68

Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína

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

I. QUINOLONAS

1. Estructura química y clasificación

Desde la aparición del primer miembro de este grupo en 1962, el **ácido nalidíxico,** obtenido por síntesis a partir de la cloroquina, su importancia ha ido aumentando de forma paralela al descubrimiento o síntesis de nuevos compuestos: **ácido oxolínico, ácido piromídico, cinoxacino** y **ácido pipemídico.** Todos ellos tienen un espectro dirigido hacia bacilos gramnegativos y se han utilizado preferentemente como antisépticos urinarios, intestinales y biliares. En 1973 apareció la primera quinolona con un átomo de flúor: la **flumequina,** pero es en 1978 cuando se inicia la era de las quinolonas fluoradas con la síntesis del **norfloxacino** y otros numerosos compuestos (tabla 68-1). Todos ellos se caracterizan por poseer un amplio espectro que abarca bacterias grampositivas, gramnegativas y micobacterias, y por estar dotados de propiedades farmacológicas que los hacen útiles para el tratamiento de infecciones sistémicas.

La estructura química está basada en el anillo 4-oxo-l,4-dihidroquinoleína, del que derivan 4 grupos (naftiridina, cinolina, quinoleína y piridopirimidina) según las distintas sustituciones por nitrógeno en los diferentes átomos: posiciones 1 y 8 para la naftiridina, 1 y 2 para las cinolinas, 1 para la quinoleína y 1, 6 y 8 para la piridopirimidina (fig. 68-1). Las mayores ventajas conseguidas en cuanto a la actividad y el espectro de la molécula se deben a la incorporación de un átomo de flúor en posición 6 y el grupo piperacínico heterocíclico en el 7, que aumentan la actividad antibacteriana y su espectro frente a bacterias grampositivas, *Pseudomonas,* enterobacterias, etc.

Atendiendo a su estructura química se clasifican en diversos grupos, como se indica en la tabla 68-1, pero existe otro tipo de clasificación, semejante a la utilizada con las cefalosporinas, que las subdivide en dos generaciones. En

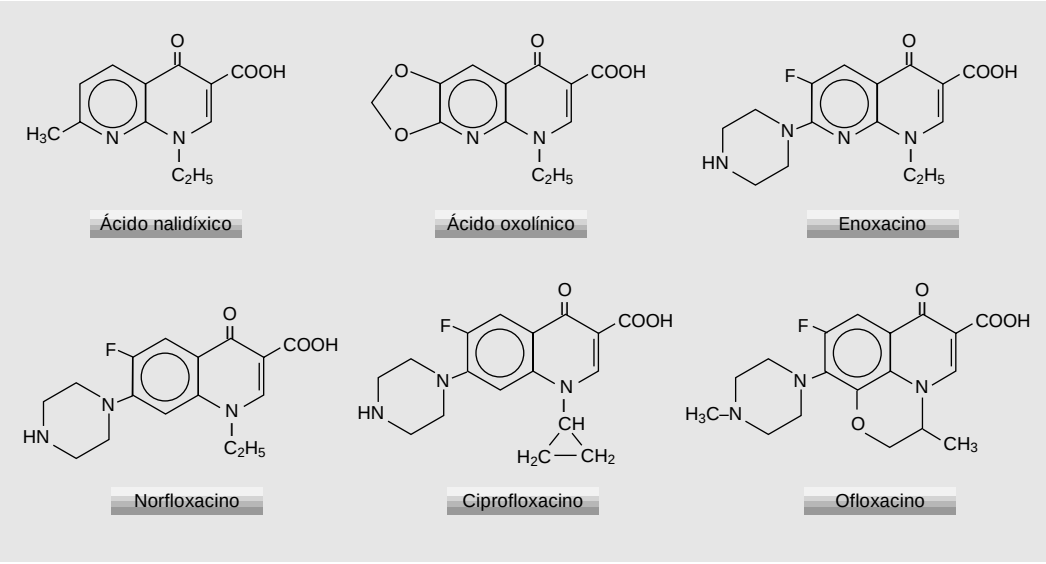


Fig. 68-1. Estructura química de quinolonas.

Tabla 68-1. Clasificación de las quinolonas

1. Derivados de la naftiridina
   - No fluoradas
     - Ácido nalidíxico
   - Fluoradas
     - Enoxacino
     - Tosufloxacino
2. Derivados de la cinolina
   - Cinoxacino
3. Derivados de la piridopirimidina
   - Ácido pipemídico o piperámico
   - Ácido piromídico
4. Derivados de la quinoleína
   - No fluorados
     - Ácido oxolínico
     - Acrosoxacino (rosoxacino)
     - Droxacino
     - Miloxacino
     - Tioxacino
   - Fluorados
     - Monofluorquinolonas
       - Amifloxacino
       - Ciprofloxacino
       - Flumequina
       - Irloxacino o pirfloxacino
       - Levofloxacino
       - Norfloxacino
       - Ofloxacino
       - Pefloxacino
     - Difluorquinolonas
       - Difloxacino
       - Lomefloxacino
       - Sparfloxacino
     - Trifluorquinolonas
       - Fleroxacino
       - Temafloxacino
       - Tosufloxacino

la primera generación se incluyen las quinolonas de espectro reducido (derivados de naftirina, cinolina, piridopirimidina, quinolonas no fluoradas y flumequina), mientras que en la segunda se incluyen las restantes quinolonas fluoradas de amplio espectro.

2. Mecanismo de acción

Esencialmente, este grupo de quimioterápicos producen un efecto bactericida. Penetran en la bacteria a través de las porinas, no afectándoles la integridad de la pared celular. Una vez dentro de la célula actúan inhibiendo una enzima que prepara el ADN para la transcripción, la ADN-girasa (por ello se las denomina «inhibidores de la girasa»). Esta 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 actúan interfiriendo en la síntesis del ADN al bloquear la reacción de superenrollamiento dependiente del ATP y catalizada por la girasa; esta enzima es también responsable de otras actividades necesarias para la integridad del ADN, como son la unión y separación de las bandas que lo componen y la hidrólisis del ATP, que por lo tanto también serán alteradas.

