un amplio espectro de acción, no solo como antiparasitario, sino como antimicrobiano (v. fig. 70-1).

4.1. Actividad antiinfecciosa

- Protozoos.** Es amebicida frente a *Entamoeba histolytica* tanto intestinal como extraintestinal; pero, como se absorbe con rapidez en el intestino, en caso de amebiasis tisular debe emplearse otro amebicida de la luz intestinal para conseguir la erradicación completa. Es también fármaco de elección frente a *Trichomonas vaginalis*, tanto en mujeres como en hombres, ya que resulta activo en el semen, la orina y en otros focos, como próstata, vesículas seminales, epidídimo y vagina. Es útil también frente a *Giardia lamblia*, sustituyendo en muchos casos a la quinacrina, y se está ensayando en las balantidiasis.
- Bacterias.** Destaca su actividad frente a anaerobios: especies *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium* (incluido *C. difficile*), *Peptococcus* y *Peptostreptococcus* y *Helicobacter* (*H. pylori*); es parcialmente activo frente a *Actinomyces*, y activo frente a *Campylobacter fetus* y *Gardnerella vaginalis*.

4.2. Mecanismo de acción

El metronidazol es un profármaco que se activa en el interior de células sensibles, reduciendo su grupo nitro por la enzima ferredoxina del parásito, formando un compuesto activo que interfiere en el transporte de electrones y modifica la estructura helicoidal del ADN, con rotura de sus hebras y pérdida de función. Este mecanismo de acción explica la selectividad del metronidazol por los microorganismos que crecen en condiciones anaerobias.

4.3. Características farmacocinéticas

Por vía oral se absorbe muy bien, con un $t_{\text{máx}}$ de 1-2 h; las concentraciones plasmáticas que se alcanzan son proporcionales a las dosis. Por vía rectal, la absorción es más variable (50-70%). Por vía intravenosa, los niveles son también proporcionales a las dosis. Se distribuye por todo el organismo, alcanzándose concentraciones bactericidas en las secreciones, líquido seminal, saliva, líquido de empiema, absceso hepático, tejidos pélvicos (p. ej., miometrio), hueso y bilis. Atraviesa bien la barrera hematoencefálica (BHE), incluidos los abscesos cerebrales, la placentaria y se encuentra en la leche. Se elimina en un 80% por metabolismo, siendo activos algunos de sus metabolitos; la $t_{1/2}$ normal es de 8 h, pero en pacientes con insuficiencia hepática aumenta, por lo que es necesario reducir la dosis. Como los metabolitos activos se eliminan por la orina, también puede ser necesario reducir la dosis en caso de insuficiencia renal.

4.4. Reacciones adversas

En general no revisten gravedad y su incidencia es baja, pero son muy variadas. Las más frecuentes son de carácter digestivo: náuseas, sabor metálico desagradable, anorexia, molestias abdominales, diarrea, sequedad de boca; más raramente pueden aparecer cefalea, tendencia al vómito, erupciones dérmicas, quemazón uretral o vaginal, glositis o estomatitis, mareos y tromboflebitis tras inyección intravenosa. Las reacciones más graves son de carácter neurológico: parestesias y cosquilleos en alguna extremidad, incoordinación, ataxia y convulsiones; si aparecen, debe suspenderse la administración.

En ocasiones puede producir neutropenia y reducir las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y colesterol. Aunque el producto o sus metabolitos son mutágenos *in vitro* y carcinógenos en algunas especies, no se ha demostrado teratogenia ni carcinogénesis en la especie humana. Se recomienda, sin embargo, no administrarlo durante el primer trimestre del embarazo.

Interacciones. Inhibe el metabolismo de los anticoagulantes orales. Produce reacción del tipo disulfiram si se consume

Tabla 70-2 Pautas y dosificación del tratamiento de las amebiasis

Forma clínica	Antiamebiásico	Adultos	Niños
1. Asintomática			
De elección	Yodoquinol	650 mg, 3/día, 20 días	30-40 mg/kg/día en tres dosis, 20 días
Alternativas	Diloxánido	500 mg, 3/día, 10 días	20 mg/kg/día en tres dosis, 10 días
	Paromomicina	25-30 mg/kg/día en tres dosis, 7 días	25-30 mg/kg/día en tres dosis, 7 días
2. Intestinal, ligera o moderada			
De elección	Metronidazol	750 mg, 3/día, 10 días	35-50 mg/kg/día en tres dosis, 10 días
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
Alternativa	Paromomicina	Como en 1	Como en 1
3. Intestinal, grave			
De elección	Metronidazol	Como en 2	Como en 2
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
Alternativas	Deshidroemetina	1-1,5 mg/kg/día, i.m. (máximo, 90 mg/día) hasta 5 días	1-1,5 mg/kg/día, i.m. (máximo, 90 mg/día) en dos dosis, hasta 5 días
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
	O emetina	1 mg/kg/día, i.m. (máximo, 60 mg/día) hasta 5 días	1 mg/kg/día, i.m. (máximo, 60 mg/día) en 2 dosis, hasta 5 días
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
4. Abscesos hepáticos			
De elección	Metronidazol	Como en 2	Como en 2
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1
Alternativas	Deshidroemetina	Como en 3	Como en 3
	Seguida de:		
	Cloroquina	600 mg/día, 2 días, seguidos de 300 mg/día, 2-3 semanas	10 mg/kg/día (máximo, 300 mg/día), 2-3 semanas
		Como en 1	
	Más yodoquinol	Como en 3	Como en 1
	O emetina		Como en 3
	Seguida de:		
	Cloroquina	Como antes	Como antes
	Más yodoquinol	Como en 1	Como en 1

alcohol (v. cap. 33). El metabolismo del metronidazol es incrementado por los inductores del sistema hepático de oxidasas y es inhibido por la cimetidina.

4.5. Aplicaciones terapéuticas

- a) Protozoos:
- i) Amebiasis: la dosis de adulto es de 750 mg por vía oral, tres veces al día durante 5-10 días; en los niños, 35-50 mg/kg/día en tres tomas (v. tabla 70-2).

ii) Giardiasis: en adultos, 250-500 mg por vía oral, tres veces al día durante 5-7 días, o 2 g/día en una sola dosis durante 3 días; en niños, 5 mg/kg/día en tres tomas.

- iii) Tricomoniasis: la dosis ha de ser individualizada para asegurar un buen cumplimiento y minimizar la reinfección. Tanto en mujeres como en varones puede hacerse tratamiento de un día: 2 g en una sola dosis (si es tolerada) por vía oral o en dos dosis de 1 g; pueden preferirse tratamientos de 7 días: 250 mg, tres veces al día.
- iv) Balantidiasis: 750 mg, tres veces al día, durante 5-10 días en adultos, y 35-50 mg/kg/día en niños.
- b) Bacterias: las infecciones bacterianas por anaerobios que mejor responden al metronidazol son las abdominales y pélvicas, abscesos cerebrales, osteomielitis, artritis sépticas y endocarditis; en cambio, es menos eficaz en las infecciones anaerobias del sistema respiratorio inferior (absceso pulmonar y neumonía por aspiración), quizá porque haya también aerobios: en muchos focos puede haber infecciones mixtas de aerobios y anaerobios. Es de elección en la endocarditis por Bacteroides

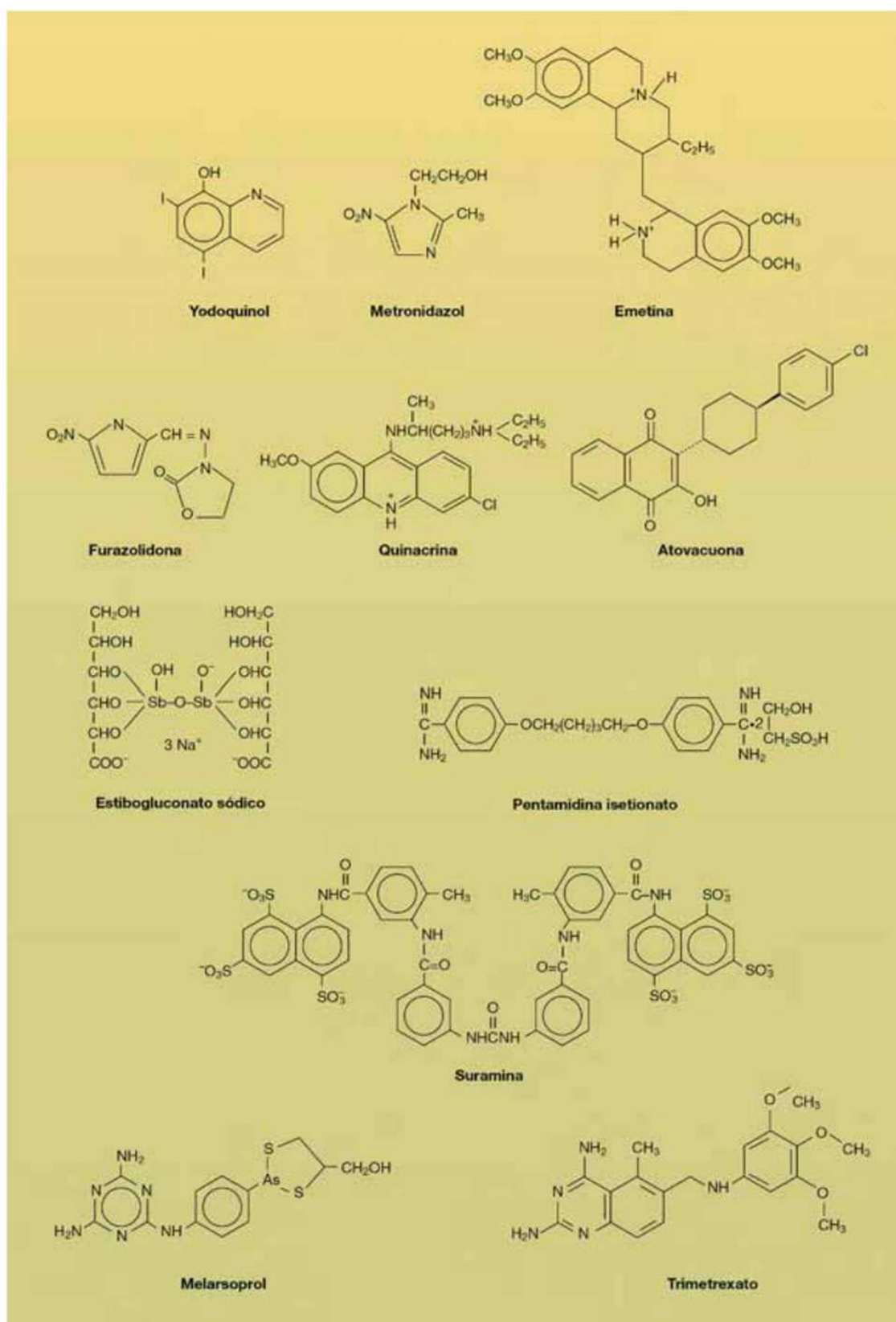


Figura 70-1 Estructura de los fármacos antiprotozoarios.

resistentes a penicilina. Se emplea también en la profilaxis quirúrgica de pacientes sometidos a cirugía electiva de colon y ginecológica. En las infecciones bacterianas por anaerobios se recomienda inicialmente la vía intravenosa si su gravedad lo justifica; la infusión ha de ser lenta. En los adultos se administra una dosis de saturación de 15 mg/kg inyectada en 1 h seguida de dosis de mantenimiento de 7,5 mg/kg inyectada en 1 h, cada 6-8 h (máximo, 4 g/día). La duración completa del tratamiento suele ser de 7-14 días, aunque, en casos de infección ósea, articular o endocránea, puede ser superior. Por vía oral, la dosis en las infecciones por anaerobios es de 7,5 mg/kg cada 6 h.

- i) *Vaginosis bacteriana*: 500 mg por vía oral, dos veces al día durante 7 días.
- ii) *Colitis pseudomembranosa* por *C. difficile*: 500 mg por vía oral, tres veces al día durante 7-15 días, o 250 mg cuatro veces al día durante 10 días, pero es preferible la vancomicina (v. cap. 64).
- iii) Erradicación de *H. pylori* en la úlcera péptica (v. cap. 44).

4.6. Otros nitroimidazoles

Comprenden el tinidazol, el nimorazol, el ornidazol y el secnidazol, que, al poseer semividas más prolongadas, pueden ser más cómodos de utilizar a gran escala. El benznidazol es el medicamento de primera línea para tratar la *enfermedad de Chagas*.

Tinidazol. Para adultos, 2 g al día en una sola toma posprandial durante 2 días; para los niños, 50-60 mg/kg/día durante 2 a 3 días.

Nimorazol. En adultos, 2 g diarios distribuidos en varias tomas, durante 5 a 10 días; y en niños, 25 mg/kg/día durante el mismo tiempo.

Ornidazol. 500 mg en los adultos dos veces al día; entre 7 y 12 años, $\frac{3}{4}$ de pastilla dos veces al día, entre 1 y 6 años, $\frac{1}{2}$ pastilla dos veces al día, y en menores de 1 año, $\frac{1}{4}$ de pastilla dos veces al día. En todos los casos la duración del tratamiento es de 5-10 días. En ampollas para uso intravenoso, la concentración es de 1.000 mg por 6 mL.

Secnidazol. Es dos veces más activo que el metronidazol. Se administra una dosis total de 2 g en los adultos y 30 mg/kg para los niños en dosis única. Además de la buena acción tisular, es efectivo en el 56% de portadores de quistes, lo cual indica que también tiene acción luminal.

5. Paromomicina

Es un antibiótico aminoglucósido con actividad frente a *E. histolytica* en la luz intestinal, así como en infecciones por Cestodes. Al igual que los demás aminoglucósidos, se absorbe pobremente en el tubo intestinal, si bien en caso de inflamación o ulceración puede hacerlo y producir la característica toxicidad sistémica del grupo. Por vía oral puede provocar molestias gastrointestinales de diverso tipo y, en ocasiones, erupciones, cefalea, vértigo, vómitos y nefropatía.

Es el fármaco de elección para tratar la colonización intestinal de *E. histolytica* en dosis de 25-35 mg/kg/día. Se emplea como alternativa del yodoquinol en la amebiasis asintomática o como alternativa del metronidazol en la amebiasis intestinal moderada, en las dosis indicadas en la *tabla 70-2*. Puede repetirse después de un intervalo de 2 semanas.

6. Emetina y deshidroemetina

Son sales de un alcaloide de ipecacuana con actividad amebicida frente a trofozoítos de *E. histolytica*, pero no frente a quistes; por ello son eficaces en las formas tisulares de amebiasis y en las amebiasis intestinales graves. Sin embargo, han sido sustituidas en gran parte por el metronidazol, ya que es igualmente eficaz y más seguro (v. fig. 70-1).

Inhiben el alargamiento de cadenas de oligopéptidos y la síntesis de proteínas en células eucariotas. Se administran por vía intramuscular o subcutánea, pero no por vía intravenosa, debido a su toxicidad. Se concentran en el hígado, riñón, bazo y pulmón. Sus reacciones adversas son frecuentes; las más graves son las cardiovasculares: dolor precordial, disnea, taquicardia, hipotensión, ritmo de galope, cambios electrocardiográficos, dilatación cardíaca con insuficiencia cardíaca y muerte; la deshidroemetina es ligeramente menos cardiotoxica. Pueden producir náuseas, vómitos y diarrea, cefaleas, debilidad muscular, rigidez, dolor en el sitio de inyección y reacciones urticariales.

La dosificación está señalada en la *tabla 70-2*.

B. Balantidiasis

Está producida por *Balantidium coli*, que infecta el íleon terminal y el ciego. La incidencia es escasa y suele cursar de modo asintomático; a veces aparecen diarrea y dolor abdominal. En los casos graves, el cuadro es de curso disintérico. El tratamiento se realiza con tetraciclina (v. cap. 64) y, como alternativas, el yodoquinol y el metronidazol. La dosificación de tetraciclina es de 500 mg/6 h durante 10 días; la del metronidazol, 750 mg/8 h durante 7 días, y la de yodoquinol, 650 mg/8 h durante 20 días.

C. Coccidiosis

1. Criptosporidiasis

Cryptosporidium produce generalmente un cuadro benigno en niños con diarrea de 2-4 semanas de duración y un cuadro gripal en pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, en los inmunodeprimidos (sobre todo, en pacientes con sida), la diarrea puede ser crónica y grave, de carácter colérico, con debilidad, fiebre, anorexia y dolores cólicos.

En las criptosporidiasis intestinales de los niños se recomienda la *nitazoxanida*, que también es útil en las giardiasis. En los inmunodeprimidos se utiliza también la *espiramicina* en combinación con la *azitromicina*; el control de la diarrea incoercible puede responder sintomáticamente al *octreótido* (v. cap. 43, apartado V, D, 2).

