

ANTIBACTERIANOS DE ACCIÓN SISTÉMICA. PARTE II. OTROS GRUPOS DE ANTIBIÓTICOS

Manuel Cué Brugueras¹ y Moisés Morejón García²

RESUMEN: Se presenta la segunda parte de una revisión bibliográfica sobre los antibacterianos de acción sistémica, la cual incluye grupos de antibióticos tan importantes como aminociclitolos, aminoglucósidos, diaminopirimidinas, estreptograminas, fosfomicinas, fusidanos, glicopéptidos, lincosamidas, macrólidos, nitrofuranos, nitroimidazoles, polipéptidos, quinolonas y rifamicinas.

Descriptores DeCs: ESPECTINOMICINA/farmacología; ANTIBIOTICOS AMINOGLICOSIDOS/farmacología; VIRGINIAMICINA/farmacología; FOSFOMICINA/farmacología; ACIDO FUSIDICO/farmacología; ANTIBIOTICOS GLICO PEPTIDOS/farmacología; LINCOMICINA/farmacología; ANTIBIOTICOS MACROLIDOS/farmacología; NITROFURANOS/farmacología; NITROMIDAZOLES/farmacología; PEPTIDOS/farmacología; AGENTES ANTIINFECCIOSOS DE QUINOLONA/farmacología

Otros grupos de antibióticos

AMFENICOLES

El cloramfenicol fue obtenido del *Streptomyces venezuelae*, en 1947, aunque en la actualidad se produce sintéticamente, y fue el primer antibiótico de amplio espectro descubierto. Es un derivado del ácido dicloroacético con un nitrobenzono, de acción principalmente bacteriostática, que actúa interfiriendo la síntesis de proteínas bacterianas, al fijarse a la subunidad 50s del ribosoma. Su rango de actividad es similar al de la tetraciclina e incluye bacterias

grampositivas y gramnegativas, rickettsias y clamidias. Sus principales indicaciones son contra *Salmonella typhi*, *H. influenzae* y *B. fragilis*, aunque actualmente su uso se ha restringido a infecciones severas, debido a que puede causar depresión de la médula ósea, originando anemia aplásica, complicación rara pero potencialmente mortal. Es activo cuando se administra por vía oral e intravenosa, pero no intramuscular. Se difunde en el LCR y se inactiva en el hígado, apareciendo sólo una pequeña proporción en la orina sin alterarse. El cloramfenicol es uno de los fármacos de elección en las siguientes infecciones: 1) fiebre tifoidea y otras infecciones graves por *Salmonella*;

¹ Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Departamento Servicios Especiales de Información, CNICM. Ciudad de La Habana.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna. Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Comandante Manuel Fajardo".

2) meningitis por *H. influenzae* resistente a la ampicilina o cuando no se puede utilizar esta ni una cefalosporina de tercera generación; 3) meningitis meningocócica o neumocócica en pacientes alérgicos a la penicilina (aunque se han reportado bajos resultados en algunos casos); 4) infecciones graves causadas por *B. fragilis*, incluyendo infecciones del SNC; 5) infecciones por *Rickettsia* que no responden a las tetraciclinas o en las que estas no se pueden utilizar. En las meningitis meningocócicas, neumocócicas y por *H. influenzae*, es un bactericida eficaz y, en las producidas por *Enterobacteriaceae*, es un bacteriostático relativamente ineficaz.¹⁻⁵

El tiamfenicol es un derivado semisintético del cloramfenicol, que tiene menos reportes de anemia aplásica y se considera menos tóxico que el cloramfenicol. No se metaboliza en el hígado y se excreta, fundamentalmente, inalterado. En muchos países se usa de forma similar al cloramfenicol.⁶

AMINOCICLITOLES

La espectinomicina es un antibiótico aminociclitol, producido por el *Streptomyces spectabilis*, que tiene propiedades similares a las de la estreptomycinina. La espectinomicina es un antibiótico bacteriostático que se une a la subunidad 30s de los ribosomas e inhibe así la síntesis proteica bacteriana. Es activa contra un amplio rango de bacterias gramnegativas, pero su actividad es menor que la de otros agentes y se usa sólo en el tratamiento de las infecciones gonocócicas, debiéndose reservar para los pacientes que no pueden tratarse con ceftriaxona y que probablemente estén infectados por microorganismos resistentes a la penicilina. Es eficaz en dosis única intramuscular para el tratamiento

de la uretritis, cervicitis y proctitis gonocócica, pero no es eficaz en la faringitis gonocócica.^{1,2,7}

AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos son un grupo de antibióticos bactericidas derivados de bacterias del orden de los actinomicetales, del género *Streptomyces* (frameticina, kanamicina, neomicina, paramomicina, estreptomycinina y tobramicina) y del género *Micronospora* (gentamicina y sisomicina). Son policones de aminoazúcares en unión glucosídica, cuya polaridad es en parte responsable de sus propiedades farmacocinéticas, comunes a todos los miembros del grupo, entre los cuales se encuentran: que ninguno se absorbe bien por vía oral, no penetran fácilmente el LCR y se excretan con relativa rapidez por el riñón normal. Su espectro antimicrobiano es muy similar, actúan interfiriendo la síntesis proteica, posiblemente por enlaces irreversibles a la subunidad 30s y a algunas extensiones de la 50s de los ribosomas bacterianos, aunque la forma en que los mismos llevan a cabo la muerte celular no se conoce completamente. Son activos sólo frente a bacilos aerobios gramnegativos y estafilococos, y tienen poca actividad frente a estreptococos y anaerobios. Cuando se administran en combinación con penicilina, incrementan su actividad contra algunos enterococos y estreptococos y se utiliza, junto a ésta, en el tratamiento de endocarditis por estos microorganismos. La ototoxicidad que originan es la mayor limitación que presenta su uso; la estreptomycinina y la gentamicina son consideradas las más tóxicas para la rama vestibular del octavo nervio craneal y la neomicina y la kanamicina para la rama auditiva. Otros efectos adversos del grupo son: nefrotoxicidad,

actividad bloqueadora neuromuscular y alergia, incluyendo reacciones cruzadas. La nefrotoxicidad está asociada con las terapias prolongadas.^{1,2,8-10}

La estreptomina fue aislada de cepas *Streptomyces griseus*, en 1944, convirtiéndose en el primer aminoglucósido disponible en el mercado. Tiene usos limitados debido a que muchas bacterias le son resistentes. Se utiliza en el tratamiento de la brucelosis, la tularemia y la peste. También se emplea, junto con isoniazida y rifampicina, en el tratamiento de la tuberculosis y, junto con penicilina o vancomina, en el tratamiento o profilaxis de la endocarditis estreptocócica. También se utiliza como parte del régimen de tratamiento de las infecciones causadas por otras micobacterias. La dihidroestreptomina, un producto de la reducción química de la estreptomina, ha quedado en desuso debido a su alta toxicidad.^{6,10}

La neomicina, mezcla de los isómeros B y C y segundo aminoglucósido que se obtuvo, y la frameticina, semejante a la neomicina B, no se administran por vía parenteral debido a su toxicidad, aunque pueden administrarse por vía oral para la preparación del intestino, previa a la cirugía en el tratamiento del coma hepático, con el objetivo de reducir la población bacteriana del tracto gastrointestinal y la producción de amoníaco. Los compuestos relacionados paramomicina, que también actúa contra los protozoos y helmintos y se utiliza en el tratamiento de la amebiasis intestinal, infecciones por cestodos y leishmaniasis; y kanamicina, son menos tóxicas que la neomicina y se usan por vía sistémica. La kanamicina no es activa contra la *Ps. aeruginosa* y ha sido desplazada por la gentamicina y otros nuevos aminoglucósidos, aunque se usa en la gonorrea penicilinoresistente. La gentamicina, que fue aislada de la *Micronospora*

purpúrea, en 1963, es activa contra la *P. aeruginosa* y *Serratia marcescens* y se utiliza bastante en el tratamiento de infecciones graves por bacilos gramnegativos. También se utiliza, junto con penicilina o vancomina, en el tratamiento de la endocarditis estreptocócica, enterocócica o por *S. aureus*. Es el aminoglucósido de elección cuando se desea un sinergismo medicamentoso contra microorganismos grampositivos, como estafilococos, enterococos.^{2,3,9,10}

La tobramicina, es uno de los varios componentes del complejo de aminoglucósidos nebramicina, se obtiene del *Streptomyces tenebrarius* y tiene un espectro antimicrobiano muy similar al de la gentamicina, pero es el de mayor actividad contra *P. aeruginosa* y es menos activa contra *Serratia marcescens*. La amikacina, derivado semisintético de la kanamicina, es menos susceptible a la inactivación enzimática y su espectro de acción es similar al de la gentamicina. La amikacina tiene el mismo espectro de actividad que la gentamicina y la tobramicina, pero es menos susceptible a la inactivación enzimática, por lo que es de gran valor en el tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos resistentes a la gentamicina y la tobramicina. La amikacina debe reservarse para el tratamiento de estas infecciones resistentes, debido a que la resistencia a la misma, por lo general, significa resistencia a todos los aminoglucósidos disponibles. Además, la amikacina es varias veces más cara que la gentamicina, pudiendo costar los tratamientos hasta \$40/día.^{2,3,9,10}

La sisomicina está estrechamente relacionada con la estructura de la gentamicina y de la netilmicina, que es su derivado N-etilo. La netilmicina puede ser activa contra algunas cepas de bacterias resistentes a la gentamicina y la tobramicina, pero es más susceptible que la amikacina a

la alteración enzimática. Otros aminoglucósidos recientemente introducidos o en investigación son la isepamicina, la micronomicina y la pentisomicina.⁹⁻¹¹