Las quinolonas, además, a concentraciones mayores que las necesarias para inhibir la ADN-girasa 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. Recientemente se ha comprobado la acción 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. 61).

Estos fármacos no modifican la estructura de los cromosomas humanos, ya que la topoisomerasa II de las células humanas está formada únicamente por dos subunidades en lugar de cuatro.

La acción bactericida se observa principalmente en el caso de las fluorquinolonas, siendo además bifásica: para cada quinolona existe una concentración bactericida máxima por encima de la cual la actividad disminuye, pero que vuelve a aumentarse si se incrementa más la concentración. Esta característica parece que se explica por el hecho de que con ciertas concentraciones la acción bacteriostática impide la síntesis de proteínas que participan en la acción bactericida.

También disminuye la actividad bactericida si previamente se ha inhibido la síntesis de proteínas en las bacterias; por ello, no es recomendable su utilización conjunta con sustancias que inhiban la síntesis proteica o el ARN bacteriano (rifampicina y cloranfenicol) ya que puede reducirse de forma significativa la actividad bactericida.

3. Actividad antibacteriana

Presentan un espectro antibacteriano dirigido principalmente contra las bacterias gramnegativas, pero los nuevos compuestos 4-quinolónicos actúan también frente a bacterias grampositivas, algunos anaerobios y micobacterias.

Los primeros componentes de esta familia antimicrobiana, o quinolonas de primera generación, tienen un espectro que incluye sólo a los bacilos gramnegativos pertenecientes al grupo de las enterobacterias.

Las modernas 4-fluorquinolonas tienen un espectro más amplio: *Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Neisseria,* varios *Staphylococcus* (incluyendo cepas productoras de β-lactamasas), *Streptococcus, Acinetobacter, Gardnerella vaginalis, Legionella, Campylobacter jejuni, Listeria monocytogenes, Chlamydia* y *Mycoplasma* (tabla 68-2).

Las fluorquinolonas son también activas sobre micobacterias. Ciprofloxacino, ofloxacino y sparfloxacino son

Tabla 68-2. CMI de las principales quinolonas (μg/ml)

Microorganismo	NAL	NOR	CIP	OFL	ENO	PFL	FLE	LOM
Acinetobacter spp	128	8	1	0,5	8	1	2	4
Aeromonas spp	4	0,03	0,007	0,06	0,03	0,06	0,03	0,06
Bacteroides fragilis	> 128	128	8	8	64	16	4	16
Campylobacter jejuni	16	1	0,25	0,5	1	1	0,5	—
Clostridium spp	> 128	64	8	16	64	4	16	16
Enterococcus faecalis	> 128	4	1	4	16	4	8	8
Escherichia coli	4	0,12	0,06	0,12	0,12	0,25	0,12	0,12
Enterobacter spp	8	0,5	0,25	0,25	0,25	0,5	0,25	0,25
Haemophilus influenzae	1	0,12	0,01	0,03	0,06	0,06	0,12	0,06
Klebsiella spp	4	0,12	0,03	0,12	0,25	0,5	0,12	0,25
Legionella spp	1	1	0,5	0,5	1	1	1	0,25
Listeria spp	> 128	16	1	16	16	—	4	16
Morganella spp	8	0,06	0,01	0,12	0,25	0,25	0,06	0,12
Mycobacterium tuberculosis	> 128	4	0,5	2	4	8	—	—
Neisseria meningitidis	2	0,03	0,007	0,01	—	0,03	—	—
Proteus spp	4	0,03	0,01	0,06	0,03	0,12	0,12	0,25
Providencia spp	8	0,12	0,03	0,12	0,12	1	0,12	0,12
Pseudomonas spp	—	2	0,5	4	8	8	8	4
Salmonella spp	4	0,06	0,007	0,12	0,12	0,12	0,007	0,12
Serratia spp	> 128	0,25	0,12	0,5	0,5	1	0,12	2
Shigella spp	2	0,01	0,007	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Staphylococcus spp	128	2	0,5	0,5	1	0,5	0,5	1
Streptococcus pneumoniae	> 128	8	2	4	4	4	8	4
Yersinia enterocolítica	—	0,06	0,007	0,06	0,12	0,12	0,12	0,12

NAL: ácido nalidíxico; NOR: norfloxacino; CIP: ciprofloxacino; OFL: ofloxacino; ENO: enoxacino; PFL: pefloxacino: FLE: fleroxacino; LOM: lomefloxacino.

activos sobre *Mycobacterium tuberculosis, M. fortuitum M. kansaii* y algunas cepas de *M. chelonae;* en general su actividad es reducida sobre *M. avium-intracellulare* (v. cap. 69). La duración del efecto postantibiótico para las quinolonas varía entre 1 y 2 horas, aumentando con el incremento de la concentración plasmática y el tiempo de exposición a estos antibióticos.

4. Resistencia bacteriana

Las resistencias que presentan las bacterias frente a este grupo de quimioterápicos son cruzadas entre las de la primera generación y parece serlo también entre las fluorquinolonas entre sí. Pero no parece que exista resistencia cruzada entre ambos grupos ni con otros quimioterápicos y antibióticos.

Las quinolonas de primera generación presentan resistencias de tipo cromosómico que se deben a impermeabilidad o a mutación de la enzima sobre la que actúan. Existe resistencia cruzada entre los ácidos nalidíxico, oxolínico y piromídico, aunque muchas cepas continúan siendo sensibles al pipemídico por no afectar a este último la impermeabilidad de los otros. En la práctica clínica se han observado resistencias en un solo escalón que al parecer se debe a la utilización de dosis insuficientes.