La *nitazoxanida* [N-(nitrotiazolil)salicilamida] muestra amplio espectro de actividad frente a diversos parásitos intestinales, tanto protozoos (criptosporidiasis, giardiasis, amebiasis, blastocitos, ciclosporas, isosporas) como helmintos (*Trichuris*, *Ascaris* y *Enterobius*). Altera el metabolismo anaerobio de los parásitos por afectar mecanismos de transferencia de electrones.

Se absorbe por vía oral, pero se hidroliza rápidamente y se convierte en su metabolito activo, la *tizoxanida*, que posteriormente se glucuroniza. Se une a proteínas plasmáticas en más del 99% y se elimina por la orina y la bilis, tanto en forma activa como en forma de glucurónido.

La dosis en niños de 1 a 4 años es de 100 mg cada 12 h durante 3 días; en niños de 4 a 11 años, 200 mg cada 12 h durante 3 días. En adultos se recomienda 500 mg cada 12 h. Puede producir ligero dolor abdominal, diarrea y vómitos, y cefalea. La orina presenta color verdoso.

2. Isosporiasis

Isospora belli produce una infección febril subaguda con cefalea, anorexia, diarrea y molestias gastrointestinales, que suele resolverse sin tratamiento específico en 1-4 semanas. Si la infección es persistente, se ensaya la *furazolidona* o el *cotrimoxazol* (combinación de sulfametoxazol con trimetoprima; v. cap. 65).

D. Dientamebiasis

Está provocada por *Dientamoeba fragilis*. Puede producir un cuadro crónico de intensidad moderada, con diarreas persistentes. La identificación del trofozoos es difícil a menos que las heces se examinen de inmediato o sean preservadas de modo adecuado para su ulterior análisis. Son eficaces la tetraciclina y el yodoquinol.

En casos sintomáticos, es de elección el yodoquinol, eficaz en el 83% de los adultos, pero puede ser necesaria la repetición del tratamiento o el recurso a la tetraciclina. En niños se utiliza el metronidazol y la eritromicina.

E. Giardiasis

Producida por *Giardia lamblia*, es el flagelado más común del tracto gastrointestinal; se transmite por contacto con agua o superficies contaminadas. Produce por sí misma abundante patología intestinal, a la que se suma, a menudo, intolerancia a la lactosa.

Son de elección la **quinacrina (atebrina)** y, si no es tolerada por producir náuseas y vómitos, el **metronidazol** (v. dosis en el apartado I, A, 4.5, a). Puede emplearse también el **tinidazol**, cuya larga semivida permite administrar dosis únicas de 1,5-2 g/día. En los niños ha mostrado también clara eficacia la **furazolidona** en tratamientos de 7-10 días. En los casos más rebeldes es posible asociar quinacrina y metronidazol.

1. Quinacrina (atebrina)

Es un derivado acridínico (v. fig. 70-1). Su uso actual queda restringido al tratamiento de las giardiasis, sobre todo en adultos, ya que los niños la toleran mal. Se intercala en las hebras de ADN.

Se absorbe bien por vía oral, se distribuye por todos los tejidos y se elimina lentamente, por lo que se acumula con facilidad. Es excretada en la orina, donde persiste aún 2 meses después de haber suspendido el tratamiento.

Produce con frecuencia náuseas y vómitos. En administración prolongada tiñe la piel de amarillo, color que también aparece en la orina. Puede producir mareos y cefaleas.

A dosis altas ha llegado a generar psicosis. Está contraindicada en pacientes con psoriasis porque la exacerba, y no se debe administrar a mujeres embarazadas por el riesgo de provocar teratogenia. Puede provocar también anemia aplásica, dermatitis exfoliativa, liquen plano atípico, necrosis hepática y efectos oculares similares a los de la cloroquina. La dosis es de 100 mg, tres veces al día después de las comidas durante 7 días.

2. Furazolidona

Pertenece al grupo de los nitrofuranos (v. cap. 65). Su espectro abarca *G. lamblia* y bacterias entéricas grampositivas y gramnegativas: estafilococos, enterococos, *Salmonella*, *Shigella* y *E. coli*. Por ello se emplea en las giardiasis (sobre todo en niños que toleran peor el metronidazol o la quinacrina) y en las infecciones por *E. coli* (diarreas del viajero).

Suele tolerarse bien; en ocasiones produce náuseas y vómitos, erupción morbidiforme con prurito, anemia hemolítica en personas con déficit de G-6-PD y agranulocitosis. Es inhibidora de la monoaminoxidasa (MAO), por lo que puede originar reacciones propias de estos compuestos, y provoca también reacciones de tipo disulfiram si hay alcohol.

La dosis para adultos en las giardiasis y enteritis bacterianas es de 100 mg, cuatro veces al día durante 7 días, y para niños, 5 mg/kg/día en cuatro dosis.

F. Leishmaniasis

1. Características principales

Es una enfermedad con diversas formas según la especie de *Leishmania* responsable y los órganos afectados: visceral o kala-azar (*L. donovani*), mucocutánea (*L. braziliensis*) y cutánea (*L. tropica*, *braziliensis*, *mexicana*). Algunas de estas formas evolucionan gravemente si no son tratadas y pueden ser fatales. La eficacia de la terapia farmacológica dista de ser completa.

La enfermedad, preferentemente tropical y subtropical, es transmitida por picaduras de insectos hembras *Phlebotomus* a partir de reservorios en

roedores y pequeños mamíferos. El parásito se encuentra en dos formas: extracelular, flagelado o promastigoto libre, que vive en el tubo digestivo y la saliva del insecto, e intracelular o amastigote, que se halla en células del sistema reticuloendotelial y en los fagolisosomas de los macrófagos del mamífero que lo aloja.

Los fármacos utilizados son:

- Compuestos de antimonio pentavalente: **estibogluconato sódico** y **antimoniato de meglumina**.
- Diamidinas: **pentamidina** e **hidroxistilbamidina**; son alternativas en caso de que fallen las anteriores.
- Miltefosina**.
- Otros: **anfotericina B**, **rifampicina**, **cotrimoxazol**, **paromomicina**, **metronidazol** e **interferón γ** , son fármacos alternativos que se describen en otros capítulos o apartados.

2. Antimoniales pentavalentes

Son el **estibogluconato sódico** y el **antimoniato de meglumina** (v. fig. 70-1). El **estibogluconato** es de elección en la leishmaniasis visceral (kala-azar) y en las formas cutáneas y mucocutáneas de las leishmaniasis mediterránea, india, china y brasileña; la forma de África oriental es bastante resistente. El **antimoniato de meglumina** es el fármaco de elección en las infecciones cutáneas y mucocutáneas, pero resulta menos eficaz en las viscerales. Posiblemente, su acción en las formas intracelulares se deba a la conversión previa en antimonial trivalente, ya que no son eficaces *in vitro*, mientras que pueden actuar directamente en las variantes flageladas.

Los antimoniales reaccionan ávidamente con grupos SH, por lo que se piensa que su acción letal se debe a la inhibición de enzimas. Interfieren el sistema redox tripanotrión, induciendo un rápido escape de tripanotrión y glutatión de las células, lo que reduce el potencial de reducción por parte de los tioles. No se absorben en el tubo digestivo. Se eliminan con rapidez por el riñón, en su mayor parte de forma activa.

A pesar de ser menos tóxicos que los antimoniales trivalentes, continúan produciendo reacciones graves. Destacan la toxicidad cardiovascular, con anomalías en el ECG y bradicardia, vasodilatación y shock, y los trastornos renales y hepáticos. Reacciones más leves son náuseas, vómitos, erupciones, cefalea, disnea, dolor abdominal, y dolores articulares y musculares.

El **estibogluconato sódico** se emplea en las leishmaniasis en dosis de 10 mg/kg/día, por vía intramuscular o intravenosa, durante 6-10 días; para la forma cutánea puede repetirse el tratamiento. En las formas viscerales puede incrementarse a 15-20 mg/kg/día durante 20-30 días. El **antimoniato de meglumina** se administra por vía intramuscular, 60 mg/kg/día durante 10-12 días; se debe descansar 15 días entre dos series.

3. Pentamidina

3.1. Actividad antiparasitaria

Es una diamidina (v. fig. 70-1) de espectro relativamente amplio, eficaz frente a varias infecciones por protozoos: leishmaniasis, tripanosomiasis y neumocistosis. En las leishmaniasis se usa en las formas viscerales (p. ej., kala-azar del Sudán) si los antimoniales fracasan. En las tripanosomiasis, la pentamidina es de elección en la fase temprana de enfermedad del sueño causada por *T. gambiense*, cuando todavía no hay afectación del SNC; en la causada por *T. rhodesiense* es de segunda elección, cuando ha fallado la suramina (v. más adelante); no es eficaz en la producida por *T. cruzi* (forma sudamericana y enfermedad de Chagas). Finalmente, en las neumonías por *Pneumocystis carinii* es una buena alternativa si falla el cotrimoxazol. Se combina e interactúa con el ADN, inhibiendo la replicación del quinetoplasto del protozoo.

3.2. Características farmacocinéticas

Como se absorbe mal por vía oral, se administra por vía intravenosa o intramuscular o, si se trata de una infección neumónica (relativamente frecuente en el sida), por inhalación. Es rápidamente aclarada del plasma por su afinidad por las proteínas tisulares, presentando un V_d de 3,3 L/kg; se acumula en el hígado, riñón, glándulas suprarrenales y bazo; sin embargo, el paso al tejido pulmonar es más lento y errático, por lo que es más asequible por vía inhalatoria. Cuando se dan cursos repetidos de dosis, las concentraciones tisulares se incrementan con más rapidez y la $t_{1/2}$ de eliminación aumenta desde 6-9 h tras la primera dosis hasta 50 h o más después de varias dosis. La acumulación en los tejidos es prolongada y puede ser la causa de su valor terapéutico en las tripanosomiasis; terminado el tratamiento, se prolonga durante muchos días la excreción por la orina. En 24 h solo se elimina por la orina el 2% del fármaco sin modificar.

3.3. Reacciones adversas

Las más frecuentes son: hipotensión, hipoglucemia por activación de las células β del páncreas, que puede ir seguida de diabetes mellitus, vómitos, discrasias sanguíneas, lesión renal, alteraciones gastrointestinales y dolor en el sitio de inyección. Más raras son el shock, la hipocalcemia, la lesión hepática, las erupciones y la cardiotoxicidad en forma de alteraciones del intervalo QT, bradicardia y *torsades de pointes*. Muy infrecuentes son las reacciones de tipo Herxheimer, la pancreatitis aguda y la hiperpotasemia. La inhalación de pentamidina puede provocar irritación bronquial, tos y broncoespasmo.

3.4. Aplicaciones terapéuticas

En las *leishmaniasis* viscerales (kala-azar), 4 mg/kg/día, tres veces a la semana durante 5-25 semanas según la gravedad. En la cutánea, 4 mg/kg a la semana o cada 2 semanas hasta completar cinco dosis.

En la *tripanosomiasis gambiense*, 4 mg/kg/día durante 10 días, y en la *rhodesiense*, 4 mg/kg en dosis única cada 3-6 meses, con las limitaciones señaladas en el apartado I, F, 3.1.

En la neumonía por *P. carinii*, 4 mg/kg en infusión intravenosa lenta o por vía intramuscular durante 14-21 días; la mejoría se aprecia al cabo de 5-7 días. Por vía inhalatoria puede presentar ventajas, particularmente en pacientes con sida: 600 mg disueltos en 6 mL de solución salina, en nebulizaciones diarias de 20 min durante 21 días. Con fines profilácticos se recomienda en estos enfermos una nebulización al mes de 300 mg.

4. Hidroxistilbamidina

Es una diamidina de segunda elección en el tratamiento de las *leishmaniasis*, al igual que la pentamidina; además, muestra actividad fungostática frente a *Blastomyces dermatitidis*. Se administra por vía intravenosa en infusión de 2-3 h cada día, en dosis de 225 mg en 200 mL de suero. Puede producir anorexia, malestar, náuseas, hipotensión, erupciones y toxicidad hepática.

5. Miltefosina

Es un análogo de la alquilfosfocilina con alta eficacia en la *leishmaniasis*, tanto visceral como cutánea. Actúa tanto en la fase de promastigoto como en la de amastigoto del parásito. La especie más sensible es *L. donovani* y la menos sensible *L. major*. La miltefosina se absorbe bien por vía oral y tiene una semivida de eliminación de 6-8 días. La dosis es de 100 mg/kg/día en niños. Produce vómitos y diarrea frecuentemente (hasta en el 60%), y ligeros aumentos de transaminasas y de creatinina séricas. Está contraindicada en mujeres embarazadas.

G. Neumocistosis

Producida por el esporozoo *P. carinii*, en general no ocasiona infección a menos que se encuentre alterada la respuesta inmunológica por otra enfermedad, por fármacos o por malnutrición. En su primera fase, los síntomas son generalizados, con tos, disnea con o sin taquipnea, palidez, molestias torácicas, cianosis en la región perioral e hipoxemia. Posteriormente se establece la neumonía intersticial de células plasmáticas con infiltración pulmonar; si no se trata, la mortalidad alcanza el 50%.

El fármaco de elección es el cotrimoxazol, pero algunos enfermos inmunodeficientes, sobre todo con sida, presentan excesivas reacciones adversas a este fármaco, por lo que es mejor utilizar pentamidina según las pautas descritas en el apartado I, F, 3.4.

1. Atovacuona

Es una hidroxinaftoquinona con actividad *in vitro* e *in vivo* frente a *P. carinii*, *Plasmodia* y *Toxoplasma gondii*. En las infecciones por *P. carinii* de los pacientes inmunodeprimidos, su utilización está restringida a quienes no toleran el cotrimoxazol o la pentamidina. En cuanto a los pacientes con malaria, véase más adelante.

Como análogo inhibidor de la ubiquinona, interfiere de forma selectiva los procesos de transporte electrónico en las mitocondrias. En la malaria actúa sobre el complejo bc1 de las mitocondrias, inhibiendo así el transporte y colapsando el potencial de membrana.

Se absorbe por vía oral de forma lenta y errática, mejorando en ambiente de comida grasa. Produce dos picos de concentraciones plasmáticas, el primero entre 1 y 8 h, y el segundo entre 1 y 4 días después de la administración, lo que indica la existencia de circulación enterohepática. Se une a proteínas al 99% y se elimina más del 90% sin modificar por las heces.

Puede producir erupciones, diarrea, vómitos, fiebre y cefalea. En infecciones por *P. carinii*, la dosis en el adulto es de 750 mg por vía oral, tres veces al día durante 21 días, y en niños de 40 mg/kg una vez al día.

2. Trimetrexato

Es un antimetabolito análogo al ácido fólico que provoca la muerte celular al inhibir competitivamente a la dihidrofolato reductasa (v. cap. 59, apartado II, A). *In vitro* es 1.500 veces más potente que la trimetoprima (v. cap. 65, apartado III) como inhibidor de esta enzima de *P. carinii*. Para evitar sus efectos antifolínicos en las células humanas, se administra en asociación con la leucovorina (v. cap. 59, apartado II, A, 1).

Por vía intravenosa se une a proteínas plasmáticas en un 97%; es parcialmente desmetilado y conjugado en el hígado, y algunos de sus metabolitos pueden contribuir a la acción tóxica. Se excreta por la orina en un 10-20% y su $t_{1/2}$ de eliminación es de 11 h en pacientes con sida. La semivida aumenta en caso de insuficiencia renal.

Sus reacciones adversas más frecuentes son las hematológicas (trombocitopenia, agranulocitosis y anemia), digestivas (náuseas, vómitos y diarrea), cutáneas (erupciones) y neurológicas (confusión). La dosis en adultos es de 45 mg/m²/24 h en infusión intravenosa durante 60-90 min, junto con leucovorina 20 g/m²/6 h en infusión intravenosa de 5 a 10 min. El ciclo es de 21 días. Durante el tratamiento se deben suspender la azidovudina y otros productos mielosupresores. En caso de intoxicación hemática, debe modificarse el tratamiento de ambos productos.

H. Toxoplasmosis

Se debe al protozoo intracelular *T. gondii*. A veces cursa de modo asintomático y otras con síntomas generalizados (retinocoroiditis,

linfadenopatías, fiebre, erupciones maculares palmares y plantares, cuadros de tipo mononucleosis y meningoencefalitis). La enfermedad se manifiesta más agresivamente en pacientes inmunodeprimidos. Se transmite por vía intrauterina al feto, ocasionando la toxoplasmosis congénita, que puede afectar a varios órganos.