Los aminoglucósidos se inactivan *in vitro* por las penicilinas antipseudomonas, como la carbenicilina y por ello estos dos agentes no se deben mezclar. *In vivo* puede haber inactivación de los aminoglucósidos en los pacientes con insuficiencia renal que reciben una penicilina y un aminoglucósido, cuando los intervalos entre las dosis de este último son cortos. Debido a su potencial toxicidad y espectro antimicrobiano, los aminoglucósidos se deben usar solo en el tratamiento de infecciones importantes. Las dosis deben ser controladas para mantener una concentración plasmática dentro del rango terapéutico, pero evitando una posible acumulación, especialmente en pacientes con deficiencia renal. La gentamicina y tobramicina son los antibióticos de elección en el tratamiento de infecciones severas originadas por microorganismos sensibles a los aminoglucósidos y se usan a menudo en asociación con otros agentes antibacterianos. La amikamicina y netilmicina deben reservarse para infecciones graves de cepas resistentes a la gentamicina y otros aminoglucósidos. No deben usarse solos en el tratamiento de la neumonía por microorganismos gramnegativos y, si es posible, hay que evitar su uso en ancianos y pacientes con disfunción renal o trastornos auditivos. Se recomienda una dosificación inicial y después una individualización del tratamiento. Las dosis únicas diarias son eficaces.^{2,10}

DIAMINOPYRIMIDINAS

La trimetoprima es una diaminopirimidina, que impide la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato, tiene un

espectro de acción antimicrobiana similar al de las sulfonamidas y ha demostrado un sinergismo medicamentoso *in vitro* con estos agentes. Inicialmente sólo estuvo disponible en combinación con sulfonamidas, más comúnmente con el sulfametoxazol, en el cotrimoxazol, pero en la actualidad, también se usa sola en el tratamiento de infecciones del tracto urinario o respiratorio. Entre sus análogos se encuentran la brodimoprima, metioprima y tetroxoprima.^{6,12}

ESTREPTOGRAMINAS

Las estreptograminas son antibióticos derivados del *Streptomyces spp.*, de las cuales las más conocidas son la pristinamicina y la virginiamicina. Ambas son de administración oral y se caracterizan por estar formados por 2 componentes, los cuales actúan sinérgicamente. Uno de los componentes está relacionado en su estructura con los macrólidos y por ello su espectro antimicrobiano es similar al de la eritromicina. Existe resistencia cruzada entre los miembros del grupo, así como con los macrólidos y las lincosamidas.⁷

La reciente combinación de quinupristina-dalfopristina es la primera formulación de estreptograminas de uso parenteral, la cual se encuentra en ensayos clínicos fase III, en los EE.UU. Esta combinación desarrolla un sinergismo que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas y ha mostrado actividad *in vitro* contra la mayoría de los microorganismos grampositivos, incluyendo muchas cepas de estreptococos y estafilococos resistentes a la eritromicina, penicilina y meticilina, así como frente a microorganismos anaerobios. *Moraxella catarrhalis* es también susceptible a este antibiótico, pero *Haemophilus influenzae* lo es moderadamente y *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter*

spp. le son resistentes. Presenta sinergismo con otros antibióticos, lo cual se ha demostrado en *Enterococcus faecium* vancomicino-resistentes y *S. aureus* meticilino-resistente, combinan vancomicina con quinupristina-dalfopristina.^{13,14}

FOSFOMICINAS

La fosfomicina es un derivado del ácido fosfónico activo contra bacterias gramnegativas y algunas grampositivas. Se puede administrar por vía oral y parenteral en el tratamiento y profilaxis de no complicadas de gérmenes sensibles, entre los cuales se hallan *Staphylococcus spp.* (incluidos meticilino-resistentes, algunos estreptococos, la mayoría de las *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae*, *Neisseria spp.*, *E. Coli* y algunas cepas de *P. aeruginosa*, pero no es activa frente a *Bacteroides spp.* La fosmidomicina es otro derivado del ácido fosfónico.¹⁵⁻¹⁸

FUSIDANOS

El ácido fusídico se obtiene del *Fusidium coccineum* y tiene un espectro de acción antibacteriana reducido, pero es activo con el *S. aureus*, por lo que se usa en infecciones estafilocócicas. No obstante, debido a la resistencia de algunas cepas, usualmente se administra en asociación con otros antibióticos.⁶

GLICOPÉPTIDOS

La vancomicina es un antibiótico glicopeptídico bactericida, producido por *Strep. orientalis*, que actúa interfiriendo la síntesis de la pared celular bacteriana. Es