En las quinolonas de segunda generación, las resistencias por plásmidos son raras. Las más importantes clínicamente son de tipo cromosómico, debidas a modificación enzimática de la subunidad A de la girasa o a la impermeabilidad probablemente originada por modificarse los lipopolisacáridos de la pared celular de la bacteria, con lo que se alterarían las porinas e impedirían la entrada en la bacteria del quimioterápico. Las resistencias por alteraciones de la permeabilidad son más frecuentes en el caso de *Klebsiella, Enterobacter, Serratia* y *Pseudomonas.*

Con la comercialización y el uso probablemente abusivo de las modernas fluorquinolonas se ha observado un notable incremento de las resistencias, especialmente en bacilos gramnegativos. Esta situación obliga a considerar de forma muy rigurosa las indicaciones de estos quimioterápicos.

5. Características farmacocinéticas

Las quinolonas de primera generación se caracterizan por presentar todas ellas buena absorción tras su administración oral, con una biodisponibilidad que oscila entre el 50 y el 80 % (tabla 68-3). También las fluorquinolonas se absorben bien por vía oral, alcanzando su $T_{máx}$ al cabo de 1-3 horas; pero existen diferencias entre ellas respecto a su velocidad de absorción y al porcentaje de dosis absorbida (tabla 68-3). Aunque la presencia de alimentos no reduce de forma significativa la absorción oral de las quinolonas en general, puede retrasar el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima. La absorción oral de levofloxacino es prácticamente

Tabla 68-3. 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
Enoxacino	75-80	5	40-50	1,7-2	65-72	18
Fleroxacino	> 90	10	32	> 1	85	3
Levofloxacino	100	6-8	24-38	1,1	80	—
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
Sparfloxacino	90	15-20	40	3,6	40	50-55

completa, por lo que las concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras la administración oral son similares a las logradas tras la administración intravenosa. La absorción oral es interferida por las sales de aluminio o magnesio, por lo que deben administrarse en tiempos diferentes.

Las antiguas quinolonas alcanzan niveles plasmáticos insuficientes y de corta duración, por lo que no son eficaces para el tratamiento de infecciones sistémicas. Las concentraciones que alcanzan en tejidos y fluidos orgánicos son, excepto en riñón y orina, pequeñas e inferiores a las obtenidas en sangre.

El escaso porcentaje de unión a proteínas que presentan la mayoría de las fluorquinolonas, 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 esputo, piel, músculo, útero o saliva es superior al 50 % de la plasmática, siendo sólo inferiores las concentraciones en LCR, grasa y ojo. Probablemente como consecuencia de la concentración que las fluorquinolonas alcanzan en macrófagos y leucocitos polimorfonucleares, en los tejidos infectados estos antibióticos se encuentran en niveles que superan los plasmáticos y los de los mismos tejidos en condiciones normales.

Las fluorquinolonas 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 el grado de metabolismo hepático que sufren las fluorquinolonas: ofloxacino y sparfloxacino son prácticamente eliminadas sin modificar por la orina. Sin embargo, el pefloxacino es transformado en derivados con actividad antibacteriana reducida. Ciprofloxacino, enoxacino, fleroxacino, lomefloxacino y norfloxacino se eliminan parcialmente por metabolismo hepático y parcialmente por el riñón. En el hígado, la biotransformación ocurre fundamentalmente por reacciones de oxidación en las que intervienen enzimas del sistema citocromo P-450. Tanto los metabolitos como el fármaco sin modificar pueden encontrarse en la orina y en la bilis; algunos sufren circulación enterohepática, encontrándose en las heces en concentraciones elevadas.

El aclaramiento renal del norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, enoxacino y lomefloxacino ocurre por filtración glomerular y secreción tubular activa. El 15 % aproximadamente de la dosis de ciprofloxacino administrada por vía intravenosa se elimina por secreción transintestinal.

La semivida de eliminación varía, oscilando para las fluorquinolonas entre 4 y 14 horas; para el ciprofloxacino, el ofloxacino, el norfloxacino y el enoxacino es de 5-7 horas, mientras que para el pefloxacino alcanza unas 12 horas aproximadamente. Las fluorquinolonas son poco dializables. La insuficiencia renal prolonga la semivida de eliminación, siendo necesario en ocasiones reducir la dosis o ampliar el intervalo de administración (tabla 68-5).

Pero las importantes diferencias existentes en los mecanismos de excreción utilizados por las diferentes quinolonas explican el hecho de que no se pueda generalizar al tratar de la potencial modificación de las dosis en la insuficiencia renal. Se requiere una reducción de la dosis habitual a la mitad o duplicar el intervalo entre dosis, cuando ClCr < 50 ml/min para ofloxacino; norfloxacino, ciprofloxacino, enoxacino y lomefloxacino sólo necesitan modificación de la dosis en los pacientes con ClCr < 30 ml/min y no requieren modificación ácido nalidíxico y pefloxacino. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal reducen poco la concentración plasmática de las quinolonas (máximo: 28 % para perfloxacino).

6. Reacciones adversas e interacciones

La incidencia general de efectos adversos es baja (8-10 %) y en su mayoría de carácter leve. Todas las quinolonas, tanto las de primera como de segunda generación, pueden originar molestias gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia o dolor abdominal. Las alteraciones hematológicas más frecuentes son leucopenia, eo-

sinofilia 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. En ocasiones incrementan las cifras de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

A nivel renal pueden originar aumento de la creatinina sérica. Las fluorquinolonas además pueden producir cristaluria, sobre todo en orina alcalina. Se han observado algunas alteraciones neurológicas: mareos, cefalea, alucinaciones, convulsiones, ansiedad, reacciones maníacas o psicóticas, insomnio y parestesias (principalmente, en enfermos predispuestos). Con el ácido nalidíxico se han descrito casos de hipertensión intracraneal en niños pequeños. También pueden provocar reacciones alérgicas, como prurito, urticaria y fotosensibilidad. Se han observado asimismo 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.