El tratamiento de elección consiste en una sulfamida en combinación con la pirimetamina (v. apartado II, C, 1); en cambio, el cotrimoxazol es ineficaz. La dosis inicial de pirimetamina es de 50-100 mg/día durante 1-3 días, seguida de 25 mg/día durante 3-4 semanas, junto con 2-6 g/día de alguna trisulfapirimidina divididos en 4-6 dosis al día; si se emplea la sulfadiazina, se administra una dosis inicial de 2-4 g, seguida de 1 g cada 4-6 h. En niños, 2 mg/kg/día de pirimetamina (máximo, 25 mg/día) durante 2-3 días, seguida de 1 mg/kg/día durante 4 semanas; las trisulfapirimidinas se dan en dosis de 100-200 mg/kg/día divididos en 4-6 dosis. En niños menores de 1 año, se administra la pirimetamina sola.

En caso de contraindicación de esta combinación, se puede usar la **espiramicina**, la cual se emplea también en la toxoplasmosis adquirida durante el embarazo, porque se concentra en la placenta y evita la transmisión al feto. Si hay complicaciones oculares, se añaden clindamicina y esteroides corticales.

I. Tricomoniasis

Trichomonas vaginalis es la responsable de esta enfermedad transmitida, en general, por contacto sexual y que afecta tanto a mujeres como a hombres. La infección suele ser recurrente, lo que indica la existencia de focos de tricomonas que pueden estar alojados en la vagina y en sitios extravaginales: uretra masculina y femenina, glándulas y conductos periuretrales y recto. Originan vaginitis, uretritis y prostatovesiculitis.

Los fármacos de elección son los derivados **nitroimidazólicos**: metronidazol, ornidazol, tinidazol y secnidazol (v. apartado I, A, 4.5). Localmente se puede usar el antiséptico **yodopovidona** (v. cap. 65). El tratamiento de la tricomoniasis debe hacerse tanto al paciente como a su compañero sexual.

J. Tripanosomiasis

1. Características principales

La *tripanosomiasis africana* o enfermedad del sueño está producida por la picadura de moscas *tsé-tsé* infectadas por dos subtipos de *Trypanosoma brucei*: *T. gambiense* y *T. rhodesiense*. Inicialmente, la enfermedad tiene localización hemolinfática y, posteriormente, la enfermedad afecta al SNC.

La efectividad de los fármacos en la tripanosomiasis africana no es satisfactoria y producen reacciones secundarias y tóxicas graves. Para las formas iniciales, sin invasión del SNC, se han utilizado tres fármacos: **suramina**, **pentamidina** y **berenil**. La suramina se aplica por vía intravenosa para la forma gambiana; la pentamidina, por vía intramuscular para la forma rodesiana y presenta buena acción profiláctica. El berenil es muy utilizado en animales, con efecto beneficiosos para el hombre.

Para los casos de invasión del SNC se usan: **melarsoprol**, **melarsonil** y **triparsamida**. El melarsoprol es un compuesto arsenical trivalente, considerado de elección en la forma meningoencefálica, que se aplica por vía intravenosa. El melarsonil potásico, derivado del anterior, es soluble en agua para uso intramuscular. La triparsamida es un arsenical pentavalente que penetra la BHE y se emplea por vía intravenosa.

La *tripanosomiasis sudamericana* o enfermedad de Chagas es transmitida por contaminación fecal de *T. cruzi*; su curso es crónico con múltiples manifestaciones orgánicas, entre las que destacan la miocardiopatía y la meningoencefalitis.

Actualmente hay dos medicamentos activos contra *T. cruzi*, para el tratamiento específico de la enfermedad de Chagas, aunque su actividad es parcial, pues no se ha demostrado curación completa: el **nifurtimox** y el **benznidazol**.

2. Suramina

Es el fármaco de elección en la etapa hemolinfática de la *tripanosomiasis rodesiana* y una buena alternativa a la pentamidina en la etapa precoz de la gambiense. La actividad tripanosomida se debe a su penetración en los protozoos y a la consiguiente inhibición de enzimas implicadas en el metabolismo energético; llega a producir la lisis de los tripanosomas. Además, la suramina destruye las filarias adultas de la *oncocercosis* (v. fig. 70-1).

No se absorbe bien por vía oral. Presenta una fuerte unión a las proteínas plasmáticas, de las que se disocia muy lentamente para pasar a los tejidos; de ahí que persista en el plasma mucho tiempo. No atraviesa la BHE. Se elimina lentamente, sobre todo por el riñón, donde se acumula.

Las reacciones adversas son numerosas y, algunas, graves: debe hacerse inicialmente una prueba con 100-200 mg para analizar el grado de tolerancia. Puede originar un cuadro agudo con náuseas, vómitos, *shock* y pérdida de conciencia (0,3%); posteriormente puede desarrollar prurito, urticaria, erupciones dérmicas y dermatitis exfoliativa, alteraciones neurológicas en forma de parestesias e hiperestesias palmares y plantares, y fobia; puede ocasionar proteinuria, hematuria y cilindruria de origen renal, y rara vez discrasias sanguíneas y anemia hemolítica.

En las formas de tripanosomiasis antes señaladas, se administra en dosis de 10-15 mg/kg en los días 1, 3, 7, 14 y 21 para adultos, y en dosis de 20 mg/kg en los mismos días para niños. Puede emplearse como profiláctico, aunque para este fin es preferible la pentamidina. En la *oncocercosis* se administra una dosis única de 1 g a la semana durante 5-6 semanas; es conveniente administrar una dosis inicial de prueba de 100 mg, para probar la tolerancia.

3. Melarsoprol

Es un arsenical trivalente (v. fig. 70-1), derivado del dimercaprol, de igual eficacia y menor toxicidad que otros arsenicales utilizados anteriormente (melarseno y triparsamida).

Es de elección en la etapa encefálica de la tripanosomiasis rodesiana y gambiense. Como arsenical, tiene gran capacidad para reaccionar con grupos SH de las proteínas, por lo que inactiva diversas enzimas, como la piruvato cinasa, particularmente sensible al melarsoprol, sobre todo de origen protozoario. El fármaco penetra con mayor facilidad en el parásito que en las células humanas; dentro de estas se oxida en formas pentavalentes que se eliminan con rapidez, por lo que es mayor la sensibilidad de la célula del parásito que la del organismo en que se aloja. Se administra por vía parenteral; atraviesa la BHE en grado suficiente para actuar en el SNC. Se elimina con rapidez por el riñón.

Es muy tóxico, pudiendo provocar una encefalopatía reactiva a los pocos días de iniciado el tratamiento, que puede ser fatal o recuperarse espontáneamente; otras veces, la encefalopatía es de carácter hemorrágico. Puede ocasionar reacción de Herxheimer tras la primera dosis. Otras veces provoca dolor abdominal, vómitos, hipotensión, albuminuria, neuropatías periféricas, artralgia, angioedema y erupciones. Puede producir anemia hemolítica en enfermos con déficit de G-6-PD. Algunas de las reacciones de carácter alérgico son controlables con corticoides. Puede ocasionar lesión miocárdica e hipertensión.

En la fase encefálica de las tripanosomiasis se administra en infusión intravenosa lenta; si la situación es buena, la dosis es de 3,6 mg/kg/día

durante 3-4 días; se repite la serie una semana después e incluso se puede administrar una tercera. Si la situación es muy mala, se inicia con 2-4 dosis de 250-500 mg en días alternos.

4. Nifurtimox

Es un derivado nitrofurano (v. fig. 70-1), de elección en la fase aguda de la tripanosomiasis sudamericana o enfermedad de Chagas. Actúa tanto sobre las formas extracelulares como intracelulares de *T. cruzi*. Provoca la producción de derivados tóxicos del oxígeno: peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo y superóxidos; la escasez de enzimas neutralizadoras de estos radicales en estos tripanosomas los hace especialmente sensibles a la acción tóxica del fármaco.

Se absorbe bien por vía oral, difunde con rapidez a los tejidos y se metaboliza abundantemente, eliminándose los metabolitos por riñón.

Son particularmente frecuentes la intolerancia digestiva en forma de anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal; puede aparecer un cuadro neurológico con cefalea, excitación, vértigos, mialgia, insomnio, neuritis y psicosis. Puede suprimir reacciones inmunológicas de mediación celular.

Es eficaz en la fase aguda de la enfermedad de Chagas, algo menos en la crónica e ineficaz para resolver las lesiones irreversibles de los órganos. En niños de hasta 15 años, la dosis es de 25 mg/kg/día en cuatro tomas durante 15 días, seguido de 15 mg/kg/día durante 75 días; en fase crónica, el tratamiento ha de durar 120 días. En adultos se empieza con 5-7 mg/kg/día durante 15 días y se va aumentando con intervalos bisemanales en 2 mg/kg/día hasta alcanzar los 15-17 mg/kg/día, que se mantienen hasta un total de 120 días. En los adultos se recomienda iniciar durante las 2 primeras semanas con una dosis baja y aumentar 2 mg cada semana, hasta 11 mg como dosis máxima, durante un tiempo aproximado de 4 meses. No se recomienda su administración durante el embarazo.

5. Eflornitina

Es inhibidora irreversible de la ornitina descarboxilasa, enzima que cataliza el primer paso limitante de la velocidad de síntesis de poliaminas, necesarias para la división y diferenciación de las células. Tiene cierta acción antitumoral, pero destaca por su actividad citostática frente al tripanosoma *T. gambiense*; en cambio, es muy poco eficaz frente a *T. rhodesiense*. Es incapaz de dividirse y de sintetizar las glucoproteínas de la superficie celular con que se defienden de los anticuerpos del organismo.

Por vía oral, la biodisponibilidad es del 54%, alcanzándose niveles máximos hacia las 2 h. La $t_{1/2}$ de eliminación es de unas 3 h. Se distribuye bien por todo el organismo sin unirse a proteínas plasmáticas y pasa muy bien la BHE. El 80% es aclarado el riñón sin modificar.

Es bastante tóxica. Produce con frecuencia anemia, diarrea y leucopenia (entre el 30 y el 40%). Puede producir convulsiones, trombocitopenia, alopecia, vómitos, mareo, fiebre y anorexia. En cursos prolongados de tratamiento, puede producir pérdida de audición.

Se administra en dosis de 100 mg/kg por vía intravenosa cada 6 h durante 14 días; en niños hay que aumentar la dosis.

6. Benznidazol

Pertenece al grupo de los nitroimidazoles (v. apartado I, A, 4.6). En la enfermedad de Chagas debe usarse en dosis de 5-8 mg/kg/día, durante 30 días. Dosis mayores después de la cuarta semana pueden llegar a producir manifestaciones cutáneas y polineuropatía periférica. Está contraindicado durante el embarazo, salvo casos especiales. Durante el tratamiento con este fármaco no debe ingerirse alcohol.

II. Protozoos: malaria

A. Principios generales

1. Ciclo biológico y formas del parásito

A escala mundial, la malaria o paludismo continúa siendo la enfermedad infecciosa más frecuente en términos de morbilidad.

Está causada por cuatro especies de *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Aunque todos provocan la enfermedad, *P. falciparum* es el más agresivo si no está bien tratado y es el que desarrolla mayor número de resistencias a los fármacos, que se ha ido extendiendo por todo el mundo.

La malaria suele ser transmitida por la picadura del mosquito hembra *Anopheles*, aunque también puede hacerse por transfusión o inoculación involuntaria de sangre (drogadictos). El mosquito inyecta los *esporozoítos* localizados en sus glándulas salivales, que pasan a la circulación y se albergan en las células hepáticas, donde se desarrollan como *esquizontes tisulares* primarios (formas exoeritrocíticas primarias), hasta que maduran en *merozoítos tisulares*, proceso que dura 8-21 días según la especie y es asintomático. Esta multiplicación asexual se denomina esquizogonia. Los merozoítos pasan a la circulación, invaden los hematíes y se desarrollan en *trofozoítos* o *esquizontes sanguíneos*, comenzando así el ciclo eritrocítico de la esquizogonia, que termina cuando el hematíe infectado se rompe y libera los parásitos, que infectan nuevas células.

En las infecciones con *P. vivax* y *P. ovale* existen formas hepáticas silentes o *hipnozoítos*, que son liberados a la sangre de vez en cuando, originando así recaídas.

Después de varios ciclos eritrocíticos, algunos trofozoítos se diferencian en gametocitos, formas sexuales del parásito que son captadas por el mosquito mediante picadura, cerrándose así el ciclo.

2. Fármacos antimaláricos: clasificación y criterios de utilización

Los fármacos antipalúdicos siguen siendo una de las herramientas más poderosas para el tratamiento y control del paludismo, reduciendo la morbilidad y previniendo su transmisión, al disminuir el reservorio del parásito.

De acuerdo con su eficacia frente a las diversas etapas por las que transcurre el ciclo vital del plasmodio, resumidas en la tabla 70-3, los antimaláricos se pueden clasificar del siguiente modo:

- a) *Esquizonticidas tisulares o hísticos*: eliminan las formas hepáticas.
- b) *Esquizonticidas sanguíneos*: actúan sobre los parásitos eritrocíticos.
- c) *Gametocidas*: destruyen las etapas sexuales e impiden la transmisión a los mosquitos.

Asimismo, se pueden categorizar según su correspondiente objetivo: profilaxis o tratamiento. La utilidad de los antipalúdicos en la profilaxis o terapéutica depende de su farmacocinética y seguridad. Los perfiles de actividad clínicamente útiles pertenecen a tres clases generales:

- a) *Clase I*: no son seguros contra las etapas primarias o hepáticas latentes, ni contra los gametocitos de *P. falciparum*. Su acción se dirige contra las formas eritrocíticas asexuales. Los fármacos en cuestión tratan o evitan el paludismo sintomático clínico. Cuando se utilicen con fin profiláctico, deben ser administrados durante varias semanas después de la exposición, hasta que los parásitos terminen su fase hepática y se tornen susceptibles al tratamiento.
- b) *Clase II*: actúan no solo sobre las formas eritrocíticas asexuales, sino también contra las etapas hepáticas primarias de *P. falciparum*. Dicha actividad disminuye (en varios días) el período necesario para la profilaxis después de la exposición.
- c) *Clase III*: la primaquina tiene la singularidad de su espectro de actividad, que incluye eficacia contra las etapas primarias y latentes en hígado, y también contra gametocitos. Este fármaco no tiene cabida en el tratamiento del paludismo sintomático y se utiliza para erradicar los hipnozoítos de *P. vivax* y *ovale*, que son los que causan las infecciones recidivantes.

Por último, atendiendo a la realidad clínica, se establecen los siguientes criterios de selección:

Tabla 70-3 Acciones específicas de los antimaláricos

Fármaco	Esporozoíto	Etapa tisular		Etapa eritrocítica	
		Esquizonte tisular (merozoíto)	Hipnozoíto	Esquizonte sanguíneo (trofozoíto)	Gametocito
Clase I					
Cloroquina	–	–	–	+	±
Mefloquina	–	–	–	+	
Quinina, quinidina	–	–	–	+	–
Pirimetamina + sulfadoxina	–	(+)	–	+	±
Tetraciclinas	–	–	–	±	–
Arteméter + lumefantrina	–			+	+
Artesunato + mefloquina	–			+	+
Clase 2					
Atovacuona + proguanilo	–	(+)	–	+	–
Clase 3					
Primaquina	–	+	+	–	+

- a) **Cura clínica.** Los fármacos curan el ataque clínico de malaria, porque eliminan las formas asexuadas del parásito, ya que se comportan como *esquizonticidas sanguíneos*: cloroquina y sus congéneres hidroxiclороquina y amodiaquina, quinina, pirimetamina, las combinaciones pirimetamina/sulfadoxina y pirimetamina/dapsona, proguanilo, mefloquina, halofantrina y artemisinina, y sus derivados artesunato, artemotil, dihidroartemisinina y arteméter. *P. falciparum* puede desarrollar resistencia a la cloroquina, en cuyo caso se recurre a la quinina o a derivados de la artemisinina, o el proguanilo en asociación con atovacuona.
- b) **Cura radical.** Pretende suprimir tanto las formas asexuadas sanguíneas como tisulares. En el caso de la malaria *falciparum* y *malariae*, basta con un esquizonticida sanguíneo, ya que las formas exoeritrocíticas terminan por desaparecer, pero en la *vivax* y *ovale*, la eliminación de hipnozoítos requiere la administración de un *esquizonticida tisular*: la primaquina; la pirimetamina puede ser útil en caso de *P. vivax*.
- c) **Profilaxis clínica.** Se lleva a cabo con los mismos fármacos señalados en el apartado a), siempre que se administren antes, durante y después de un posible contacto.
- d) **Profilaxis causal.** Se emplean los *esquizonticidas tisulares* que actúan sobre las formas primarias hepáticas; de este modo se evita la posterior invasión en los hematíes y la transmisión ulterior a los mosquitos. Se emplean el proguanilo y la pirimetamina.
- e) **Gametocitocidas.** Destruyen las formas sexuales eritrocíticas. Tienen esta actividad la primaquina, sobre todo frente a *P. falciparum*, y la cloroquina y la quinina, frente a *P. vivax* y *P. malariae*.