muy activo contra los cocos grampositivos, incluyendo cepas de *S. aureus* y *S. epidermidis* resistentes a las penicilinas y cefalosporinas y tiene actividad bacteriostática frente a los enterococos. Todos los bacilos gramnegativos son resistentes a la vancomicina. Penetra en los líquidos corporales, incluidos los líquidos pleural, pericárdico, sinovial, ascítico y el LCR, y en la bilis alcanza niveles terapéuticos. Se elimina sin cambios por filtración glomerular, por lo que se acumula cuando hay insuficiencia renal y se deben medir las concentraciones séricas y disminuir las dosis en los pacientes cuya función renal está disminuida. Es un agente alternativo eficaz en el tratamiento y profilaxis de infecciones por microorganismos grampositivos en pacientes graves alérgicos a los betalactámicos y es el antibiótico de elección en infecciones por estafilococos meticilino-resistentes. Se administra por vía IV en el tratamiento de infecciones graves, incluyendo neumonía, empiema, endocarditis por *Streptococcus viridans*, osteomielitis y abscesos del tejido blando, cuando no pueden usarse otros antibióticos como penicilinas y cefalosporinas, debido a resistencia bacteriana o a reacciones de hipersensibilidad del paciente. También puede utilizarse en combinación con un aminoglucósido para la endocarditis causada por *Enterococcus faecalis* y es efectiva para el tratamiento de infecciones producidas por *Flavobacterium* y especies de *Corynebacterium*. Como agente oral, la sal de clorhidrato se absorbe poco en el tracto gastrointestinal y se usa en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa causada por bacterias productoras de toxinas, como *C. difficile*. La teicoplanina tiene propiedades similares a las de la vancomicina, al igual que la ramoplanina, que es activa también contra *Bacteroides spp.*^{3,19-22}

LINCOSAMIDAS

La lincomicina se obtiene del *Streptomyces lincolnensis* y fue el primer antibiótico del grupo de las lincosamidas. La clindamicina es un derivado de la lincomicina, el cual se usa más en la actualidad. Aunque no están relacionadas estructuralmente con la eritromicina y otros macrólidos, su actividad antimicrobiana es similar y actúan, también, inhibiendo la síntesis de proteínas en el ribosoma bacteriano. Pueden ser bacteriostáticos o bactericidas en dependencia de la concentración y son activos, mayormente, contra bacterias grampositivas y *Bacteroides spp.* Ambas tienen una actividad similar, pero la clindamicina es más activa que la lincomicina *in vitro*. Presentan resistencia cruzada con otros antibióticos de los grupos macrólido y estreptograminas. Se han usado, al igual que la eritromicina, como sustitutos de la penicilina, pero varios reportes han indicado que originan colitis pseudomembranosa severa y algunas veces fatal lo que ha motivado que se use solo cuando no hay otra alternativa. La principal indicación de las lincosamidas en la actualidad, es en el tratamiento de infecciones severas por anaerobios, aunque el metronidazol y algunos betalactámicos son más apropiados en dependencia del tipo de infección. Se pueden administrar por vía oral y parenteral. Penetran bien la médula y se han usado, con buenos resultados, en la osteomielitis. La clindamicina se usa, también, en la profilaxis de endocarditis en pacientes alérgicos a la penicilina, neumonías adquiridas en la comunidad, abscesos pulmonares, infecciones recurrentes por estreptococos betahemolíticos, intraabdominales y otras por *B. fragilis* (con agentes efectivos contra bacilos gramnegativos). Se absorbe mejor en el tracto gastrointestinal y se afecta menos por la presencia de alimentos en el estómago.^{3,7}

MACRÓLIDOS

Son un grupo grande de antibióticos derivados, fundamentalmente, del *Streptomyces spp.*, que tienen en común un anillo lactona macrocíclico enlazado a uno o más azúcares. Son bases débiles y ligeramente solubles en agua. Sus propiedades son muy similares en general, tienen una toxicidad baja y el mismo espectro de actividad antimicrobiana. Presentan resistencia cruzada entre los miembros del grupo y con las lincosamidas y las estreptograminas. Son bacteriostáticos y bactericidas en dependencia de la concentración y del tipo de microorganismo, actúan interfiriendo la síntesis de proteínas bacterianas. Su espectro de acción es similar al de la penicilina, pero estos son activos, también, contra la *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* y algunas rickettsias y clamidas. La eritromicina fue descubierta en 1952 y es el único del grupo que se ha usado ampliamente. Se destruye por los ácidos gástricos y por eso se formula en forma de tabletas con revestimiento entérico o en sales de ésteres, como estearato, etilsuccinato o estolato, que la hacen más estable, pero también más cara. Además, sus sales de lactobionato o gluceptato se pueden administrar por vía intravenosa. Se usa como sustituto de la penicilina en muchas infecciones, especialmente alérgicos a ésta, como son las infecciones por estreptococos del grupo A (aunque se han reportado casos de resistencia) y neumococos, presentes en faringitis e infecciones leves de la piel y los tejidos blandos y en la neumonía atípica contraída en la comunidad. No se debe utilizar en el tratamiento de la meningitis. Es el fármaco de elección en las infecciones por *M. pneumoniae*, *Legionella*, *Bordetella pertussis* y *H. ducreyi* (chancroide) en los portadores de *C. diphtheriae*, en la

gastroenteritis por *Campylobacter* y para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad por los adolescentes y adultos menores de 60 años sin criterio de ingreso.^{2,7,23-29}