En animales de laboratorio se ha puesto de manifiesto su acumulación en el cartílago articular. Recientemente se han descrito algunos casos de artropatía al parecer relacionada con la administración de alguna quinolona, hecho que podría confirmar la toxicidad articular observada en animales. Por lo tanto, su uso debe evitarse en las siguientes situaciones: en niños y adolescentes por encontrarse en período de crecimiento, en el embarazo (principalmente, durante el primer trimestre y último mes), insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave, ancianos y pacientes con lesiones en el 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 68-4), existiendo 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 niveles plasmáticos y su toxicidad; sin embargo, el norfloxacino, el ofloxacino y el ácido nalidíxico no producen este efecto; *b)* el enoxacino reduce también el aclaramiento de cafeína, warfarina y antipirina, y *c)* aunque no existen datos concluyentes sobre la interacción ciclosporina-fluorquinolonas, se ha descrito un aumento en los niveles plasmáticos de ciclosporina tras la administración simultánea de ciprofloxacino.

El incremento en los niveles plasmáticos de estos fármacos puede explicarse por una inhibición de tipo competitivo producida por un metabolito formado, 4-oxoquinolona, sobre el sistema citocromo P-450 en el hígado.

Además, los antiácidos que contienen sales de magnesio y aluminio reducen la absorción de quinolonas; probablemente, los antagonistas H_2 producen un efecto similar.

Tabla 68-4. Interacciones más importantes de las quinolonas

1.er Fármaco	2.º Fármaco	Efecto
Ácidos nalidíxico, oxolínico, pipemídico y piromídico	Alcalinos	Incrementan las concentraciones séricas y urinarias de las quinolonas
Ácido nalidíxico	Anticoagulantes (warfarina)	Incremento de la warfarina libre Mayor efecto anticoagulante
Quinolonas orales	Hidróxido de aluminio o magnesio	Disminuye la absorción de quinolonas
	Metoclopramida	↑ Motilidad intestinal, ↓ tiempo de vaciado del estómago, ↑ $t_{máx}$
	Probenecida	↓ Excreción, ↑ semivida
Ácido pipemídico Enoxacino Ciprofloxacino	Teofilina	↓ Aclaramiento teofilina, ↑ semivida

7. Aplicaciones terapéuticas

La dosificación de las quinolonas y su modificación por insuficiencia renal se resumen en la tabla 68-5.

7.1. Quinolonas de primera generación

Estas quinolonas, dadas sus características farmacológicas, están indicadas únicamente en el tratamiento de las infecciones no complicadas del tracto urinario producidas por gérmenes sensibles. Los ácidos nalidíxico y pipemídico pueden utilizarse también para el tratamiento de infecciones intestinales (disentería bacilar, salmonelosis y enterocolitis por *Escherichia coli)* o para erradicar portadores. Mención aparte merece el acrosoxacino, cuya indicación se dirige al tratamiento de infecciones por gonococo y *Haemophilus ducreyi.*

7.2. Fluorquinolonas

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

Las restantes fluorquinolonas, gracias a su 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, preferentemente en pacientes hospitalizados. Sus indicaciones más importantes son las siguientes:

Tabla 68-5. Dosificación y principales indicaciones de las quinolonas

Quinolonas	Dosis	Insuficiencia renal		
		Leve	Moderada	Grave
Ácido nalidíxico	1 g/6 h oral	—	—	No usar
Ácido oxolínico	750 mg/12 h oral			
Ácido piromídico	1,5-3 g/día en 3-4 tomas			
Ácido pipemídico	400 mg/12 h			
Acrosoxacino	Gonococia 300 mg oral dosis única (en ayunas) Chancro blanco 150 mg/12 h × 3 días			
Cinoxacino	500 mg/12 h	250 mg/8 h	250 mg/12 h	250 mg/24 h
Ciprofloxacino	250-750 mg/12 h oral 200-300 mg/12 h IV	—	—	250-750 mg/24 h
Levofloxacino	500 mg/24 h oral, IV			
Fleroxacino	200-400 mg/24 h	—	—	—
Norfloxacino	400 mg/12 h	—	—	400 mg/24 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
Ofloxacino	100-300 mg/12 h o 400 mg/día oral 400 mg/12 h oral	DN[a]/24 h	1/2 DN[a]/24 h	1/4 DN[a]/24 h
Pefloxacino[b]	400 mg/8-12 h oral, IV	—	—	—
Sparfloxacino	200-400 mg/24 h	—	—	200 mg/48 h

[a] DN: dosis normal.
[b] Es preciso ajustar las dosis en caso de insuficiencia hepática.

a) Infecciones urinarias. Constituyen una de las principales indicaciones de este grupo de antibióticos, pero es necesario considerar diferentes tipos de enfermedades:

α) Cistitis aguda no complicada. El uso de fluorquinolonas debe evitarse, por existir otras alternativas válidas, para evitar 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 fluorquinolonas pueden ser utilizadas, 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 fluorquinolonas siempre que el microorganismo responsable sea sensible o se produzca una buena evolución clínica después de iniciado el tratamiento; en este caso puede ser necesario recurrir a asociaciones de antibióticos.

δ) Uretritis. A pesar de la creciente disminución en la sensibilidad del gonococo a las fluorquinolonas, la uretritis gonocócica suele evolucionar favorablemente tras una dosis única de cualquiera de los derivados (ofloxacino, p. ej., que presenta además una actividad similar a doxiciclina sobre clamidias).

ε) Prostatitis. La dificultad para alcanzar concentraciones adecuadas de antibiótico en próstata y la mayor facilidad con que las fluorquinolonas difunden, obligan a considerar este grupo de antibióticos en el tratamiento de la prostatitis.

b) Infecciones respiratorias *(H. influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, P. aeruginosa),* sobre todo las producidas por bacilos gramnegativos o por microorganismos multirresistentes. Son especialmente útiles para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística e infecciones recurrentes en los que los principales responsables sean bacilos gramnegativos. Asimismo, el ciprofloxacino y el ofloxacino podrían ser útiles para el tratamiento de infecciones producidas por *Legionella.* En neumonías no aspirativas por bacterias aerobias gramnegativas es muy útil el ciprofloxacino.

c) Infecciones gastrointestinales, incluyendo las causadas por *Salmonella, Shigella, E. coli* y *Campylobacter.*

d) Infecciones osteoarticulares: gracias a su excelente penetración en el hueso se han utilizado con éxito en el tratamiento de osteomielitis crónica producidas principalmente por bacterias gramnegativas.

e) Infecciones ginecológicas (anexitis, endometritis y salpingitis); en estos casos deben asociarse a metronidazol dada su poca actividad frente a anaerobios, sobre todo *Bacteroides fragilis.*

f) Otras infecciones: piel y tejidos blandos, biliares, septicemias, ORL, etc.

g) Profilaxis: en *inmunodeprimidos,* por su amplio espectro de actividad bacteriana, aunque con frecuencia se requiere la asociación con otros antibióticos (glucopéptidos fundamentalmente). 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.