3. Sensibilidad y resistencias

Uno de los mayores desafíos para el tratamiento del paludismo es el desarrollo de resistencia a los fármacos por parte del parásito.

Varios medicamentos ampliamente utilizados en los últimos años en programas de erradicación de paludismo, como cloroquina y más recientemente sulfadoxina-pirimetamina y mefloquina, son ahora ineficaces para el tratamiento del paludismo en muchas partes del mundo por el desarrollo de resistencia, en particular en los casos de paludismo por *P. falciparum*. Los medicamentos antipalúdicos más eficaces actualmente son las combinaciones que contienen un medicamento derivado de la artemisinina asociado a otro medicamento antipalúdico, lo que ha permitido retardar la aparición y propagación de resistencia. Sin embargo, ya se ha confirmado aumento en las tasas de fracaso de este tipo de combinación en Asia.

Debe destacarse que la lucha antivectorial es el medio principal de reducir la transmisión del paludismo en la comunidad. Es la única intervención que puede reducir la transmisión de niveles muy elevados a niveles cercanos a cero. A nivel individual, la protección personal contra las picaduras de los mosquitos es la primera línea de defensa en la prevención del paludismo.

B. Derivados quinolínicos

1. Cloroquina

Es una 4-aminoquinolina (fig. 70-2) con poderosa actividad antimalárica y cierta actividad antiamebílica (v. apartado II, A, 1); presenta actividad antiinflamatoria utilizable en la artritis reumatoide (hidroxiclороquina; v. cap. 23).

1.1. Actividad antimalárica

Su acción se centra sobre las formas eritrocíticas de todas las especies de *Plasmodium*; por esta razón, en principio, es el prototipo de los esquizonticidas sanguíneos y constituye el fármaco de elección en el tratamiento de un ataque clínico, en el que controla con rapidez la sintomatología; también es gametocida de *P. vivax* (v. tabla 70-3). Presenta, sin embargo, importantes limitaciones: a) la aparición creciente de cepas resistentes de *P. falciparum*, que se va extendiendo

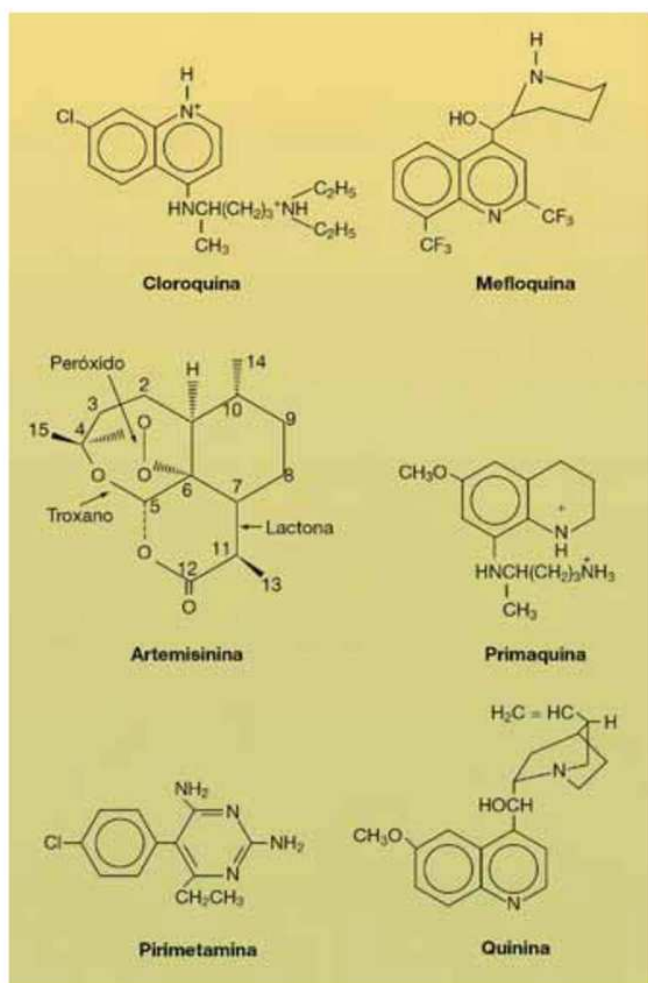


Figura 70-2 Estructura de los fármacos antimaláricos.

a países de Sudamérica, Asia y África; b) no ataca las formas exoeritrocíticas, particularmente importantes en caso de *P. vivax* y *P. ovale*, por lo que no previene sus recaídas, lo que obliga a añadir primaquina si se quiere hacer una cura radical de estas dos formas.

1.2. Mecanismo de la acción esquizonticida

En general, los esquizonticidas sanguíneos se caracterizan por ejercer una acción rápida durante la etapa intraeritrocitaria del parásito; por ello, se utilizan en la fase de infección activa de malaria, así como en la profilaxis supresora. Esta toxicidad selectiva se debe a la capacidad que tienen los hematíes infectados de concentrar a los esquizonticidas por un mecanismo de transporte activo.

Se identifican diversos mecanismos por los que la cloroquina mata al *Plasmodium*.

- Lesión mediada por el hemo acumulado: la cloroquina ingresa en los eritrocitos e interfiere con la acción de una enzima que es esencial para la supervivencia del parásito. Los parásitos, en sus vacuolas digestivas ácidas, digieren la hemoglobina (Hb) de los eritrocitos para obtener aminoácidos esenciales y el Fe que necesitan. Este proceso libera radicales libres y hemo (ferriprotoporfirina IX) como productos secundarios altamente reactivos, tóxicos para el parásito. Con la participación de proteínas (sintetizadas por el parásito), el hemo es secuestrado en forma de un pigmento palúdico no reactivo insoluble llamado hemozoina. La cloroquina se concentra en las vacuolas digestivas de los plasmodios susceptibles, sitio en donde se une al hemo liberado de la degradación de la Hb, interrumpiendo

el secuestro de dicha molécula. La incapacidad de inactivar al hemo y la mayor toxicidad de los complejos cloroquina-hemo formados destruyen los parásitos por daño oxidativo de la membrana, y posiblemente intervención de otras biomoléculas de suma importancia.

- Alcalinización de la vacuola digestiva, lo que conlleva la incapacidad del parásito para efectuar la digestión de la Hb.
- Disminución de la síntesis de ADN en el interior del parásito, al alterar la estructura terciaria del ácido nucleico

1.3. Resistencia a la cloroquina

El empleo de cloroquina en el tratamiento y prevención de la malaria y la acción insecticida del DDT contra el mosquito fueron dos importantes pilares de la lucha contra la malaria, que llegó a ser erradicada en numerosas zonas endémicas. Sin embargo, la aparición de *Anopheles* insensibles al DDT y la creciente extensión de resistencias de *P. falciparum* frente a la cloroquina en numerosos países de todo el mundo hace de nuevo problemática la erradicación de la enfermedad. A ello debe sumarse la fluida movilización de personas que van y vienen de las zonas endémicas, lo que obliga a considerar cada vez más la profilaxis con fármacos o asociaciones de fármacos capaces de controlar a *P. falciparum*. Esto explica el resurgimiento de la quinina y sus derivados, que parecían ya casi relegados, o del proguanilo.

La resistencia a la cloroquina se ha relacionado con cambios genéticos en los transportadores que reducen las concentraciones de cloroquina en la vacuola digestiva del parásito, que es su principal sitio de acción. Sin embargo, esta resistencia no es siempre absoluta, sino que puede ser parcial y requerir dosis mayores o complementarias de este fármaco.

1.4. Características farmacocinéticas

La absorción por vía oral es buena e incluso puede aumentar administrada con alimentos; alrededor del 30% es metabolizada en monodesetilcloroquina y bisdesetilcloroquina, que son parcialmente activas. Se fija intensamente a los tejidos, en los que alcanza concentraciones muy superiores a las plasmáticas, lo que contribuye a que su eliminación del organismo sea lenta: después de una administración diaria durante 2 semanas, la $t_{1/2}$ es de 6-7 días durante las siguientes 4 semanas, y luego puede aumentar, encontrándose pequeños restos del fármaco en la orina durante meses y años. Aunque la excreción urinaria es solo parcial, la insuficiencia renal grave incrementa su concentración en los tejidos, y la alcalinización de la orina favorece la excreción.

1.5. Reacciones adversas

En la forma empleada en la malaria, la toxicidad es escasa porque las dosis utilizadas en el ataque agudo se dan durante un corto período de tiempo y las usadas en la profilaxis clínica son bajas. En su mayoría son de carácter digestivo, en forma de molestias gástricas, náuseas y diarrea; puede producir picor, erupciones, cefaleas y estimulación central. Puede provocar pérdida de color en las uñas y las mucosas. La retinopatía solo se observa con dosis muy altas y administradas durante períodos prolongados.

En casos clínicos graves se puede administrar por vía intravenosa en la forma de clorhidrato (aunque son de elección otros productos). En este caso puede provocar una caída pasajera de la presión arterial, con lipotimia, náuseas, etc. La sobredosis aguda llega a producir paro cardiorrespiratorio.

1.6. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea para tratar el ataque agudo de malaria (con excepción de *P. falciparum* resistente a cloroquina). Si el paciente no mejora al segundo día de

tratamiento, hay que sospechar la presencia de cepas resistentes y administrar otro esquizotónico sanguíneo de acción rápida. Siguiendo las pautas de la [tabla 70-4](#), la cloroquina resulta muy eficaz en el tratamiento de ataques agudos de paludismo causados por *P. vivax*, *ovale* y *malariae*, ya que controla rápidamente la parasitemia y los síntomas clínicos. Para evitar recidivas por *P. vivax* y *ovale* se debe administrar con primaquina, o se reserva el uso de esta última hasta que la persona salga del área endémica. También es útil como amebicida tisular, reservándose su uso a las formas graves de amebiasis.

Para la profilaxis clínica, la dosis se administra una vez por semana en el mismo día, comenzando 1-2 semanas antes de que la persona entre en el área de malaria, siguiendo durante su estancia y durante 6 semanas después de abandonarla (v. [tabla 70-4](#)). Si la estancia ha sido prolongada, conviene añadir primaquina inmediatamente después de abandonar la región endémica.

1.7. Precauciones

No se recomienda su uso en personas epilépticas o con miastenia gravis, ni en pacientes con psoriasis, en quienes puede desencadenar ataques agudos. Se debe utilizar con cautela en pacientes con hepatopatías o con trastornos gastrointestinales, del SNC y

hemáticos graves. Su dosis debe ajustarse en casos de insuficiencia renal. Los agentes acidificantes de orina aumentan la excreción del medicamento. No se debe administrar junto con mefloquina, ya que incrementa el riesgo de crisis convulsivas. Aumenta el riesgo de arritmias ventriculares por coadministración con amiodarona o halofantrina. Incrementa los niveles plasmáticos de digoxina y ciclosporina, aumentando el riesgo de efectos tóxicos.

La cloroquina es un fármaco generalmente seguro durante el embarazo, aunque se han demostrado casos de ototoxicidad y retinopatía. Durante el embarazo se necesita mayor dosis del fármaco, ya que su aclaramiento es mayor. La hidroxicloroquina es segura durante el embarazo.

2. Amodiaquina

Es otra 4-aminoquinolina (v. [fig. 70-2](#)) de características muy parecidas a las de la cloroquina. En algunos casos, cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina son más sensibles a la amodiaquina; no ofrece otras ventajas sobre la cloroquina. Como profármaco se convierte en desetilamodiaquina,

Tabla 70-4 Dosis de fármacos antimaláricos en adultos y niños

Fármaco	Tratamiento oral en malaria no complicada	Tratamiento parenteral en malaria grave
A. Malaria sensible a fármacos		
Cloroquina	10 mg base/kg, seguida de 10 mg/kg a las 24 h y 5 mg/kg a las 48 h, o de 5 mg base/kg a las 12, 24 y 36 h (dosis total, 25 mg base/kg). Para <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i> , añadir primaquina (0,25 mg base/kg/día) durante 14 días para cura radical	10 mg base/kg en infusión durante 8 h seguida de 15 mg base/kg en 24 h o 3,5 mg base/kg i.m. o s.c. cada 6 h (dosis total: 25 mg base/kg)
Sulfadoxina/pirimetamina	20 mg de sulfadoxina y 1 mg de pirimetamina/kg en dosis oral única (adultos: tres tabletas; una tableta = 500 mg sulfadoxina + 25 mg pirimetamina)	
B. Malaria resistente a fármacos		
Mefloquina	En pacientes con cierto grado de inmunidad, 15 mg base/kg en dosis única. En pacientes sin inmunidad o en áreas de resistencia a mefloquina, dar la segunda dosis (10 mg base/kg), 8-24 h después	
Quinina	10 mg/kg (sal) cada 8 h durante 7 días, combinada con tetraciclina (4 mg/kg, cuatro veces al día) o doxiciclina (3 mg/kg, una vez al día) durante 7 días, o clindamicina (10 mg/kg, dos veces al día durante 3-7 días)	20 mg/kg de dihidroclorhidrato en infusión i.v. durante 4 h, seguida de 10 mg/kg en 2-8 h cada 8 h, o 7 mg/kg en 30 min seguida de 10 mg/kg durante 4 h
Quinidina		10 mg base/kg en infusión durante 1 h seguida de 0,02 mg/kg/min bajo control electrocardiográfico
Halofantrina	8 mg/kg repetidos a las 6 y 12 h. Repetir las dosis 1 semana después en pacientes sin inmunidad	
Artesunato	En combinación con un total de 25 mg/kg de mefloquina, 10-12 mg/kg en dosis divididas a lo largo de 3-5 días (p. ej., 4 mg/kg/día durante 3 días o 4 mg/kg seguidos de 1,5 mg/kg/día durante 4 días). Si se usa solo, se da la misma dosis total en 7 días (4 mg/kg seguidos de 2 mg/kg los días 2 y 3, y 1 mg/kg los días 4 a 7)	2,4 mg/kg i.v. o i.m., seguidos de 1,2 mg/kg a las 12 y 24 h; después, 1,2 mg/kg/día
Arteméter	La misma dosificación que el anterior	3,2 mg/kg i.m., seguida de 1,6 mg/kg al día
<i>Equivalencias.</i> Cloroquina fosfato: 250 mg = 156 mg de base. Cloroquina sulfato: 200 mg = 147 mg de base. Hidroxicloroquina: 200 mg = 155 mg de base. Primaquina fosfato: 26,3 mg = 15 mg de base.		

metabolito activo. La semivida de este es muy prolongada. A las reacciones adversas de la cloroquina se añade la agranulocitosis.

Para el tratamiento de la malaria en adultos, se administra una dosis inicial de 600 mg, seguida de 400 mg a las 6, 24 y 48 h. En niños, 10 mg/kg seguidos de 5 mg/kg en los mismos intervalos. Como profilaxis debe seguirse el mismo ritmo semanal descrito para la cloroquina; la dosis en adultos es de 400 mg; en niños, desde 50 mg a la semana para menores de 1 año hasta 300 mg para niños de 9-12 años. Debe añadirse primaquina si la estancia ha sido larga.

3. Primaquina

Es una 8-aminoquinolina (v. fig. 70-2) que se emplea casi exclusivamente en la cura radical de la malaria producida por las formas exoeritrocíticas de *P. vivax* y *P. ovale* (hipnozoítos) (v. tabla 70-3). También es capaz de suprimir las formas primarias hepáticas de *P. falciparum* y los gametocitos, pero, en la práctica, su valor actual se centra en la capacidad de impedir las recaídas por *P. vivax* y *P. ovale* o con fines preventivos después de abandonar regiones en las que estos parásitos son endémicos. Su mecanismo de acción no se conoce bien; se cree que puede ser convertida a un compuesto electrofílico que origina radicales libres que interfieren con el transporte de electrones en el parásito en la ubiquinona.

Se administra solo por vía oral, debido a que por vía parenteral causa hipotensión grave. Se absorbe muy bien por vía oral, con un t_{\max} de 1-2 h; se distribuye ampliamente a los tejidos y se metaboliza con rapidez y casi en su totalidad; la semivida es de 3-6 h y se excreta por la orina.

Las reacciones adversas son escasas: molestias gastrointestinales, cierto grado de metahemoglobinemia sin trascendencia clínica; la iatrogenia es más grave en los pacientes cuyos hematíes muestran deficiencia en sus sistemas de óxido-reducción, particularmente la G-6-PD (v. cap. 7). No debe administrarse en embarazadas por el riesgo de hemólisis materna y fetal.

4. Mefloquina

4.1. Actividad antimalárica

Es un derivado de la serie 4-quinolino-metanol, de gran eficacia contra las formas habituales del parásito y contra las cepas de *P. falciparum* resistentes a los otros fármacos (multirresistencia), porque la sensibilidad a la mefloquina es independiente de la resistencia a las 4-aminoquinolinas y los inhibidores de la dihidrofólico reductasa.