La oleandomicina se administra por vía oral y parenteral como fosfato. Su éster triacetilo se absorbe mejor por el tracto gastrointestinal pero, al igual que la eritromicina estólato, es hepatotóxica. Otros macrólidos más recientes, son la azitromicina, claritromicina, micocamicina, rokatimicina y roxitromicina. Todos ellos tienen en esencia propiedades similares a las de la eritromicina, aunque pueden diferir en su farmacocinética. La azitromicina presenta mayor actividad frente a *H. influenzae* y se utiliza en infecciones respiratorias leves o moderadas causadas por este microorganismo, micoplasmas, *S. pneumoniae*, *Moraxella* y clamidias, así como de la piel y tejidos por estafilococos y estreptococos, osteomielitis, IU y como alternativa al tratamiento con doxiciclina de la uretritis por *Chlamydia*. La claritromicina es activa frente a *Mycobacterium avium-intracellulare* y se utiliza en la neumonía por estreptococos y *Legionella*, infecciones por *H. influenzae* y del tracto respiratorio inferior y superior, si existe intolerancia a la eritromicina; interactúa con la teofilina y ciclosporina y se inactiva de forma conjunta con la terfenadina y astemizol.^{3,24-39}

Otros macrólidos más modernos son: rosamicina, que a diferencia de los anteriores se obtiene de *Micronospora spp*; espiramicina, que es efectiva en el tratamiento de toxoplasmosis y criptosporidiosis; josamicina, kitasamicina y midecamicina, que se usan más en Europa y Japón; y diritromicina y fluritromicina, que son de reciente introducción en el mercado.^{24,25,31,39}

NITROFURANOS

La nitrofurantoína, es un nitrofurano sintético, que se utiliza por vía oral en el

tratamiento y profilaxis de IU causadas por bacterias gramnegativas o *Enterococcus*. Se concentra en la orina, pero no logra concentraciones antimicrobianas en sangre, por lo que se prefieren otros agentes para tratar estas infecciones, como son la ampicilina, el cotrimoxazol, la trimetoprima o las 4-quinolonas. Es activa frente a *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter spp*, estafilococos y enterococos, pero son resistentes *Pseudomonas* y muchas cepas de *Proteus*. Es bacteriostática para la mayoría de los microorganismos sensibles y rara vez estos se vuelven resistentes durante el tratamiento. La actividad antibacteriana es mayor en una orina ácida. Está contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal, dado que puede provocar toxicidad grave y a veces no se alcanzan las concentraciones adecuadas en la orina. Puede causar hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato dehidrogenasa, así como reacciones hepatocelulares y hepatitis crónica y su uso continuado está asociado con fibrosis pulmonar.^{7,27,40}

NITROIMIDAZOLES

El metronidazol es un agente microbicida activo sólo contra protozoos como *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* y *Trichomonas vaginalis* y bacterias anaerobias estrictas. No es activo frente a bacterias aerobias ni microaerófilas. Se absorbe bien por vía oral, aunque también se emplea por vía parenteral y rectal y se distribuye ampliamente en los líquidos corporales, incluyendo el LCR. Se emplea, sobre todo, en el tratamiento de infecciones por protozoos y en infecciones graves por anaerobios, particularmente *B. fragilis*. Es el fármaco de elección en la vaginitis por *Gardnerella vaginalis* y se ha utilizado, también, con éxito en la enfermedad de Crohn. Su uso principal es en las infeccio-

nes causadas por anaerobios en las zonas intraabdominales y pélvicas, trichomoniasis, giardiasis, disentería amebiana, infecciones por *Entamoeba histolytica*, en la profilaxis de cirugía colorrectal y en úlceras y gastritis por *H. pylori* en combinación con subsalicilato de bismuto y amoxicilina o tetraciclina. Tiene escasa actividad frente a los cocos grampositivos microaerófilos, por lo que no es muy eficaz en los abscesos pulmonares. Es útil en el tratamiento de meningitis, abscesos cerebrales, endocarditis y septicemias causadas por anaerobios sensibles. Es un fármaco de elección en el tratamiento de las colitis por *C. difficile*.^{2,3,41}

Otros compuestos nitroimidazólicos son el ornidazol y el tinidazol. Ambos son activos también contra protozoos y bacterias anaerobias y se usan, al igual que el metronidazol, en el tratamiento y profilaxis de un amplio rango de infecciones. Se administran por vía oral y parenteral y tienen una vida media más larga que el metronidazol, por lo que el ornidazol puede ser dado 2 veces al día por vía oral y el tinidazol 1 sola vez, después de los alimentos como se sugiere para todo el grupo. El ornidazol se administra, además, en pesarios vaginales para el tratamiento de infecciones por *G. vaginalis*.⁶

POLIPÉPTIDOS

Los polipéptidos son antibióticos bactericidas producidos por diferentes cepas de *Bacillus polymyxa* (*B. aerosporus*), que actúan destruyendo la membrana celular bacteriana. La polimixina B y la colistina tienen una actividad similar, restringida a las bacterias gramnegativas, incluyendo *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Bordetella*, *Shigella* y particularmente *P. aeruginosa*. Su uso sistémico por vía parenteral se ha

abandonado bastante debido a su toxicidad renal y sobre el sistema nervioso, sobre todo desde que se dispone de agentes más seguros y eficaces (aminoglucósidos y penicilinas antipseudomonas). No se absorben por vía oral y sus sulfatos se usan en infecciones del tracto gastrointestinal por bacterias gramnegativas. No son activas frente a *Proteus sp.* ni bacterias grampositivas. La bacitracina es un polipéptido activo sólo frente a microorganismos grampositivos y algunos gramnegativos, como gonococos y meningococos. Inhibe la síntesis de la pared celular; es nefrotóxica y no se debe emplear por vía parenteral. Comúnmente se usa en forma tópica y es eficaz por vía oral en el tratamiento de la colitis por *C. difficile*.^{7,42}