En todo caso, la gran eficacia de estos fármacos y la comodidad que proporciona su uso oral no deben permitir que su prescripción se extienda a cualquier tipo de enfermedad infecciosa bacteriana, más aún cuando algunas bacterias han mostrado gran facilidad para desarrollar de forma rápida mecanismos de resistencia. Las modernas fluorquinolonas son demasiado imprescindibles para algunos pacientes como para permitir que su uso irracional pueda incidir de forma negativa en su actividad.

Como norma general, y quizá con la excepción de las infecciones del tracto urinario, estos fármacos deberían restringirse a aquellas situaciones en las que: *a)* la bacteria presente multirresistencia, *b)* la infección se localice en tejidos poco asequibles a otros fármacos o *c)* existan contraindicaciones para utilizar otros antibacterianos. Sólo mediante el seguimiento de este tipo de criterios será posible continuar incluyendo estos quimioterápicos, a lo largo del tiempo, entre los antibacterianos de amplio espectro.

II. SULFAMIDAS

Son quimioterápicos sintéticos derivados de la para-aminobencenosulfonamida (sulfanilamida), caracterizados por un núcleo benceno con un grupo amino (NH_2) y otro amido (SO_2NH_2) (fig. 68-2). Para mantener la actividad antibacteriana es esencial que el grupo amino en posición 4 quede libre. Las sustituciones en el radical sulfónido (SO_2) no alteran la actividad bacteriostática sino que modifican las propiedades farmacocinéticas. Del gran número de sulfamidas existente, sólo 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 68-6).

1. Mecanismo de acción

Las sulfamidas actúan sobre bacterias en crecimiento inhibiendo la síntesis de ácido fólico, por lo que producen un efecto bacteriostático.

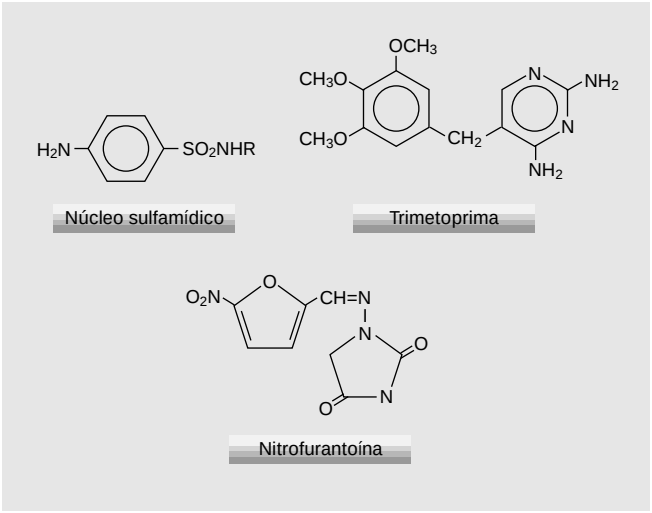


Fig. 68-2. Estructura química del radical sulfamídico, trimetoprima y nitrofurantoína.

Tabla 68-6. Clasificación de las sulfamidas y su dosificación

1. *De eliminación rápida (semivida: < 4-7 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
Sulfametizol	500-1.000 mg cada 6-8 h
Sulfametazina (sulfadimidina)	Como trisulfapirimidinas (junto con sulfamerazina y sulfadiazina): inicial, 3-4 g; después, 1 g cada 6 h
2. *De eliminación media (semivida: 11-24 h)*	
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
Sulfamerazina	Véase sulfametazina
Sulfadiazina	Véase sulfametazina
3. *De eliminación lenta (semivida: 24-60 h)*	
Sulfadimetoxina	0,5-1 g al día. Niños: 10-20 mg/kg/día
Sulfametoxipiridazina	0,5-1 g al día. Niños: 10-20 mg/kg/día
4. *De eliminación ultralenta (semivida > 60 h)*	
Sulfaleno	2 g cada 7 días. Niños: 30 mg/kg cada 7 días
Sulfadoxina	Véase su dosificación en tratamiento de malaria
5. *De acción intestinal, poco absorbibles*	
Sulfaguanidina	
Succinilsulfatiazol	3-6 g al día en 4-6 tomas
Ftalilsulfatiazol	
Sulfasalazina (salazopirina) sulfapiridina + 5-aminosalicílico	Véase capítulo 45
6. *De uso tópico*	
Sulfacetamida	
Sulfadiazina argéntica	
Sulfamilón (acetato de mafénido, en quemaduras)	

Por su estructura análoga a la del ácido para-aminobenzoico (PABA), las sulfamidas inhiben competitivamente la incorporación de PABA a la pteridina para formar el ácido tetrahidropteroico; presentan gran afinidad por la tetrahidropteroico-sintetasa. La sulfamida puede ser incorporada al dihidropteroato (fig. 68-3). La presencia de PABA o timidina (producto final de síntesis que requiere ácido fólico) reduce la actividad antibacteriana, puesto que la acción inhibidora es competitiva. El resultado último de esta alteración de la síntesis de ácido fólico es una disminución de nucleótidos, con inhibición del crecimiento bacteriano.

Se cree que también actúan inactivando otras enzimas, como deshidrogenasa o carboxilasa, produciendo una inhibición del metabolismo intermediario bacteriano.