Es esquizotónica sanguínea sin acción sobre formas hepáticas ni gametocitos. Presenta gran afinidad por las membranas de los hematíes, a cuyos fosfolípidos se fija fuertemente; por ello, actúa sobre el parásito durante la etapa de trofozoito (intraeritrocítico) (v. tabla 70-3).

Aunque en muchos aspectos se comporta como la quinina, no es capaz de interponerse dentro de las hebras de ADN. La mefloquina se centra en los eritrocitos infectados en mayor proporción que en los no infectados, en parte debido a la existencia de los fosfolípidos del parásito, pero, sobre todo, a su fijación al complejo de ferriprotoporfirina IX (hematina) formada en el curso de la degradación de la hemoglobina generada por el plasmodio. Este complejo resulta tóxico para el parásito. La mefloquina inhibe débilmente, además, la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa.

4.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe en el 75-80%, con un t_{\max} de 2-12 h, y mejora su absorción con la ingesta. Por su gran liposolubilidad, se distribuye ampliamente en el organismo, alcanzando un V_d de 16-25 L/kg, pero apenas atraviesa la BHE. En el plasma se une a proteínas en más del 98%. Su $t_{1/2}$ de eliminación es muy larga: 15-33 días, lo

que permite su administración semanal con fines profilácticos. Es metabolizada parcialmente en el hígado y excretada por la bilis y, en escasa cantidad, por la orina.

4.3. Reacciones adversas

En general, se tolera bien; puede producir con cierta frecuencia mareo, vértigo, náuseas, vómitos, diarrea y cefalea. En ocasiones provoca prurito, urticaria, anorexia, astenia, arritmias, insomnio, artralgias y tinnitus. Muy rara vez se han descrito alteraciones neuropsiquiátricas y convulsiones, a lo que quizá contribuya su acción anticolinesterásica.

4.4. Aplicaciones terapéuticas

Es eficaz para el tratamiento del paludismo no complicado por *P. falciparum*, en cuyo caso la combinación artesunato-mefloquina ha demostrado excelente eficacia, siendo tratamiento de primera línea en muchos países, incluido el nuestro. También es eficaz en la quimioprofilaxis contra la mayor parte de las cepas de *P. falciparum* y tal vez contra todos los parásitos que causan paludismo en humanos (excepto en aquellas zonas donde no hay resistencia a la cloroquina, donde se prefiere esta última). Los datos disponibles indican que la mefloquina es segura durante todo el embarazo, aunque es limitada la experiencia en el primer trimestre y se debe evitar durante ese período.

5. Halofantrina

Es un derivado fenantrénico que posee actividad esquizotónica frente a cepas de *Plasmodium* sensibles y resistentes a la cloroquina, incluidas las de *P. falciparum* plurirresistentes. Se absorbe poco y erráticamente por vía oral, pero la absorción mejora con el alimento. Tanto su $t_{1/2}$ como la de uno de sus metabolitos, la *N*-desbutilhalofantrina, oscila entre 80 y 115 h. Se distribuye por todo el organismo, presentando un V_d de 0,6 L/kg, y se excreta principalmente por las heces.

Sus reacciones adversas más frecuentes son dolor abdominal, prurito, vómitos, diarrea, cefalea y erupciones, si bien muchos de estos síntomas son propios de la misma malaria. El prurito aparece con menor frecuencia que con la cloroquina. Puede producir retraso de la conducción auriculoventricular y de la repolarización ventricular, que son dependientes de la concentración, por lo que no se debe administrar a pacientes con QTc alargado o que toman fármacos que lo prolongan.

Se emplea en el tratamiento de malaria por *P. falciparum*, especialmente resistente a otros antimaláricos; la dosis en el adulto es de 500 mg, en tres dosis con intervalos de 6 h (v. tabla 70-4); en niños, 8 mg/kg con la misma pauta. Puede ser conveniente un segundo curso de tratamiento 1 semana después. También es eficaz en infecciones por *P. vivax*, pero no se dispone de suficiente experiencia en infecciones por *P. ovale* y *P. malariae*.

La lumefantrina es otro análogo que se emplea en combinación con arteméter (v. tabla 70-3).

C. Inhibidores de la síntesis de ácido fólico

1. Pirimetamina

1.1. Actividad antimalárica y mecanismos de acción

Pertenece al grupo de las diaminopirimidinas (v. fig. 70-2), que se caracteriza por inhibir con gran selectividad la dihidrofólico reductasa (DFR) de microorganismos e impedir, de este modo, la síntesis de ácido tetrahidrofólico, cuya importancia biológica se refleja en el capítulo 46. A este grupo pertenece la trimetoprima, pero la pirimetamina muestra mayor selectividad inhibidora frente a la DFR de plasmodios, mientras que la trimetoprima la muestra frente a la de bacterias, por lo que la pirimetamina es útil como antipalúdico y la trimetoprima como bacteriostático (v. cap. 65). Afortunadamente, ambos fármacos muestran escasa afinidad por la DFR de células humanas.

La síntesis de tetrahidrolatos puede ser inhibida en otra etapa: la incorporación del ácido para-aminobenzoico (PABA) a la molécula de pteridina.

Como se describe en el capítulo 68, las sulfamidas y las sulfonas actúan sobre este proceso en competencia con el PABA. La inhibición simultánea en dos etapas de la síntesis de tetrahidrofolato produce un efecto sinérgico, multiplicándose la actividad inhibidora sobre el crecimiento de los microorganismos. Esta es la base de la asociación de pirimetamina con la sulfamida sulfadoxina, y de la trimetoprima con el sulfametoxazol. La asociación, además de incrementar la actividad antiinfecciosa, presenta otra ventaja importante: retrasar la aparición de resistencias.

La pirimetamina sola se utiliza en la profilaxis y el tratamiento de la malaria producida por especies sensibles de *Plasmodium*, pero, como los parásitos desarrollan con facilidad resistencia a los inhibidores de la DFR, el fármaco se emplea principalmente en asociación con sulfamidas para la supresión y profilaxis de *P. falciparum* resistente a la cloroquina (v. tabla 70-3). Así, en el tratamiento de un ataque agudo de malaria provocado por un organismo resistente a cloroquina, la pauta de elección es la combinación de pirimetamina, una sulfamida (sulfadoxina o sulfadiazina) y quinina (v. tabla 70-4).

1.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral, aunque lentamente. Difunde a los tejidos, se acumula en el riñón, hígado, pulmón y bazo, y pasa a la leche materna; su $t_{1/2}$ es de unos 4 días, manteniéndose concentraciones terapéuticas en sangre durante 2 semanas después de suspendida la medicación. Se metaboliza parcialmente.

1.3. Reacciones adversas

En dosis pequeñas recomendadas para el tratamiento o la profilaxis de la malaria, la toxicidad es escasa; por su inhibición de la síntesis del ácido fólico, puede afectar la división celular en los órganos de mayor proliferación, como es la médula ósea. Si aparecieran anomalías hematológicas, se debe suspender la aplicación y administrar leucovorina, 3-9 mg por vía intramuscular o 10 mg por vía oral cada día hasta la recuperación.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Se emplea en el tratamiento de *P. falciparum* resistente a cloroquina, en combinación con sulfadiazina y quinina (pautas en la tabla 70-4). Para la prevención de malaria en regiones con alto riesgo de *Plasmodium* resistente a cloroquina, se usa la combinación pirimetamina con sulfadoxina según las pautas indicadas en la tabla 70-4. Se ha demostrado también la eficacia preventiva de esta combinación en la infancia en aplicaciones intermitentes cada varios meses.

Para la toxoplasmosis, véase el apartado I, H.

2. Proguanilo (cloroguanida)

Es una biguanida que se convierte en un metabolito, el cicloguanilo, de estructura cíclica triazínica, al que se adjudica la actividad inhibidora sobre la timidilato sintetasa y dihidrofólico reductasa del plasmodio. Además, el proguanilo potencia la acción de la atovacuona (v. apartado I, G, 1) sobre la cadena oxidativa del transporte de electrones en la mitocondria.

Se absorbe bien, pero lentamente, por vía oral y tiene una $t_{1/2}$ de eliminación de unas 20 h. En los hematíes alcanza concentraciones dos o tres veces superiores a las plasmáticas.

Se tolera muy bien, pero en dosis de 1 g o más puede producir náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea y hematuria.

Posee actividad profiláctica causal y supresora en malaria *falciparum* inducida por esporozoítos, controla los ataques agudos y, por lo general, erradica la infección. Suprime también los ataques agudos de *P. vivax*, pero no afecta la etapa tisular latente, por lo que pueden reaparecer las formas eritrocíticas. No destruye los gametos (v. tabla 70-3). En consecuencia, el proguanilo es eficaz

y bien tolerado por vía oral en pacientes con ataques agudos de malaria producidos por *P. falciparum* y *P. vivax* resistentes a cloroquina y otros fármacos; con frecuencia se administra en asociación con atovacuona, a razón de 1.000 mg de atovacuona y 400 mg de cloroguanida una vez al día por vía oral.

D. Quinina y derivados

La quinina es un alcaloide que se obtiene de la planta cincona, cultivada originariamente en Sudamérica. De ella se obtienen otros alcaloides, como la quinidina, isómero óptico de la quinina (v. cap. 38), la cinconidina y la cinconina. En su estructura destaca el anillo de quinolina (v. fig. 70-2), origen de los nuevos productos antimaláricos de síntesis, antes descritos. Tanto la quinina como la quinidina tienen acciones antimaláricas, si bien la quinina ha constituido la base de la terapéutica antimalárica durante muchísimos años.

1. Actividad antimalárica

La quinina posee una actividad esencialmente esquizotónica sobre todas las especies de *Plasmodium* y gametocida sobre *P. vivax* y *P. malariae* (v. tabla 70-3). En la actualidad, su empleo queda superado en gran parte por la cloroquina, que es mucho menos tóxica, pero la quinina y la quinidina están indicadas particularmente en las cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina, en combinación con pirimetamina-sulfadiazina, o bien en los casos graves de malaria que requieren la vía parenteral. De ningún modo sirven como profilácticos.

2. Características farmacocinéticas

Se absorbe muy bien por vía oral y se distribuye en los tejidos; atraviesa con dificultad la BHE, pero pasa bien la placentaria. Se metaboliza principalmente en el hígado, siendo su semivida de 5 a 16 h. Por la orina se elimina de forma activa en pequeña cantidad, pero aumenta al acidificar la orina. En casos de grave afectación hepática, el aclaramiento hepático disminuye y se producen modificaciones en el volumen de distribución.

3. Reacciones adversas

Las dosis que habitualmente se utilizan como antimaláricas suelen ocasionar un ligero o moderado cinconismo, que se caracteriza por acúfenos (a partir de 5 mg/L), cefalea, reducción de la agudeza auditiva, vértigo, borrosidad de la visión, náuseas y diarrea. Los síntomas adquieren gravedad con concentraciones superiores a 10 mg/L, pudiendo ocasionar intensos vómitos (de origen periférico y central) y profundas alteraciones de la visión y la audición. En ocasiones aparecen reacciones alérgicas (asma, prurito, urticaria y erupciones dérmicas) y hematológicas en forma de hemólisis, púrpura trombocitopénica, agranulocitosis o hipoprotrombinemia.

También puede provocar hipoglucemia debida a la liberación de insulina y a la incapacidad del hígado para causar la gluconeogénesis. Dosis altas pueden provocar aborto por su acción oxitónica.

Hay personas con una particular sensibilidad a la quinina, de manera que una sola dosis puede precipitar un cuadro tóxico. Se debe suspender su uso si aparecen signos de cinconismo grave, hemólisis o hipersensibilidad. Se debe evitar su uso en pacientes con problemas visuales o auditivos subyacentes, y con precaución en pacientes con patologías cardíacas. Su uso está contraindicado en pacientes con miastenia gravis y no se debe administrar concomitantemente con mefloquina, ni en pacientes que la hayan recibido recientemente. Aumenta las concentraciones de warfarina y digoxina. Intensifica el efecto de bloqueadores neuromusculares y antagoniza la acción de los inhibidores de acetilcolinesterasa. Su absorción se reduce con el uso de antiácidos que contienen aluminio.

4. Aplicaciones terapéuticas

En la malaria resistente a la cloroquina (v. tabla 70-4), junto con pirimetamina y sulfadiazina. En ocasiones se asocia la quinina con tetraciclinas.

E. Artemisinina y derivados

1. Origen y propiedades químicas

La artemisinina es un producto extraído de la planta *Artemisia annua* L., usada durante siglos en la medicina tradicional china para el tratamiento de las enfermedades febriles. Posee una gran actividad antimalárica. Es un sesquiterpeno (v. fig. 70-2) con estructura tetracíclica que contiene un anillo trioxánico y una lactona; el trioxano posee un puente peróxido que contiene la parte activa de la molécula. La reducción de la lactona en lactol produce el derivado dihidroartemisinina, también activo. Otros derivados, aún más activos, son el hemisuccinato sódico o artesunato, que es hidrosoluble, el éter metílico o arteméter, que es liposoluble, y el éter etílico o arteéter. Los dos primeros compuestos se transforman también en el organismo en dihidroartemisinina.

2. Mecanismo de acción y actividad antimalárica

Su actividad antimalárica se debe a la rotura del puente de peróxido, provocada por Fe, y a la consiguiente producción de radicales libres orgánicos. La artemisinina interactúa con el hemo de los parásitos, actuando el Fe del hemo como catalizador. Los radicales libres se fijan después a las proteínas de membrana y se producen radicales alquilo que terminan por destruir el parásito.

La artemisinina y sus derivados son los antimaláricos de más rápida acción. Tanto *in vitro* como *in vivo* actúan contra las diversas formas de *Plasmodium*, y muy especialmente frente a *P. falciparum* resistente a cloroquina, mefloquina o fármacos múltiples, siendo el arteméter y la dihidroartemisinina más activos que el producto original. Tanto en la malaria grave como en la no complicada consiguen alivio rápido de la fiebre y una pronta limpieza de los parásitos. Tienen también alguna actividad gametocida, pero no frente a esporozoítos (v. tabla 70-3). La capacidad de matar con rapidez los parásitos puede explicar su capacidad para impedir el desarrollo de los gametocitos. Pueden aparecer resistencias.

El uso sistemático de estos productos ha contribuido a reducir drásticamente la incidencia de malaria en el sudeste asiático (Tailandia y Vietnam).

3. Características farmacocinéticas

La artemisinina se absorbe de forma incompleta por vía oral, con una biodisponibilidad del 32%. Atraviesa la BHE y la barrera placentaria. Se metaboliza casi en su totalidad en dihidroartemisinina, activa, y otros cuatro metabolitos inactivos. Es eliminada con rapidez, mostrando una semivida de eliminación de 2-4 h. Por vía rectal son más lentas la absorción y la eliminación.

Como ya se ha explicado, tanto el artesunato como el arteméter originan por metabolismo la dihidroartemisinina. La semivida de estos dos productos es corta, pero la del metabolito es más larga cuando aparece como producto derivado que cuando se emplea sola. El arteméter tiene una semivida muy prolongada (20-70 h).

4. Reacciones adversas

En conjunto, la toxicidad de todos estos componentes es inferior a la de la cloroquina y, a veces, resulta difícil diferenciarla de los síntomas de la propia malaria. A dosis altas se aprecia una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. No se han observado malformaciones congénitas en los hijos de madres que tomaron los productos durante el embarazo. Se ha llamado la atención sobre el hecho de que niños con malaria cerebral que recibieron arteméter presentaron mayor número de convulsiones y tardaron más en recuperarse del coma que otro que recibió quinina.

5. Aplicaciones terapéuticas

Se recomienda en las distintas formas de malaria, incluida la multiresistente y las formas graves. En caso de monoterapia, el curso debe ser de 5 días como mínimo, pero se recomienda su uso en diversas combinaciones. En la tabla 70-4 se exponen las dosis en combinación con mefloquina.

Algunas de las combinaciones a base de artemisininas son: artesunato-pirimetamina-sulfadoxina, artesunato-mefloquina, arteméter-lumefantrina y dihidroartemisinina-piperaquina. No deben utilizarse en profilaxis, dada su semivida breve, por su poca confiabilidad terapéutica cuando se utilizan solos y porque se desconoce su inocuidad en personas sanas.

Las combinaciones con otros fármacos mejoran la eficacia, evitan la aparición de resistencia y ayuda a contrarrestar el desarrollo de recaídas con el uso de artemisininas solas, cuya tasa es alta debido a sus vidas medias cortas. La OMS recomienda el uso de las combinaciones durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. En caso de paludismo grave o complicado, puede utilizarse artesunato en el primer trimestre de embarazo.

F. Antibióticos

Diversos antibióticos tienen actividad antipalúdica moderada. Algunos, que son inhibidores de la síntesis de proteínas en bacterias, actúan sobre *Plasmodium* inhibiendo la síntesis proteica. No deben utilizarse como monoterapia, porque su acción es mucho más lenta que la de los antipalúdicos estándar. La tetraciclina y doxiciclina son esquizotónicas sanguíneas activos contra todas las especies que causan patología en humanos. No tienen actividad sobre formas hepáticas.