QUINOLONAS

Los ácidos quinoloanacarboxílicos, carboxiquinolonas o 4-quinolonas son un grupo de agentes antibacterianos sintéticos, los cuales se relacionan estructuralmente con el ácido nalidíxico, que fue sintetizado en 1962 y se constituyó en la primera quinolona. El término quinolona o 4-quinolona se usa como nombre genérico del esqueleto 4-oxo-1,4-dihidroxiquinolina. El ácido nalidíxico es activo contra las bacterias gramnegativas, pero tiene muy poca actividad contra *Pseudomonas* y microorganismos grampositivos. Debido a que las concentraciones bactericidas se logran solo en la orina, su uso se ha limitado al tratamiento de las IU, aunque también se utiliza en el tratamiento de shigelosis y como parte de los regímenes de descontaminación del tracto digestivo en pacientes con cuidados intensivos. A partir del ácido nalidíxico se han obtenido otros agentes, como el ácido oxolínico, ácido piromídico,

acrosoxacino y cinoxacino los cuales, aunque algunos tienen mayor actividad *in vitro* contra los microorganismos gramnegativos y algunos grampositivos, ninguno se ha considerado como un avance clínico significativo sobre el ácido nalidíxico. El acrosoxacino se usa sólo en el tratamiento de la gonorrea, mientras que el ácido pipemídico tiene alguna actividad contra *Pseudomonas*.^{7,43-46}

FLUORQUINOLONAS

En los años 80 comenzaron a obtenerse las quinolonas fluorinadas. La primera de ellas fue el flumequino y, posteriormente, con la adición de un grupo 7-piperazinil y un átomo de flúor en la posición 6 se han obtenido una serie de piperazinil quinolonas fluorinadas, que tienen un espectro de acción superior al del ácido nalidíxico y propiedades farmacocinéticas para el tratamiento de infecciones sistémicas; entre las mismas se hayan: norfloxacin (primer ad este grupo), amifloxacin, ciprofloxacino, enoxacin, esparfloxacino, feroxacin, levofloxacin, lomefloxacino, nadifloxacino, ofloxacino, pefloxacino, sulfloxacino y tosufloxacino. Las fluorquinolonas son muy activas contra los bacilos y cocos gramnegativos, incluyendo las Enterobacteriaceae, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *P. aeruginosa*. Sin embargo, son menos activos contra los microorganismos grampositivos, como los estafilococos y mucho menos activas contra los estreptococos, como el *Streptococcus pneumoniae*, pero son activos contra las micobacterias, micoplasmas, rickettsias y *Plasmodium falciparum*. Su actividad contra las bacterias anaerobias es generalmente pobre y se ha observado la

aparición de resistencia, en particular frente a *P. aeruginosa* y *S. aureus* resistentes a la meticilina. La resistencia a una fluorquinolona significa generalmente que existe resistencia a todas ellas. El ciprofloxacino se utiliza en la pielonefritis, prostatitis, IU severas (especialmente cuando se sospecha de resistencia al cotrimoxazol), gastrointestinales bacterianas (incluyendo *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli* enterotoxigénica y *Enterobacter*), osteomielitis e infecciones respiratorias, de la piel, tejidos blandos, huesos y articulaciones por microorganismos gramnegativos susceptibles. Se debe administrar por vía intravenosa solo si la vía oral es imposible o cuestionable, aunque se debe tener en cuenta que su absorción disminuye en presencia de antiácidos y hierro, y su metabolismo se afecta por la cafeína, teofilina, ciclosporina y warfarina. El norfloxacin se absorbe mal por vía oral y se utiliza sólo en el tratamiento de las IU, prostatitis bacterianas crónicas y diarreas de origen bacteriano. El ofloxacino se utiliza en infecciones por *Chlamydia trachomatis* y puede usarse como monoterapia en pacientes neutropénicos febriles en el tratamiento de infecciones por *S. aureus*, *Corynebacterium spp.* y estreptococos alfa hemolíticos. Una desventaja de las quinolonas es que pueden producir erosión de las articulaciones en animales inmaduros, por lo que no se recomienda su uso en niños, adolescentes, embarazadas y mujeres que estén amamantando, a no ser que no quede otra alternativa.^{3,6,19,45-54}

RIFAMICINAS

Las rifamicinas se conocen también como ansamicinas o rifomicinas y son un grupo de antibióticos aislados de la