2. Actividad antibacteriana

En términos generales, las sulfamidas son activas frente a 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 re-

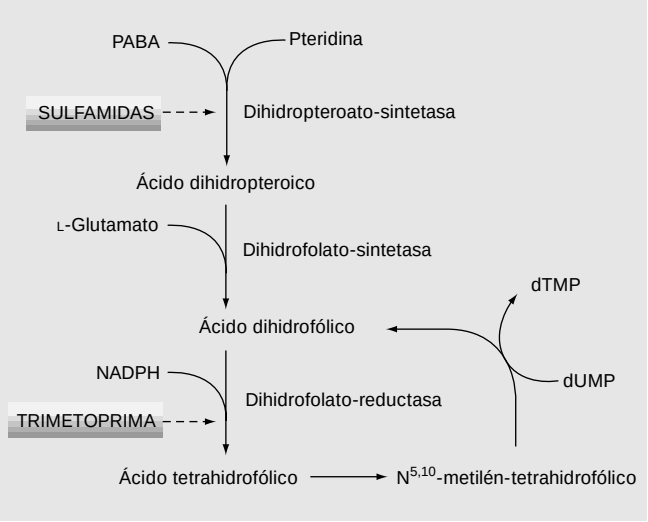


Fig. 68-3. Mecanismo de la acción antibacteriana de las sulfamidas y la trimetoprima.

sistencia que hayan podido desarrollar, lo cual se manifiesta en forma de intervalos de concentración mínima inhibitoria (CMI) muy amplios. Los microorganismos más sensibles son *Chlamydia trachomatis, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae* y *Nocardia.* Las CMI se expresan en la tabla 68-7.

3. Resistencia antimicrobiana

La resistencia a las sulfamidas se presenta con cierta facilidad. De hecho, se observan entre el 20 y el 40 % de bacterias resistentes, incluyendo *Staphylococcus, Enterobacteriaceae, Neisseria meningitidis, Pseudomonas* spp, *Neisseria gonorrhoeae, Shigella* y *Streptococcus.* Cabe destacar el meningococo con más del 80 % de cepas resistentes.

Los microorganismos desarrollan resistencias por diferentes mecanismos: *a)* mutaciones cromosómicas espontáneas o *b)* transferencia de plásmidos (factor R). En el primer caso resulta una superproducción de PABA *(Staphylococcus aureus* y *N. gonorrhoeae)* o un cambio estructural de la tetrahidropteroico-sintetasa, reduciendo su afinidad por las sulfamidas *(E. coli).* 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.

4. Características farmacocinéticas

La mayoría de las sulfamidas se absorben rápidamente en el tubo digestivo (estómago e intestino, sobre todo delgado) en forma no ionizada, salvo aquellas que presentan grupos asociados a N_1 (tabla 68-8). La fracción de absorción oscila entre el 70 y el 90 %. Por otras vías (rectal, piel o mucosas), la absorción es reducida, aunque se detectan niveles en sangre con la administración tópica cutánea. Tras la administración oral se alcanzan concentraciones máximas en sangre al cabo de 2-4 horas, con valores de 50-150 mg/l.

En general, las sulfamidas se distribuyen bien a todos los tejidos y líquidos, incluyendo LCR, sinovial, pleural y peritoneal, alcanzando el 30-80 % de los niveles plasmáticos. Atraviesan la barrera placentaria con niveles detectables en sangre fetal y líquido amniótico. Se detectan pequeñas cantidades en bilis, secreción prostática, saliva, sudor, lágrimas y leche. La penetración meníngea aumenta al hacerlo la permeabilidad capilar en situaciones de inflamación. Penetran mejor las sulfamidas de semivida corta, sobre todo la sulfadiazina. Las sulfamidas retardadas se concentran selectivamente en el hígado y son excretadas por 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 semivida corta. Sufren metabolización hepática mediante N-acetilación, glucuronidación e hidroxilación; tanto el fármaco activo como sus metabolitos se eliminan por orina. La acetilación transforma la sulfamida en un compuesto 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 casos 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

Tabla 68-7. Actividad antibacteriana de trimetoprima, sulfametoxazol y cotrimoxazol *in vitro*: intervalos de CMI (μg/ml)

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

Tabla 68-8. Características farmacocinéticas de sulfamidas y trimetoprima

	Fracción de absorción (%)	Unión a proteínas (%)	V_d (l/kg)	$t_{1/2}$ (h)	$C_{máx}$ (µg/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 ± 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	
Sulfametizol	100	90	0,35	1,5	60	7	0,5	—	
Sulfametoxazol	80-90	68	0,2	10-12	80-100	1,57	0,8	15-30	(2,41 ± 0,23)
Sulfametoxidiazina	—	87	0,25	36	—	—	—	—	
Sulfametoxipiridazina	—	65	0,2	40	—	—	0,5	—	
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 ± 6,1)

[a] Acetiladores rápidos/lentos.

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 semivida 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.

5. Reacciones adversas e interacciones

La toxicidad de las sulfamidas aparece en el 5 % de los casos; a veces, con carácter grave, sobre todo la producida por mecanismos de hipersensibilidad. Por ello se desaconseja utilizar las sulfamidas de acción prolongada.

Las reacciones más frecuentes son las gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea. En piel y mucosas se producen reacciones de hipersensibilidad; las más frecuentes (1-3 %) son las erupciones maculopapulares pruriginosas acompañadas de fiebre, que aparecen a los 5-9 días de iniciado el tratamiento. Con menor frecuencia se observan dermatitis exfoliativa, necrólisis tóxica epidérmica, eritema nodoso y eritema multiforme, incluso en su forma más grave: síndrome de Stevens-Jonhson; 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 poliarteritis nodosa. No es obligada la hipersensibilidad cruzada entre sulfamidas, aunque hay personas que son alérgicas a todas. Puede haber alergia cruzada con diuréticos sulfamídicos, antidiabéticos del grupo de las sulfonilureas, novocaína y aquellas sustancias que presentan un grupo amino en posición *para* en el anillo bencénico.