La doxiciclina se utiliza en el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* con quinina, lo que permite un ciclo de tratamiento más breve y mejor tolerado. La doxiciclina también se ha convertido en un fármaco quimioproláctico estándar en áreas con resistencia documentada a cloroquina y mefloquina. La clindamicina es esquizotónica sanguínea de acción lenta y se puede utilizar en pacientes en quienes no se recomienda el uso de doxiciclina, como en niños y mujeres embarazadas. Las sulfonamidas también poseen actividad antipalúdica: son esquizotónicas sanguíneas de acción lenta. Se usan junto con la pirimetamina (antifolato), y a menudo combinadas con quinina, para combatir el paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina en algunas zonas de África. Sin embargo, dicha combinación (pirimetamina + sulfadoxina) se ha tornado ineficaz en muchas regiones del mundo por la alta tasa de resistencia; asimismo, su uso como quimioproláctico no se recomienda por los efectos tóxicos, posiblemente graves, de las sulfonamidas cuando se utilizan por tiempo prolongado.

III. Infecciones por helmintos

Los helmintos que infectan a la especie humana se dividen en dos *phyla*: a) nematelmintos, que incluyen la clase *Nematoda* o gusanos cilíndricos, no segmentados y con sexos separados, y b) platelmintos, gusanos planos, segmentados o no; a su vez, estos se dividen en dos clases: *Cestodes*, segmentados y hermafroditas, y *Trematodes*, no segmentados, hermafroditas o bisexuados.

A. Infecciones por nematodos

1. Clasificación

Este *phylum* se divide en dos grandes clases según que los gusanos posean quimiorreceptores caudales o fásmidas: *Phasmodia* y *Aphasmodia*. Desde el punto de vista clínico-terapéutico, resulta más práctico dividirlo, atendiendo a la localización de su parasitismo, en dos grupos: a) intestinales, que viven en el intestino, y b) tisulares, que se encuentran en la sangre y los tejidos.

En la tabla 70-5 se indican las principales infecciones producidas por los nematodos y se señalan los fármacos utilizables en cada una de ellas.

Tabla 70-5 Infecciones producidas por nematodos y fármacos utilizables

	De elección	Alternativa
De localización intestinal		
a) Lombrices humanas		
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Mebendazol o albendazol	Piperazina o pirantel
<i>Enterobius vermicularis</i> (oxiuro)	Mebendazol o albendazol	Pirantel o piperazina
<i>Trichuris trichiura</i>	Mebendazol o albendazol	
b) Uncinariasis		
<i>Ancylostoma duodenale</i>	Mebendazol	Befenio o tetracloroetileno
<i>Necator americanus</i>	Mebendazol	Befenio o tetracloroetileno
c) Estrongiloidiasis (diarrea de CochinChina)		
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Tiabendazol	Cambendazol, ivermectina o albendazol
De localización tisular		
a) Larva migratoria cutánea		
<i>Ancylostoma braziliense</i>	Tiabendazol	
b) Larva migratoria visceral		
<i>Toxocara canis</i> y <i>T. cati</i>	Mebendazol o tiabendazol + corticoides	Dietilcarbamazina o ivermectina
c) Triquinosis		
<i>Trichinella spiralis</i>	Tiabendazol + corticoides	Mebendazol o pirantel
	Mebendazol	
d) Filariasis		
<i>Onchocerca volvulus</i>	Ivermectina	Dietilcarbamazina o mebendazol
Filariasis linfática		
<i>Wuchereria bancrofti</i> y <i>W. malayi</i>	Dietilcarbamazina	Ivermectina
Otras filariasis		
<i>Dipetalonema perstans</i>	Mebendazol o ivermectina	
<i>Mansonella ozzardi</i>	Ivermectina	
<i>Loa loa</i>	Dietilcarbamazina	Ivermectina
<i>Dracunculus medinensis</i>	Metronidazol	Tiabendazol o mebendazol

2. Benzimidazoles

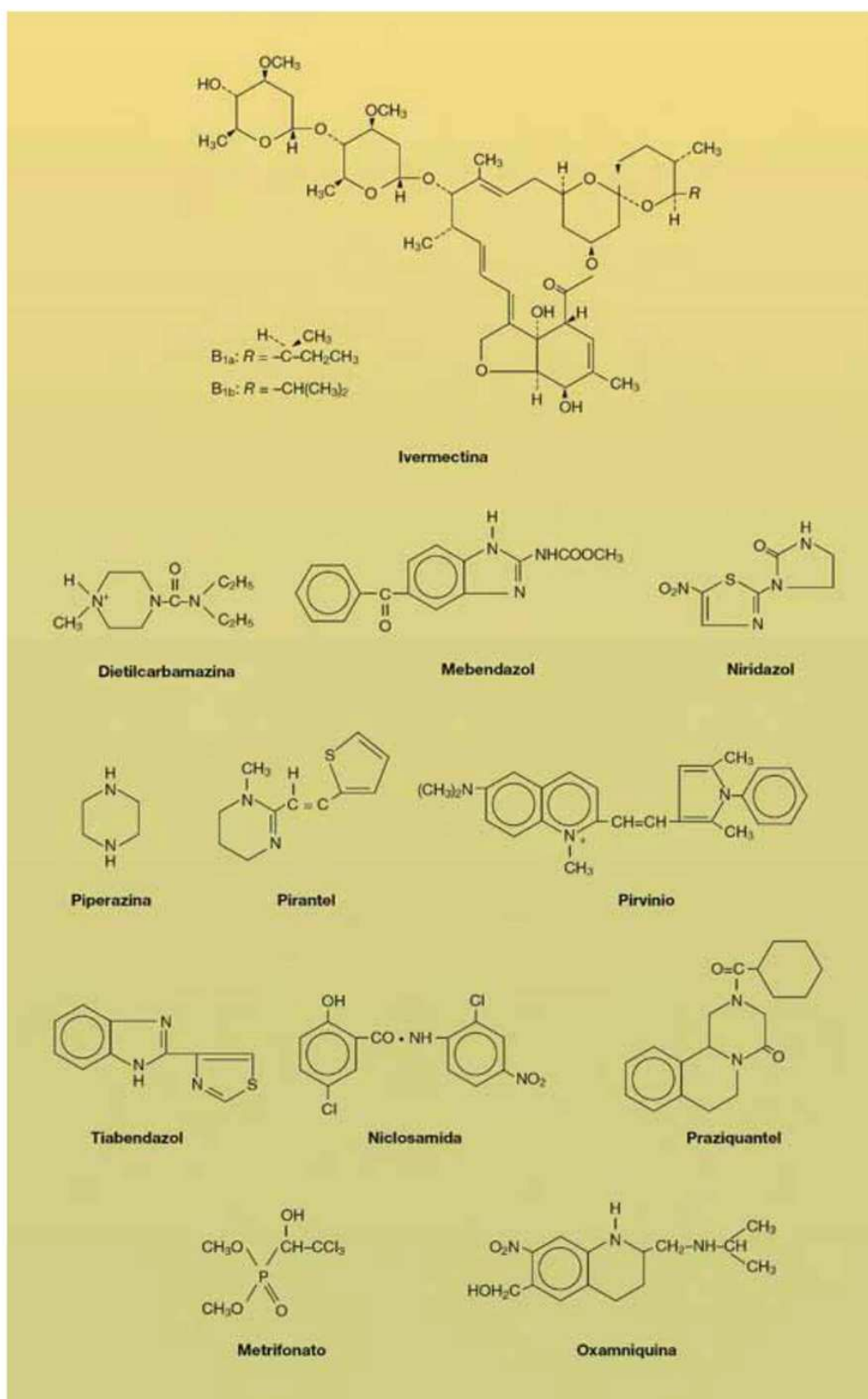
Son antihelmínticos de amplio espectro que poseen un anillo bicíclico en donde el benceno se fusiona a la posición 4 y 5 del imidazol (fig. 70-3). En general son poco hidrosolubles y, por ello, se absorben irregularmente en el tracto gastrointestinal; de ahí que sirvan, sobre todo, para las infecciones helmínticas intestinales, y limitan su eficacia contra gusanos no intestinales.

Aunque alteran diversas reacciones bioquímicas del gusano, incluida la captación de glucosa, su acción principal se ejerce mediante una interacción con la tubulina, proteína del citoesqueleto, inhibiendo, de ese modo, la formación de microtúbulos. Así provoca la inmovilización y la muerte de los parásitos. Su selectividad de acción se basa en la especial afinidad por la tubulina del parásito frente a la de las células mamíferas; por ello, muestran, en general, poca toxicidad.

Los benzimidazoles más utilizados en las diversas infecciones helmínticas son el mebendazol y el albendazol; en menor grado, por su menor eficacia o su mayor toxicidad, el tiabendazol, el flubendazol y el triclabendazol.

2.1. Mebendazol

Es un antihelmíntico de amplio espectro (v. fig. 70-3), de elección en infecciones por *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*; puede ser un tratamiento alternativo a dosis altas en infecciones por *Toxocara*, *Trichinella spiralis*, *O. volvulus* y en el cestodo *Echinococcus granulosus* (v. más adelante). En la tricuriasis y la uncinariasis se alcanzan curaciones hasta del 95% con dosis repetidas; en la enterobiasis, una dosis única llega a producir curación en el 90-100% de los casos; en las ascariasis intensas, el mebendazol puede provocar

Figura 70-3 Estructura química de los fármacos antihelmínticos.

migración de los gusanos hacia la boca, por lo que se prefiere el pirantel, que, además, exige solo una dosis. Debido a este espectro, resulta particularmente útil en infecciones mixtas.

Se absorbe muy escasamente en el tracto gastrointestinal y además sufre una intensa eliminación de primer paso en el hígado (80%); la absorción aumenta con la comida. Tras la administración

crónica, las concentraciones plasmáticas aumentan; el mebendazol absorbido se une intensamente a proteínas (95%), se metaboliza parcialmente en el hígado y es excretado, tanto en forma activa como metabolizada, por la orina. La $t_{1/2}$ plasmática es de 1,5-5,5 h, y aumenta en caso de insuficiencia hepática.

Las reacciones adversas son escasas y de poca intensidad; a veces produce molestias gastrointestinales, picor, erupción dérmica y fiebre. Con dosis altas, como las utilizadas en la triquinosis y el quiste hidatídico, puede provocar neutropenia reversible, alopecia, reacciones alérgicas y aumento de las enzimas hepáticas. Facilita la secreción de insulina, por lo que potencia la hipoglucemia causada por insulina e hipoglucemiantes orales. Produce teratogenia en ratas, pero no en otras especies animales; se recomienda limitar su uso en embarazadas durante el primer trimestre, pero no se han comprobado efectos teratogénos en mayor proporción que en el resto de la población.

En la uncinariasis, la ascariasis y la tricuriasis suele bastar una tanda de 100 mg, mañana y tarde, durante 3 días seguidos, tanto para adultos como para niños; en las enterobiasis (oxiuros) basta incluso una sola dosis. Si no se alcanza la curación con esta terapéutica inicial, se debe repetir una segunda tanda 2 semanas después.

En las triquinosis, 200-400 mg, 3 veces al día durante 3 días; después 400-500 mg, 3 veces al día durante 10 días.

En el quiste hidatídico se requieren concentraciones tisulares altas, por lo que es preferible restringirlo a los casos graves. La dosis es de 40-50 mg/kg/día repartidos en cuatro tomas diarias durante 3-9 meses, con el fin de reducir el tamaño del quiste; después de la operación, y si ha habido esparcimiento de quistes, se puede dar la misma dosis durante 3 semanas. Algunos autores recomiendan aumentar la dosis hasta 200 mg/kg/día, con el fin de alcanzar concentraciones de 80 ng/mL.

2.2. Albendazol

Es un congénere del mebendazol, que, como él, posee actividad nematocida y cestocida. Aunque también se absorbe poco en el tracto gastrointestinal y su actividad antihelmíntica es ejercida principalmente en dicho tracto, llega a alcanzar concentraciones plasmáticas 15-50 veces superiores a las del mebendazol y, por consiguiente, en el líquido quístico de una hidatíde, por lo que puede ejercer mayor acción letal en la hidatidosis.

Se metaboliza con rapidez en el hígado y su principal metabolito, el sulfóxido de albendazol, mantiene actividad antihelmíntica.

En las dosis utilizadas en las infecciones por nematodos, sus reacciones adversas son muy escasas, en su mayoría gastrointestinales. Con dosis múltiples y tratamientos prolongados puede causar trastorno hepático, leucopenia y alopecia. Es teratogénico en animales, por lo que es mejor evitarlo durante el primer trimestre del embarazo.

En dosis única de 400 mg es eficaz frente a *A. lumbricoides*. En dosis única, parece que consigue mayores tasas de curación que dosis únicas de mebendazol en infecciones por lombrices y tricuriasis, si bien se puede repetir durante 3 días en infecciones graves. En la estrongiloidosis no complicada, 300 mg dos veces al día durante 3 días. En dosis múltiples y tratamientos más prolongados, es también eficaz en estrongiloidosis, capilariasis intestinal, teniasis, cisticercosis, hidatidosis quística y alveolar, larva migratoria cutánea y visceral, clonorquiasis y triquinosis (tabla 70-6; v. tabla 70-5); por ejemplo, en las equinocosis se emplea la dosis de 400 mg, dos veces al día durante 28 días, repitiendo la tanda si es necesario.

2.3. Tiabendazol

Es otro benzimidazol (v. fig. 70-3) de gran potencia y selectividad frente a varios helmintos. Es de elección en infecciones por *Strongyloides stercoralis*, en las que se alcanzan curaciones del 100%; es también de elección, por vía oral y tópica, en la larva migrans cutánea

Tabla 70-6 Infecciones producidas por cestodos y fármacos utilizables

	De elección	Alternativa
De localización intestinal		
<i>Taenia saginata</i>	Niclosamida o praziquantel	Paromomicina
<i>Taenia solium</i>	Niclosamida o praziquantel	Paromomicina
<i>Diphyllobothrium latum</i>	Niclosamida o praziquantel	Paromomicina
<i>Hymenolepis nana</i>	Praziquantel	Niclosamida o paromomicina
<i>Dipylidium caninum</i>	Niclosamida o praziquantel	Paromomicina
De localización tisular		
<i>Cysticercus cellulosae</i>	Praziquantel o mebendazol	Albendazol
<i>Echinococcus granulosus</i>	Cirugía	Albendazol
<i>Echinococcus multilocularis</i>		Albendazol

producida por *Ancylostoma braziliense*, y por vía oral en la larva migratoria visceral ocasionada por *Toxocara canis* y *T. cati*. Finalmente, es útil frente a larvas en desarrollo y migratorias de *Trichinella spiralis*, así como en las hembras adultas; en cambio, es ineficaz frente a los quistes. Aunque hay otros fármacos mucho más seguros, el tiabendazol es útil en las infecciones por *Ascaris*, *Enterobius* y en uncinariasis. Inhibe la enzima fumarato reductasa, que es específica de las mitocondrias de algunos helmintos. En el caso de *Strongyloides*, puede inhibir el ensamblaje de microtúbulos, impidiendo así la liberación de acetilcolina, y provocando el desalojo de los gusanos.

Se absorbe muy bien y con rapidez en el tubo digestivo (90%), con un t_{max} de 1 h. Es metabolizado casi en su totalidad por hidroxilación y ulterior conjugación con glucuronato y sulfato, siendo excretados los metabolitos por la orina en 24 h. Su $t_{1/2}$ es de 1,2 h.

Las reacciones adversas son relativamente numerosas y molestas. Las más frecuentes son anorexia, náuseas, vómitos, mareo y somnolencia; otras menos comunes son diarrea, fiebre, dolor epigástrico, escalofríos, enrojecimiento de la piel, angioedema, prurito, letargia, erupciones y cefaleas. Pueden aparecer zumbidos de oídos, congestión conjuntival, borrosidad de la visión, síncope, reacciones anafilácticas, hormigueo, leucopenia, linfadenopatías, enuresis, hiperglucemia, disfunción hepática, xantopsia, cristaluria y hematuria. Se han descrito casos de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.

En las estrongiloidosis, 25 mg/kg 2 veces al día (máximo 3 g/día) durante 2 días. En las infecciones diseminadas (síndrome de hiperinfección), que afectan sobre todo a enfermos inmunodeprimidos, debe mantenerse el tratamiento durante 5 días por lo menos.

En la larva migratoria cutánea se administra en aplicación tópica, a menos que las lesiones estén muy diseminadas, en cuyo caso se da por vía oral en la dosis antes prescrita, durante 2-5 días. La misma dosis sirve para la larva migratoria visceral y para la triquinosis; es frecuente en estos casos tener que recurrir a los corticosteroides para mitigar las reacciones.