Nocardia mediterranei (*Streptomyces mediterranei*). Son bactericidas que inhiben la ARN-polimerasa dependiente del ADN, provocando la supresión de la síntesis del ARN. La rifamicina o su sal sódica se usan poco debido a que han sido sustituidas por otros antibióticos más efectivos. El principal agente de este grupo es la rifampicina, pero debido a la rápida aparición de bacterias resistentes, su uso se limita al tratamiento de infecciones por micobacterias, como tuberculosis y lepra, y a otras pocas indicaciones. En las infecciones no causadas por micobacterias, la rifampicina es el fármaco de elección para erradicar el estado de portador de meningococo y

H. influenzae tipo b y en la profilaxis de las meningitis causadas por estos microorganismos. También, puede ser útil en combinación con penicilinas, cefalosporinas o vancomicina en el tratamiento de endocarditis y osteomielitis estafilocócicas y en la profilaxis de meningitis por exposición a *Neisseria*. La adición de rifampicina a eritromicina es útil, a veces, para tratar las infecciones por *Legionella*. Causa decoloración de los fluidos biológicos, como la orina, lágrimas y saliva e infrecuentemente, puede causar hepatitis colestática. La rifabutina y rifapentina también se usan en infecciones micobacterianas.^{55,56}

SUMMARY: The second part of the literature review on systemic antibacterial drugs is presented. It deals with such important groups of antibiotics as aminocyclitol, aminoglycosides, diaminopirimidine, streptogramin, fosfomicin, fusidane, glycopeptides, lincosamides, macrolides, nitrofurans, nitroimidazols, polypeptides, quinolones, and rifamycins.

Subject headings: SPECTINIMYCIN/pharmacology; ANTIBIOTICS, AMINOGLYCOSIDE/pharmacology; VIRGINIAMICIN/pharmacology; FOSFOMYCIN/pharmacology; FUSIDIC ACID/pharmacology; ANTIBIOTICS, GLYCOPEPTIDE/pharmacology; LINCOSAMIDES/pharmacology; ANTIBIOTICS; NITROIMIDAZOLS/pharmacology; ANTIBIOTICS, MACROLIDE/pharmacology; NITROFURANS/pharmacology; PEPTIDES/pharmacology; ANTI-INFECTIVE AGENTS; QUINOLONE/pharmacology; RIFAMYCINS/pharmacology

Referencias bibliográficas

1. Frisby AJ. Introduction on the use of the antibiotics. Guideline. Thomas Jefferson University, 1995. [INTERNET (<http://jeffline.tju.edu/cwis/oac/antibiotics-guide/intro.html>)].
2. Enfermedades infecciosas y parasitarias. Fármacos antiinfecciosos. En: Berkow R ed. El manual Merck de diagnóstico y terapéutica, 9ª ed. Madrid: Mosby-Royman Libros 1994:26-52.
3. Barnas G, Nimphius N. Antibiotic Guide. Wiscosin, Medical College, 1996. [INTERNET (<http://www.interned...g/antibiotics.html>)].
4. Shalit I, Morks MI. Chloramphenicol in the 1980s. *Drugs* 1984;28:281-91.
5. Friedland IR, Klugman KP. Failure of chloramphenicol therapy in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *Lancet* 1992;339:405-8.
6. Reynolds JEF ed. Martindale. The Extra Pharmacopoeia, 30th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1995:79-113.
7. Mandell GL, Sande MA. Tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina y agentes bacterianos varios. En: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 8ª ed. México DF: Editorial Médica Panamericana, 1993:1083-1109.
8. Lortholary O, Tod M, Cohen Y, Petilgean O. Aminoglicosidos. *Med Clin North Am* 1995;79(4):761-89.
9. Begg EJ, Barclay ML. Aminoglicosidos- 50 years on. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39(6):597-603.