Las alteraciones hematológicas incluyen cuadros de anemia hemolítica, a veces en relación con déficit de G-6-PD, agranulocitosis, trombocitopenia y leucopenia. La anemia aplásica es rara y aparece sobre todo en tratamientos de larga duración (más de 3 semanas) y con sulfamidas de semivida larga. Entre los trastornos neurológicos que producen destacan: cefalea, letargia, mareo, depresión psíquica, ataxia, vértigo, acufenos, neuritis, reacciones psicóticas, convulsiones, mioclonías, alucinaciones o insomnio.

Los componentes menos solubles de esta familia de quimioterápicos (sulfadiazina, sulfamerazina, sulfatiazol y sulfapiridina) provocan con frecuencia cristaluria y depósito de cristales en vías urinarias, con bloqueo tubular agudo con las sulfamidas más modernas estas reacciones son menos frecuentes.

Se puede observar, asimismo, alteración hepática con necrosis focal o difusa (aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina, ictericia, etc.). Pueden producir pigmentación marrón de la orina, que es conveniente poner en conocimiento del paciente.

Debe evitarse su administración en los últimos meses del embarazo porque compiten con la bilirrubina en su unión a la albúmina, produciendo hiperbilirrubinemia en el feto con riesgo de kernicterus. Asimismo, deben evitarse en los primeros meses de la vida. En animales de experimentación se han descrito embriopatías en casos de tratamiento con sulfamidas de larga duración, aunque no se han observado en el hombre.

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

6. Aplicaciones terapéuticas

Su uso empezó a decaer al aparecer los antibióticos, a pesar de la comodidad de su empleo, su bajo costo y su relativa inocuidad. Se mantiene su uso en algunas infecciones, sobre todo en asociación fija con trimetoprima (cotrimoxazol) que se estudia más adelante.

Como monoterapia se utilizan en infecciones urinarias producidas por gérmenes sensibles. Son de elección en el tratamiento de nocardiosis a dosis altas (6-8 g/día durante 4-6 meses o más). Aunque no son los fármacos de elección, se pueden utilizar también en infecciones producidas por *Chlamydia, H. influenzae,* dermatitis herpetiforme y en asociación con otros fármacos en infecciones por protozoos *Plasmodium* y *Pneumocystis carinii* (v. cap. 73).

La vía de elección es la oral; por vía IV producen con frecuencia flebitis y por vía IM irritación local importante. También pueden aplicarse localmente en piel y mucosas, 3-4 veces al día en la zona afecta. Las pautas de administración y dosis se recogen en la tabla 68-6.

Están contraindicadas en casos de hipersensibilidad a las sulfamidas, fracaso renal, insuficiencia hepática, último trimestre del embarazo, neonatos, prematuros, déficit de G-6-PD y hemoglobinopatías.

La sulfasalazina se usa en el tratamiento de la colitis ulcerosa (v. cap. 45). El mafénido y la sulfadiazina argéntica se usan tópicamente en quemaduras (v. cap. 72).

III. TRIMETOPRIMA

Es una 2,4-diaminopirimidina (fig. 68-2), 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 el sulfametoxazol **(cotrimoxazol)** y, en algunos países, con sulfadiazina **(cotrimazina)** y sulfamoxol **(cotrifanol).**

1. Mecanismo de acción

Inhibe la dihidrofolato-reductasa de bacterias y protozoos, con una sensibilidad 50.000-100.000 veces superior que la enzima de células humanas. De este modo interfiere en la transformación de dihidrofolato en tetrahidrofolato (fig. 68-3) y, secundariamente, en la síntesis de ácido desoxitimidílico, resultando en una inhibición de la síntesis de ADN y proteínas bacterianas.

2. Actividad antibacteriana

Es un fármaco bacteriostático. *In vitro* es activo frente a la mayoría de bacterias: cocos grampositivos *(Staphylococcus, S. pyogenes, Streptococcus viridans, S. pneumoniae, Corynebacterium diphtheriae)* y bacilos gramnegativos, exceptuando *P. aeruginosa* y *Bacteroides* sp. La mayoría de los anaerobios, *Treponema pallidum, M. tuberculosis* y *Mycoplasma* sp son resistentes (tabla 68-7).

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 dihidrofalato-reductasa. La alteración enzimática está codificada por un plásmido (factor R), mientras que los restantes mecanismos se deben a mutaciones cromosómicas.

El mecanismo más importante por su repercusión clínica es el debido a la existencia del plásmido.

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe rápidamente de forma casi completa por vía oral (85-90 %) (tabla 68-8). La $C_{máx}$ se alcanza 1-4 horas después de su administración; es aproximadamente de 1 μg/ml a la dosis de 100 mg y entre 2-4 μg/ml con 160 mg. Puede administrarse en infusión IV, alcanzándose la $C_{máx}$ 1 hora después con una concentración de 3,4 μg/ml a la 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 los niveles sanguíneos. La semivida de eliminación es de 9-11 horas aumentando en caso de insuficiencia renal. Estudios farmacocinéticos en niños sugieren la variación de la semivida dependiendo de la edad.

La trimetoprima es metabolizada en el hígado aproximadamente en el 20 % de la dosis administrada, originando cinco metabolitos: oxi, hidroxi, carbonilo y dos desmetilados. Todos, excepto el derivado hidroxi, mantienen actividad bacteriostática. Se excretan por orina y bilis. El 60-80 % de la dosis de trimetoprima se elimina en orina de 24 horas mediante filtración glomerular y secreción tubular. El componente de reabsorción depende del pH urinario, siendo bloqueado en condiciones de acidez. La concentración alcanzada en 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 bilis, en cantidad suficiente para reducir o eliminar la flora fecal susceptible que interviene con frecuencia en el origen de las infecciones.

4. Reacciones adversas e interacciones

Es un fármaco que produce pocas reacciones adversas. 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, leucopenia, neutropenia, anemia megaloblástica y metahemoglobinemia) en pocas ocasiones, sobre todo en tratamientos prolongados y dosis altas.

Se han observado también otras alteraciones dermatológicas, como prurito, fototoxicidad y erupciones de tipo maculopapular morbiliforme y pruriginoso que aparecen generalmente entre el 7.° y el 14.° día 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 semivida en el 51 %. Se ha observado sinergia con polimixina, rifampicina y metronidazol.