Su eficacia en el tratamiento de las diversas formas de lombrices permite utilizarlo en infecciones múltiples.

3. Dietilcarbamazina

Muestra especial actividad por las filariasis (v. fig. 70-3); destruye las microfilarias de *Wuchereria bancrofti* y *W. malayi*, *Loa loa*, *Dipetalonema perstans* y *Onchocerca volvulus*. A grandes dosis, administradas durante períodos prolongados, mata también las formas adultas, excepto en el caso de *O. volvulus*, que debe ser tratado con ivermectina o mediante intervención quirúrgica. Provoca parálisis e inmovilización de las microfilarias, favoreciendo su desplazamiento del sitio de fijación; además, modifica sus membranas, haciéndolas más susceptibles a la fagocitosis por parte del sistema de monocitos tisulares.

El metabolismo es del 50% y el resto se excreta por el riñón, por lo que su excreción disminuye en caso de insuficiencia renal. Se absorbe muy bien por vía oral, con un t_{\max} de 1-2 h y una $t_{1/2}$ plasmática de 8-12 h. Se metaboliza con rapidez en el 70% como mínimo, eliminándose los metabolitos por la orina.

Las reacciones adversas son de dos tipos: las debidas directamente al fármaco, que son frecuentes, pero leves, y las secundarias a la destrucción de las filarias y liberación de sus productos. Entre las primeras se incluyen malestar, cefalea, dolor articular, anorexia y náuseas. Entre las segundas destacan las debidas al tratamiento de *O. volvulus* y *Loa loa*. En la oncocercosis, a las 16 h de iniciado el tratamiento aparecen erupciones, intenso picor, linfangitis y adenitis, hiperpirexia y taquicardia; estos síntomas ceden en 3-7 días, a partir de los cuales se puede aumentar la dosis. Pueden aparecer complicaciones oculares: queratitis *punctata*, uveítis, atrofia pigmentaria de la retina y coriorretinitis. En *Loa loa*, los síntomas suelen ser más moderados, aunque a veces surge una encefalopatía alérgica. Estas reacciones pueden ser controladas con corticoides, al menos parcialmente. No es teratogénica, pero puede facilitar el aborto, por lo que no debe ser utilizada en el embarazo salvo fuerza mayor.

Para evitar o reducir la aparición de reacciones alérgicas, en especial en las formas oculares de la oncocercosis, conviene empezar con dosis pequeñas, aumentándolas gradualmente, y asociar, si es necesario, antihistamínicos y corticoides (p. ej., dexametasona, 2-4 mg, 2 veces al día).

En las infecciones producidas por *W. bancrofti*, *W. malayi*, *Loa loa*, *B. timori* y *D. perstans*, en adultos, 50 mg el primer día, 50 mg 3 veces el segundo, 100 mg tres veces el tercero, y 2 mg/kg tres veces al día en los días 4-21; en niños, se empieza con la mitad de la dosis hasta llegar a los 2 mg/kg en los días 4 a 21.

En las oncocercosis por *O. volvulus*, el fármaco de elección es la ivermectina; si hay que dar dietilcarbamazina, la dosis en adultos es 25 mg/día los primeros 3 días, 50 mg/día los 5 siguientes, 100 mg/día los 3 siguientes y 150 mg/día durante 2-3 semanas; en niños, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 1,5 mg/kg en los períodos antes indicados, y 2 mg/kg durante 2-3 semanas. En cuanto a la dosis de la suramina en las infecciones por filarias adultas hembras de *O. volvulus*, véase sección I, J, 2.

4. Ivermectina

La ivermectina es una mezcla 80:20 de avermectina B_{1a} y B_{1b} , que son lactonas monocíclicas producidas por *Streptomyces avermitilis* (v. fig. 70-3). Como fármaco antifilárico, se ha empleado ampliamente en medicina veterinaria, y en la actualidad es reconocida su eficacia en la filariasis humana.

Es microfilaricida frente a *O. volvulus*, siendo de elección en las infecciones dérmicas y oculares, ya que una sola dosis es tan eficaz o más que la complicada dosificación de la dietilcarbamazina, que, además, es más tóxica. Muestra también eficacia en la filariasis linfática y frente a *Strongyloides stercoralis*. Tiene también poderosa

actividad microfilaricida frente a *W. bancrofti*, *B. malayi*, *L. loa* y *Mansonella ozzardi*, si bien no llega a matar las formas adultas. Es eficaz igualmente frente a *S. stercoralis*, incluso en pacientes inmunodebilitados, en la larva migratoria cutánea, en *A. lumbricoides* y, en menor grado, en *T. trichiura* y *E. vermicularis*.

Provoca un incremento de la entrada de iones cargados negativamente, sobre todo Cl^- , que producen hiperpolarización y parálisis muscular del parásito, quien finalmente muere. Se absorbe bien por vía oral, con un t_{\max} de unas 4 h. Es metabolizada ampliamente y su $t_{1/2}$ es de unas 12 h; apenas es excretada por la orina. Pasa a la leche materna.

Puede provocar hipotensión ortostática, que se ha relacionado con el número de microfilarias eliminadas. Puede producir prurito, edema, cefaleas, linfadenopatías, artralgias y mialgias, efectos que también pueden considerarse reacciones alérgicas a las filarias destruidas. Todas estas reacciones son menos graves que las producidas por dietilcarbamazina.

La indicación principal es la oncocercosis ocular y dérmica; se administra en dosis única por vía oral, 150 $\mu g/kg$, repitiendo el tratamiento al cabo de 1 año. En la actualidad se está utilizando en los programas de quimioterapia masiva en las zonas endémicas.

5. Niridazol

Es un nitrotiazol (v. fig. 70-3), con un espectro amplio que abarca protozoos (amebas), helmintos (nematodos: *Dracunculus medinensis*; trematodos: *Schistosoma japonicum*, *S. mekongi* y *S. intercalatum*) y bacterias anaerobias. Es de elección en el tratamiento de las dirofilariasis producidas por *D. medinensis* (v. tabla 70-5), y moderadamente eficaz en las esquistosomiasis causadas por los gérmenes antes citados.

La acción antiparasitaria exige la reducción enzimática previa del grupo nitro por parte del microorganismo. Sin embargo, se piensa que parte de su acción beneficiosa en las parasitosis se debe a la formación de un metabolito capaz de reducir la inflamación secundaria de la piel y de suprimir las reacciones inmunológicas mediadas por células.

Se absorbe en el tracto gastrointestinal de forma completa, pero muy lenta (t_{\max} de 6 h), y está sometido a intenso fenómeno de primer paso; por ello, su concentración plasmática es baja y la de sus metabolitos es alta. Alcanza mayor concentración en la vena porta, que es donde se acantonan *Schistosomas* sensibles al fármaco. Los metabolitos se eliminan lentamente por la orina, a la que confieren un color oscuro.

Las reacciones adversas son menos frecuentes en niños que en adultos. Produce molestias gastrointestinales inespecíficas, pero su toxicidad peculiar es neurológica: insomnio, ansiedad, confusión, agitación, alucinaciones y convulsiones. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes con enfermedad hepática. Puede alterar la onda T del ECG. En enfermos con deficiencia de G-6-PD, produce hemólisis. Debe tenerse especial cuidado en pacientes hepáticos, epilépticos y neuropsiquiátricos. La posibilidad de que sea teratogénico y carcinógeno está todavía en estudio.

Se da en las dirofilariasis por *D. medinensis* y en las esquistosomiasis en dosis de 25 mg/kg/día (máximo de 1,5 g) divididos en dos dosis, durante 5-10 días.

6. Pirantel-pamoato

Es otro antihelmíntico de elección en las infecciones por *Ascaris* y *Enterobius*, en las que consigue curaciones del 90-100% con una sola dosis (v. fig. 70-3); también es muy útil en las *uncinariasis*, en las que obtiene curaciones en el 50-90% de *N. americanus* y en más del 90% de *A. duodenale*. Un análogo, el *oxantel*, es eficaz frente a *T. trichiura*. Su acción es opuesta a la de la pirenzepina. Ejerce acción nicotínica que se manifiesta en despolarización mantenida y parálisis espástica de los gusanos, que son eliminados del intestino por peristaltismo. Apenas se absorbe en el tracto gastrointestinal; solo el 15% se elimina por la orina de forma activa y metabolizada. Puede ocasionar algunas molestias digestivas, anorexia, mareos, náuseas y alguna erupción. Puede producir aumento de transaminasas.

En la ascariasis y la enterobiasis se administra una dosis única de 11 mg/kg (máximo: 1 g) para niños y adultos. En las uncinariasis, la misma dosis durante 3 días. Si es preciso, se puede repetir el tratamiento 1 mes después.

B. Infecciones por cestodos

1. Clasificación

Desde el punto de vista clínico-terapéutico, es útil dividir a los cestodos según la localización de la lesión en dos grupos (v. tabla 70-6): a) intestinales, que viven en el intestino, y b) tisulares, que se encuentran en la sangre y los tejidos.

2. Niclosamida

Es de elección en las cestodiasis de localización intestinal producidas por *Taenia saginata* y *T. solium*, *Diphyllobothrium latum* y *Dipylidium caninum*; aunque también es muy eficaz frente a *Hymenolepis nana*, ocupa un segundo lugar, porque el praziquantel requiere una sola dosis (v. fig. 70-3 y tabla 70-6). Inhibe la fosforilación anaerobia del ADP que se lleva a cabo en las mitocondrias de los cestodos, un proceso que produce energía y depende de la capacidad de fijar CO₂. De esta forma, bloquea el metabolismo energético de los cestodos intestinales.

No se absorbe en el tracto gastrointestinal, por lo que no es activo frente a las larvas de los cestodos y se elimina por las heces. Muy rara vez produce alguna molestia gastrointestinal.

Se utiliza en todas las infecciones por cestodos de localización intestinal; no es necesario utilizar un laxante, con excepción de las infecciones por *T. solium*, para evitar que la siguiente liberación de huevos pueda originar una cisticercosis. Para todos los casos, excepto *H. nana*, basta una sola dosis de 2 g en los adultos, 1,5 g para niños de más de 34 kg, y 1 g para niños de 11 a 34 kg. En las infecciones por *H. nana* se administra durante 5 días seguidos.

3. Praziquantel

Es una pirazinoisoquinolina (v. fig. 70-3) que posee un espectro muy amplio, tanto frente a cestodos como trematodos (v. más adelante). Entre los primeros, es activo frente a *T. solium*, *T. saginata*, *D. latum*, *H. nana* y *D. caninum*, así como en la cisticercosis producida tras la migración de *T. solium*. Entre los trematodos, actúa contra todos los *Schistosomas*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Fasciola hepática*, *Paragonimus westermani*, *Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes* y *Metagonimus yokogawai*.

En su mecanismo de acción destaca su especificidad por actuar contra los gusanos; aumenta la permeabilidad de membranas de las células helmínticas para el paso de iones monovalentes y bivalentes, destacando el calcio entre estos últimos. Sin embargo, esta acción no basta para explicar los complejos efectos sobre los helmintos. A concentraciones pequeñas aumenta la actividad muscular, que termina en contracción y parálisis espástica; con ello, el gusano pierde su capacidad de agarrarse a las paredes del intestino o de los vasos. A concentraciones mayores, el praziquantel provoca modificaciones en los tegumentos del gusano, en forma de vacuolización y vesiculación, que terminan por permitir la fagocitosis del gusano.

Aunque se absorbe por vía oral en el 80%, sufre un intenso fenómeno de primer paso por hidroxilación hepática; el $t_{\text{máx}}$ es de 1 h y la semivida plasmática de 0,8-1,5 h. Se desconoce la actividad antihelmíntica de sus metabolitos, cuya semivida es de 4-5 h, siendo eliminados por la orina. Pasa en el 10-20% la barrera hematoencefálica y pasa también a la leche, donde la concentración llega a ser el 25% de la plasmática.

Las reacciones adversas suelen guardar relación con la dosis. Pueden aparecer cierto malestar, cefalea, mareo y molestias digestivas, en general ligeras. Con menor frecuencia produce cansancio, diarrea, urticaria, prurito, sudor, erupción y ligero aumento de transaminasas, que es reversible. Dada su similitud estructural con los ansiolíticos, aparece somnolencia con cierta frecuencia.

Los enfermos con neurocisticercosis presentan un síndrome caracterizado por cefalea, hipertermia, hipertensión endocraneal, convulsiones y aracnoiditis, como reacción local inflamatoria frente a los organismos muertos.

En las teniasis y las difilobotriasis, se emplean 10-20 mg/kg en una sola toma; en la himenolepiasis, 15-25 mg/kg en una toma. En la cisticercosis, 50 mg/kg/día divididos en tres dosis durante 14 días; si hay complicación neurológica, conviene asociar corticoides (prednisona, 30-40 mg/día). Puede ser necesario repetir otra tanda entre los 3 y los 6 meses.

En las esquistosomiasis o bilharziasis se emplean 40 mg/kg en una sola dosis en el caso de *S. haematobium* y *S. mansoni*, y 40-60 mg/kg divididos en tres dosis para *S. japonicum* y *S. mekongi*. En las fascioliasis y fasciolopsiasis, 75 mg/kg divididos en tres dosis durante un solo día; en la paragonimiasis, la misma dosis durante 1-2 días; en la clonorchiasis y la opistorquiasis, la misma dosis durante 1-3 días, pudiendo repetirse la tanda si es necesario.

4. Albendazol

Su eficacia y propiedades son expuestas en el apartado I, A, 2.2.

C. Infecciones por trematodos

1. Clasificación

Los trematodos o distomas patógenos para la especie humana se encuentran señalados en la tabla 70-7. La clínica depende, fundamentalmente, del lugar de penetración y acantonamiento del parásito. El praziquantel, descrito en el apartado anterior, muestra un espectro muy amplio, por cuanto es activo frente a todos los trematodos patógenos (v. tabla 70-7). A continuación se describen otros fármacos utilizables como alternativa del praziquantel. El niridazol se describe en el apartado III, A, 5.

Tabla 70-7 Infecciones producidas por trematodos y fármacos utilizables

	De elección	Alternativa
<i>Schistosoma haematobium</i>	Praziquantel	Metrifonato
<i>Schistosoma mansoni</i>	Praziquantel	Oxamniquina
<i>Schistosoma japonicum</i> y <i>S. mekongi</i>	Praziquantel	Niridazol, tartrato de antimonio y potasio
<i>Schistosoma intercalatum</i>	Praziquantel	Niridazol
<i>Clonorchis sinensis</i> y <i>Opisthorchis viverrini</i>	Praziquantel	
<i>Fasciola hepática</i>	Praziquantel	Bitionol
<i>Paragonimus westermani</i>	Praziquantel	Bitionol
<i>Fasciolopsis buski</i>	Praziquantel	Tetracloretileno

2. Bitionol

Es un bisfenol clorinado con actividad contra trematodos como *Fasciola hepatica* y *Paragonimus westermani*. Inhibe de manera competitiva la transferencia de electrones al fumarato por la rodoquinona; el resultado es la alteración del metabolismo energético anaerobio, interfiriendo la producción de ATP y provocando la muerte del trematodo. La rodoquinona es exclusiva del parásito, ya que en la cadena respiratoria de los mamíferos, el portador del electrón es la ubiquinona.

En la actualidad, se utiliza como fármaco de segunda elección para *Fasciola hepatica* y *Paragonimus westermani*, ya que el fármaco de elección es el praziquantel. Hay que evitar el uso en el embarazo y en los menores de 8 años. En las paragonimiasis se usa en dosis de 30-50 mg/kg por vía oral, en días alternos hasta un total de 10-15 días. En las fascioliasis, 3 g/día por vía oral en días alternos hasta un total de 15 días.

Provoca molestias gastrointestinales de diverso tipo, mareo, cefalea y erupciones cutáneas. En aplicación tópica provoca, con frecuencia, fotosensibilidad. Rara vez puede producir leucopenia y hepatitis tóxica.

3. Metrifonato

Es un compuesto organofosforado (v. fig. 70-3) que inhibe la colinesterasa (v. cap. 14, apartado III, B). Utilizado inicialmente como insecticida, mostró actividad antihelmíntica; aunque *in vitro* resulta equipotente frente a *Schistosoma mansoni* y *S. haematobium*, en la clínica es eficaz solo contra el *S. haematobium*, quizá por su localización en el plexo vesical. Se piensa que la actividad antihelmíntica es consecuencia de la anticolinesterásica, produciendo parálisis de la musculatura del gusano.

Se absorbe bien por vía oral, transformándose en el organismo en **diclorvos**, metabolito activo. El t_{\max} de ambos compuestos, tras la administración de metrifonato, es de 1 h, y su semivida, de 1,5 h. El diclorvos es inactivado posteriormente en el plasma por esterasas.