10. Mandell GI, Sande MA. Los aminoglucósidos. En: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 8a ed. México DF: Editorial Médica Panamericana, 1993:1065-82.
11. Noone P. Sissomicin, netilmicin and dibekacin. Review of their antibacterial activity and therapeutic use. *Drugs* 1984;27:548-78.
12. Periti P. Brodiomoprim, a new bacterial dehydrofolate reductase inhibitor: a minireview. *J Chemother* 1995;7(3):221-3.
13. Griswold MW, Lomaestro BM, Briceland LL. Quinupristin-dalfopristin (RP 59500): an injectable streptogramin combination. *Am J Health Syst Pharm* 1996;1;53(7):2045-53.
14. Finch RG. Antibacterial activity of quinupristin/dalfopristin. Rationale for clinical use. *Drugs* 1996;51(suppl 1):31-7.
15. Jodal U. The role of fosfomicin trometamol in the management of urinary tract infections in pediatric. *Infection* 1992;20 (Suppl 4):S317-20.
16. Reeves DS. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomicin trometamol. *Infection* 1992; 20(Suppl 4):S313-6.
17. Brumfitt W, Hamilton MJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1989;4;320:1188-96.
18. Vademecum Internacional. 36 ed. Barcelona:Medicom,1995:221-4.
19. Calderwood SB, Moellering RC Jr. Principles of anti-infective therapy. En: Stein JH. Internal Medicine. 3th ed. Boston: Little, Brown and Co, 1990:1202-18.
20. Vademecum Internacional. 36 ed. Barcelona:Medicom,1995:691-2.
21. Hoyos A, Gutiérrez J, Piedrola G. Patrón de susceptibilidad a los antimicrobianos de cepas de enterococo. *Rev Med Chile* 1995;123(4):473-8.
22. Freeman C, Robinson A, Cooper B, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of glycopeptide-resistant enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;21(1):47-50.
23. von Rosenteil NA, Adam D. Macrolide antibacterial drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995;13(2):105-22.
24. Vegel F. Theuretbacher V. Makrolide. *Kunch Med Wschr* 1994;136:771-6.
25. Mazzei T, Mini E, Novelli A, Periti P. Chemistry and mode of action of macrolides. *J Antimicrob Chemother* 1993;32(Suppl C):1-9.
26. Williams JD, Sefton AM. Comparison of macrolide antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl C):11-26.
27. Seppala H. Resistante to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 1992;326:292-7.
28. Pomilla PV, Brown BR. Outpatient treatment of community- acquired pneumonia in adults. *Arch Intern Med* 1994;154:1793-99.
29. Ortquist A. Initial investigation and treatment of the patient with severe community-acquired pneumonia. *Sem Resp Infect* 1994;9(3):166-79.
30. Adam D. Clinical use of the macrolides, azalides, and streptogramins in pediatrics. *J Chemother* 1992;4(6):371-6.
31. Anon. Administración oral de eritromicina. *Medicamentos y Terapéutica* 1994;15(1):33-6.
32. Neu HC ed. New macrolide antibiotics: azythromycin and clarithromycin. *Ann Intern Med* 1992;116:517-9.
33. Bahal N, Nahata MC. The new macrolide antibiotics: azythromycin, clarithromycin, dirithromycin and roxithromycin. *Ann Pharmacother* 1992;26:46-55.
34. Ballow CH, Amsdan GW. Azithromycin: the first azalide antibiotic. *Ann Pharmacother* 1992;26(10):1252-61.
35. Sides GD, Cerimele BJ, Block HR, Busch V, DeSante KA. Pharmacokinetics of dirithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl C):65-75.
36. Zuckerman JM, KAye KM. The never macrolides. Azithromycin and clarithromycin. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9(3):731-45.
37. Schollossberg D. Azythromycin and clarithromycin. *Med Clin North Am* 1995;79(4):803-15.
38. Weber JT, Johnson RE. New treatment for *Chlamydia trachomatis* genital infection. *Clin Infect Dis* 1995;20(Suppl 1):566-71.
39. Portier H, Buisson M, Chavanet P. Les nouveaux macrolides. *Rev Prot* 1994;44(12):1629-34.
40. Peters HJ. Antibiotic treatment of complicated urinary track infections. *Z Arzti Fortbild (Jena)* 1995;89(3):279-86.
41. Sully BE. Metronidazol. Actualización sobre antibióticos II. *Clin Norteam* 1988;3:653-62.
42. Parry MF. Penicilinas. *Clin Med Nort* 1987;6:1158-78.
43. Mandell GL, Sande MA. Sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, quinolonas y agentes para infecciones del tracto urinario. En: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 8a. ed. México DF:Editorial Médica Panamericana, 1993:1018-34.

44. Hautekeete ML. Hepatotoxicity of antibiotics. *Acta Gastroenterol Belg* 1995;58(3-4):290-6.
45. Damas P. Les Fluoroquinolones. *Rev Med Liege* 1996;51(1):50-2.
46. Hendershot EF. Fluoroquinolones. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9(3):715-30.
47. Bergan T. Quinolones in the elderly. *Drugs* 1995;2(49 Suppl 2):112-4.
48. Dagan R. Fluoroquinolones in paediatrics 1995. *Drugs* 1995;49(Suppl 2):92-9.
49. Suh B, Lorber B. Quinolones. *Med Clin North Am* 1995;79(4):869-194.
50. von Rosentiel N, Adam D. Quinolone antibacterials. An update of their pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1994;47(6):872-901.
51. Just PM. Overview of the fluorquinolone antibiotics. *Pharmacotherapy* 1993; 13(2 Pt 2):4S-17S.
52. Guay DR. The role of the fluorquinolones. *Pharmacotherapy* 1992;12(6 Pt 2):71S-85S.
53. Hooper DC, Wolfson JC. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991;7:324:384-94.
54. Malik JA, et al. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992;339:1092-6.
55. Lal R, Khanna M, Kaur H, Srivastova N, tripathi KK, Lal S. Rifamycins: strain improvement program. *Crit rev Microbiol* 1995;21(1):19-30.
56. Lal R, Lal S. Recent trends in rifamycin research. *Bioassays* 1994;16(3):211-6.

Recibido: 6 de marzo de 1998. Aprobado: 1 de abril de 1998.

Lic. *Manuel Cué Brugueras*. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, Servicios Especiales de Información. Calle M, esq a 27, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.