Las reacciones adversas, en general, son ligeras y pasajeras: molestias abdominales, debilidad, cefalea, vértigo o mareo. La actividad colinesterásica del plasma desciende intensamente, por lo que debe evitarse el metrifonato en enfermedades en las que ya esté descendida (variantes genéticas, ambientes en los que se empleen abundantemente los organofosforados como insecticidas).

Se emplea como alternativa del praziquantel en la infección por *S. haematobium*; la dosis es de 5-15 mg/kg cada 2 semanas, por un total de 3 dosis.

4. Oxamniquina

Es un derivado tetrahidroquinolínico de gran eficacia frente a *Schistosoma mansoni*; ha logrado curaciones del 100% en Brasil y del 90-100% en África. Los esquistosomas machos son más susceptibles que las hembras, pero las hembras que sobreviven dejan de poner huevos tras la exposición y pierden importancia desde el punto de vista patológico.

Se desconoce su mecanismo de acción. Se absorbe bien por vía gastrointestinal, aunque sufre intensa metabolización y fenómeno de primer paso; el t_{\max} es de unas 3 h; la semivida de eliminación es de 1,5-2 h. Se metaboliza, en su mayor parte, en productos inactivados que se eliminan por la orina.

Puede provocar mareo, somnolencia, molestias digestivas, fiebre, eosinofilia, infiltrados pulmonares, anomalías en las pruebas funcionales hepáticas, alucinaciones y convulsiones en enfermos predispuestos (epilépticos).

Se utiliza por vía oral en el tratamiento de la infección por *S. mansoni*; en el continente americano, 15 mg/kg en una sola dosis después de la comida o poco antes de acostarse para reducir los efectos secundarios; en África, 15 mg/kg dos veces al día durante 2 días.

IV. Infestaciones por ectoparásitos

1. Principios generales

Los ectoparásitos provocan infecciones en la piel que son cada vez más frecuentes, incluso en los países desarrollados. Las más comunes son la **sarna**, producida por garrapatas, las **pediculosis**, por piojos, la **pulicosis**, por pulgas, y la **cinicosis**, por chinches. Su tratamiento exige un diagnóstico exacto.

La sarna se transmite por el ácaro garrapata (*Sarcoptes scabiei*) mediante contacto piel a piel, en general prolongado y no necesariamente sexual. Son característicos el picor y la existencia de tunelillos o surcos creados por el ácaro en la piel, pero pueden no ser aparentes. Es preciso saber establecer el diagnóstico diferencial y, en último término, identificar el ácaro.

En el hombre, las pediculosis están causadas por tres tipos de piojos: *Phthirus pubis* (ladillas), que infestan inicialmente la piel y el pelo del pubis, *Pediculus humanus* (variedad *corporis* o *vestimenti*), que habita en los vestidos e infestan el tronco y extremidades para alimentarse, y *Pediculus humanus* (variedad *capitis*), que afecta el cuero cabelludo. En las viviendas con buenas condiciones higiénicas, las dos primeras infestaciones son poco comunes; sin embargo, las infestaciones por *P. capitis* no respetan el estado socioeconómico de la familia y ni siquiera los lavados regulares de cuerpo y cabeza evitan que aparezca subrepticamente, en general a través de los niños, en forma de liendres o piojos, de ahí que se requieran medidas especiales de lavado en áreas o en épocas en que el piojo extienda el contagio.

P. pubis se transmite casi siempre por contacto sexual; los niños lo adquieren si duermen con uno de los padres infectados. *P. corporis* se transmite por contacto de vestidos o de ropa de cama. *P. capitis* salta de una cabeza a otra, de ahí que su transmisión sea mayor en comunidades de mucha gente o por el uso de peines o gorros de personas infestadas.

El tratamiento de piojos y ladillas es similar, porque ambos viven directamente sobre el paciente; es diferente para *P. corporis*, porque viven y ponen sus huevos en los vestidos y solo utilizan el cuerpo humano para nutrirse.

Las cinicosis están producidas por la chinche *C. lectularis*, que en la piel forma placas dérmicas causantes de intenso picor, pueden ser hemorrágicas, induradas y crónicas. El contacto anal con la ropa de la cama puede ser el sistema de transmisión. El tratamiento exige la eliminación del foco y el alivio sintomático del picor.

Las pulicosis pueden estar producidas por distintos tipos de pulgas: *P. irritans* (humanos), *Ctenocephalides canis* (perro), *C. felis* (gato), *Xenopsylla cheopsis* (rata) o *Cerathophyllus gallinae* (pollo). Se adquieren en sitios públicos y tiendas de animales. El tratamiento es sintomático, pero hay que eliminar el foco, tanto en el animal como en su entorno.

2. Piretrinas

Son productos naturales que se obtienen de las flores de la planta *Chrysanthemum cinerariae folium*; contienen no menos del 1% de piretrinas, de las cuales la mitad, por lo menos, es piretrina I. La actividad insecticida de la flor del *Piretrum* se debe a dos grupos de ésteres. Un grupo consta de piretrina I y cinerina I, que poseen el ácido crisantémico en su porción ácida. El segundo grupo de ésteres consta de piretrina II y cinerina II, que contienen ácido pirétrico como componente ácido.

El *Piretrum* es tóxico para muchos insectos y actúa por contacto; de hecho, es más rápido que el dicofano o el lindano. Sin embargo, su acción es relativamente corta, debido a la biotransformación por hidrólisis y por hidroxilación que sufre en el insecto. La acción de las piretrinas suele prolongarse mediante la adición de un inhibidor enzimático, el **butóxido de piperonilo** y el **bucarpolato**. El butóxido de piperonilo, además de inhibir la degradación de las piretrinas, tiene por sí mismo acción acaricida y cierta actividad insecticida; en conjunto, potencia la acción de las piretrinas. De hecho, los preparados comerciales de piretrinas contienen a menudo

asociado el butóxido de piperonilo al extracto de *piretrum* o algún derivado de piretrina.

Las piretrinas que se emplean contra la pediculosis son varias, pero la más utilizada es la **permetrina**. La **tetrametrina**, al parecer, actúa algo más rápidamente. Las piretrinas son efectivas en el tratamiento de piojos de la cabeza en más del 95% de casos, aunque su resistencia es un problema que se debe considerar. Son neurotóxicas para el piojo (actúan sobre axones del SNC y SNP), estimulando su sistema nervioso, paralizándolo y causándole la muerte. La toxicidad es escasa; puede ser irritante sobre los ojos y la mucosa. Se han descrito algunas reacciones de hipersensibilidad.

Se emplea solo para uso externo, en forma de champús, lociones o aerosoles; es preciso que actúe durante varios minutos, limpiándolos después con otro champú y aclarando bien con agua caliente. Las liendres deben ser extirpadas con un peine de puntas finas y con pinzas. Conviene repetir la limpieza 7 días después. La permetrina al 5% en aplicación única sirve también para el tratamiento de la sarna (infecciones por *S. scabiei*). Para esta última, se requiere una aplicación en masaje, de la cabeza a los pies, dejándolo durante 8-14 h antes de aclarar. Puede producir picor, edema y eritema, escozor y parestias.

3. Lindano

Es el isómero γ del hexacloruro de benceno o **hexaclorociclohexano**. Es de elección para el tratamiento de la sarna, por cuanto basta una sola aplicación; es también útil para el tratamiento de la pediculosis de la cabeza y el pubis, y tiene cierta acción ovicida. Por su liposolubilidad penetra en los parásitos y paraliza su sistema nervioso.

Deben guardarse ciertas precauciones en su uso, debido a su toxicidad potencial. Se absorbe por cualquier vía, incluida la piel y las mucosas, tanto más cuanto más lipofílico sea el vehículo. Se distribuye por todo el organismo; es metabolizado abundantemente en el hígado por enzimas inducibles para originar diversos clorofenoles. A su vez, el lindano es inductor de CYP1A1, CYP2B2, CYP1A2, glutatión-S transferasas y glucuroniltransferasas. La semivida es de unas 20 h.

El lindano irrita ojos y mucosas; puede producir dermatitis por contacto si se emplea de manera excesiva o continuada. Una vez absorbido, origina un cuadro neurológico grave, caracterizado por activación del SNC con convulsiones, seguido de depresión. La acción se debe a una combinación de inhibición de los sistemas GABA cerebrales y de los sistemas de transporte relacionados con ATP-*asas*. Por eso, se deben seguir muy estrictamente las instrucciones de aplicación.

Para el tratamiento de la *pediculosis* de la cabeza, se usa en forma de champú o de loción al 1%, dejándolo actuar durante unos 4 min, seguido de intenso lavado. En las pediculosis púbicas conviene lavar bien el pelo

del pubis, la región perineal, el abdomen, los muslos e incluso el tronco y las axilas. En ambos casos se repite el tratamiento 1 semana después. En las pediculosis del cuerpo se aplica una capa fina de loción o crema en el área infestada y en las áreas pilosas adyacentes, dejándola durante 8-12 h; después se lava. En la *sarna* se aplican 20-30 g por todo el cuerpo excepto la cara, evitando ojos y mucosas; se deja durante una noche (8-12 h) y se lava intensamente. Basta con una aplicación, pero a veces se necesita repetir 1 semana después. Su eficacia aumenta al combinarlo con benzoato de bencilo.

4. Crotamitón

Es la *N*-etil-*N*-O-tolilcrotonamida, que tiene poderosa actividad acaricida; es de elección en el tratamiento de la sarna, aplicándolo en crema o loción al 10% después del baño y dejándolo secar. La aplicación debe comprender todo el cuerpo, especialmente debajo de los pliegues. Es recomendable hacer una segunda aplicación al cabo de 24 h. Se cambia toda la ropa, incluida la de cama, después del tratamiento. Se ha afirmado que tiene, además, actividad antiprurítica por sí mismo, pero es discutible. A veces produce una ligera dermatitis por contacto. Debe evitarse el contacto con ojos, boca y meato uretral.

5. Otros fármacos

El **mesulfeno** es el 2,7-dimetiltiantreno, que tiene propiedades parasitidas y antipruríticas. Se emplea en las pediculosis, el acné, la seborrea y la sarna. Se debe aplicar diariamente durante 3 días sobre la zona afectada, frotando con fuerza, para lavar después con agua caliente. Se han descrito algunos casos de sensibilización.

El **carbarilo** es el 1-naftilmetilcarbamato, con capacidad de inhibir la colinesterasa, que se ha empleado como insecticida; se emplea también en la pediculosis *capitis* en loción o champú al 0,5-1%.

La toxicidad corresponde a la general de los carbamatos anticolinesterásicos; los síntomas de intoxicación son más cortos y menos intensos que con los organofosforados (v. *cap. 14*).

El **benzoato de bencilo** es un ingrediente del bálsamo de Perú que se ha utilizado como insecticida y conservante de perfumes y alimentos. Es activo en la sarna y pediculosis, por lo que se utiliza tópicamente en asociación con lindano para el tratamiento de la sarna.

En situaciones de sarna particularmente resistente se recurre a la **ivermectina** (v. apartado III, A, 4) (oral 0,2 mg/kg) y **tiabendazol** (oral y tópico) (v. apartado III, A, 2.3).

El **malatión** es un organofosfato que se une irreversiblemente a la colinesterasa. Presenta una toxicidad relativamente baja, pero su absorción o ingestión causan mala oxón, que es considerablemente más tóxica. La loción de malatión al 0,5% es muy efectiva. Un estudio demostró que el malatión es más efectivo que las piretrinas y el lindano, ya que tiene una excelente actividad ovicida. Sin embargo, por su olor desagradable y porque su ingestión puede causar depresión respiratoria, es considerado un fármaco de segunda elección.

BIBLIOGRAFÍA

Parasitología general

- Becerril Flores M, Romero Cabello R. Parasitología Médica. 3.ª ed. McGraw Hill Interamericana; 2011.
- Carranza-Rodríguez C, Mateos-Rodríguez F, Muro A, Pérez Arellano JL. Tratamiento antiparasitario. *Medicine* 2010;10(54):3664-72.
- Guerrant R, Walker D, Weller P, editors. Tropical Infectious Diseases. Principles, pathogens, and practice. 3th edition. Elsevier, EUA; 2011.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.

Prats G. Microbiología y Parasitología Médica. 1.ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2012.

Zeibig E. Clinical Parasitology, a Practical Approach. 2th ed Saunders; 2011.

Zhou X, Bergquist R, Olveda R, Utzinger J. Advances in Parasitology. Vol. 72: Important Helminth Infections In Southeast Asia: Diversity And Potential For Control And Elimination, Part A. 1st edition. 2010.

Antiparasitarios: protozoos

Alvar J, Croft S, Olliaro P. Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. *Adv Parasitol* 2006;61:223-74.

Baird JK. Effectiveness of antimalarial drugs. *N Engl J Med* 2005;352:1565-77.

Barradell LB, Fitton A. Artesunate: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of malaria. *Drugs* 1995;50:714-41.

Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Prevention of malaria in long-term travelers. *JAMA* 2006;296:2234-44.

Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:111-26.

Dellicour S, Hall S, Chandramohan D, Greenwood B. The safety of artemisinins during pregnancy: A pressing question. *Malar L* 2007;6:15.

Eastman RT, Fidock DA. Artemisinin-based combinations therapies: A vital tool in efforts to eliminate malaria. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:864-74.

Freedman DO. Clinical practice. Malaria prevention in short-term travelers. *N Engl J Med* 2008;359:603-12.

Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* 1997;54:679-708.

German PI, Aweeka FT. Clinical pharmacology of artemisinin-based combination therapies. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:91-102.

Griffiths JK. Human cryptosporidiosis: epidemiology, transmission, clinical disease, treatment and diagnosis. *Adv Parasitol* 1998;40:37-85.

Haile LG, Flaherty JF. Atovaquone: a review. *Ann Pharmacother* 1993;27:1488-94.

Hoffman SL. Artemether in severe malaria. Still too many deaths. *N Engl J Med* 1996;335:124-5.

Kennedy PG. The continuing problem of human African trypanosomiasis. *Ann Neurol* 2008;64:116-26.

Lamp KC, Freeman CD, Klutman NE, Lacy MK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:353-73.

Ortega YR, Adam RD. Giardia: overview and update. *Clin Infect Dis* 1997;25:545-50.

Rosenthal PJ. Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 2008;358:1829-36.

Schalenghauf P, Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: Strategies for risk groups. *Clin Microbiol Res* 2008;21:466-72.

Wang CC. Molecular mechanisms and therapeutic approaches to the treatment of African trypanosomiasis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:93-127.

WHO-World Health Organization. Global malaria control and elimination: report of a technical review. January 2008.

WHO-World Health Organization. Global report of antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000-2010.

Antiparasitarios: helmintos y ectoparásitos

Albonico M. Methods to sustain drug efficacy in helminth control programmes. *Acta Trop* 2003;86:233-42.

Aragon AD, Imani RA, Blackburn VP, et al. Towards an understanding of the mechanism of action of praziquantel. *Mol Biochem Parasitol* 2009;164:57-65.

Bagheri H, Simiand E, Montastruc JL, et al. Adverse drug reactions to anthelmintics. *Ann Pharmacother* 2004;38:383-8.

Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006;367:1521-32.

Broker S, Bethony J, Holtez PJ. Hookworm infections in the 21st century. *Adv Parasitol* 2004;58:197-228.

Dayan AD. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Trop* 2003;86:141-59.

Goa KL, McTavish D, Clissold SP. Ivermectin: a review of its antifilarial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy in onchocerciasis. *Drugs* 1991;42:640-58.

Horton J. Global anthelmintic chemotherapy programs: learning from history. *Trends Parasitol* 2003;19:405-9.

Hotez P. Mass drug administration and integrated control of the world's high prevalence neglected tropical diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:659-64.

Hotez PJ, Brooker S, Bethony J, et al. Current concepts: hookworm infection. *N Engl J Med* 2004;351:799-807.

Keiser J, Ullzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;299:1937-48.

Lacey E. Mode of action of benzimidazoles. *Parasitol Today* 1990;6:107-12.

Morris DL. Albendazole: objective evidence of response in human hydatid disease. *JAMA* 1985;253:2053-7.

Roos TC, Alam M, Roos S, Merk HE, Bickers DR. Pharmacotherapy of ectoparasitic infections. *Drugs* 2001;61:1067-88.

Stephenson I, Wiselka M. Drug treatment of tropical parasitic infections. Recent achievements and developments. *Drugs* 2000;60:985-95.

Taylor MJ, Hoerauf A. A new approach to the treatment of filariasis. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:727-31.

WHO. Health of school children: treatment of intestinal helminths and schistosomiasis; 1995 WHO/SCHISTO/95.112, WHO/CDS/95.1.

WHO. The control of schistosomiasis. WHO Technical report Series 830. Ginebra: WHO; 1993.

WHO. WHO model prescribing information-drugs used in parasitic diseases. 2nd ed. Ginebra: WHO; 1995.