5. Aplicaciones terapéuticas

Está indicada en el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas producidas por bacterias sensibles, a dosis de 100 mg cada 12 horas 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 horas.

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 que *in vitro* es la más eficaz.

1. Mecanismo de acción y espectro

Los dos componentes bloquean la síntesis de ácido fólico en dos etapas diferentes (fig. 68-3), según se ha explicado anteriormente. 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 68-7 se indica la reducción conseguida sobre la CMI *in vitro* por la combinación sulfametoxazol-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.

La combinación es activa frente a *S. aureus, S. pyogenes, S. pneumoniae, E. coli, Proteus mirabilis, Shigella* sp, *Salmonella* sp, *Citrobacter, Pseudomonas cepacia, Pseudomonas pseudomallei, H. influenzae, Vibrio cholerae, Yersinia enterocolitica* y *N. gonorrhoeae.* Son moderamente sensibles *Proteus* indolpositivos, *Serratia marcescens, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Providencia, Brucella, Gardnerella* y *Bacillus.* También son sensibles *Nocardia, Chlamydia trachomatis* y *Pneumocystis carinii.* La resistencia a 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 membrana de las bacterias.

2. Características farmacocinéticas

El cotrimoxazol puede administrarse por vía IV u oral. Las características farmacocinéticas de ambos componentes son similares y no se alteran sustancialmente por su asociación. En la tabla 68-9 se exponen los parámetros farmacocinéticos de los componentes del cotrimoxazol y en la tabla 68-10 el ajuste posológico en caso de insuficiencia renal.

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 la piel y las mucosas o la sangre. En enfermos con sida infectados con *P. carinii,* el cotrimoxazol ocasiona 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. 9).

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.

Tabla 68-9. Parámetros farmacocinéticos de cotrimoxazol y cotrifanol

	Fracción de absorción (%)	Unión a proteínas (%)	Metabolismo hepático	Eliminación renal (%)		Semivida (h)
				Total	Libre	
Trimetoprima	85-90	45	Oxidación	80	17-42	9-11
Sulfametoxazol	80-90	70	Hidroxilación Acetilación Glucuronidación	60	7-13	10-12
Sulfamoxol	—	22	Acetilación	—	—	3-6

Tabla 68-10. Ajuste posológico de cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) y cotrifanol (trimetoprima/sulfisoxazol) 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		
Sulfisoxazol	6-12	R	6	8-12	12-24	↑ Intervalo	HD-P
Sulfametoxazol	20-50	H-R	12	18	24	↑ Intervalo	HD
Trimetoprima	20-49	H-R	12	18	24	↑ Intervalo	HD

H: hepática; HD: hemodiálisis; P: diálisis peritoneal; R: renal.

4. Aplicaciones terapéuticas

El cotrimoxazol se utiliza en el tratamiento de infecciones agudas y crónicas del tracto urinario, bronquitis, sinusitis y gastroenteritis.

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 4 dosis al día durante 14-21 días, por vía oral o IV. Como profilaxis se administran 5 mg/kg de trimetoprima y 25 mg/kg de sulfametoxazol al día. En el 70-80 % de los enfermos 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 tolerancia (menos efectos adversos y menos graves) y su mayor espectro de acción.

El cotrimoxazol se utiliza también en el tratamiento de infecciones urinarias agudas o crónicas producidas por gérmenes sensibles y en la profilaxis de infecciones recurrentes (40/200 mg, 3 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 horas 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 horas 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 (fig. 68-2). Otros compuestos de la familia son la **furazolidina** (tratamiento de infecciones intestinales) y la **nitrofurazona** (aplicación tópica).

1. Mecanismo de acción

Aunque no es bien conocido, se sabe que 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.

2. Actividad antibacteriana

Se consideran sensibles las bacterias que responden a concentraciones de 32 µg/ml o inferiores de nitrofurantoína. Son muy sensibles *E. coli* (96 %) y otras bacterias coliformes; menos sensibles *Klebsiella* sp y *Enterobacter* (92 %), y moderadamente resistentes *Proteus* y *Serratia.* El *Proteus,* al hidrolizar la urea, alcaliniza la orina e inactiva la nitrofurantoína. Las *Pseudomonas* son resistentes. Este fármaco es activo también frente a cocos grampositivos *(Enterococcus faecalis, S. aureus, Staphylococcus saprophyticus).* Entre las bacterias sensibles se incluyen *Shigella, Salmonella, Corynebacterium* sp, *Neisseria* sp, *S. pyogenes* y *S. pneumoniae,* aunque esta susceptibilidad carezca de trascendencia.

La nitrofurantoína provoca resistencias con gran dificultad. Hay cepas de *E. coli* que se hacen resistentes al perder la reductasa que metaboliza la nitrofurantoína.

No presenta resistencia cruzada con otros grupos de antimicrobianos.

3. Características farmacocinéticas

Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad del 90 %; lo hace más rápidamente cuando se administra en forma de microcristales. La forma macrocristalina se introdujo para retardar la absorción y disminuir así el pico de concentración sérica máxima y, secundariamente, la incidencia e intensidad de náuseas y vómitos. Si hay alimentos o agentes que retrasan el vaciado gástrico, puede aumentar la biodisponibilidad por conseguir una mayor disolución en ácido gástrico. Se une a proteínas plasmáticas en el 60 %. La distribución tisular es muy amplia, alcanzando concentraciones séricas bajas y fugaces (2 µg/ml en plasma). Atraviesa las barreras hematoencefálica y 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 semivida plasmática es de 20 min si la función renal es normal.

Aunque este fármaco es extraído por hemodiálisis, está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal importante, así como en recién nacidos.

4. Reacciones adversas e interacciones

Son relativamente frecuentes (10 % o más). Las más comunes son las digestivas, 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 de localización variada: piel, pulmón, sangre e hígado. Se han descrito síndrome de tipo lupus, angioedema, urticaria, *rash,* prurito, erupciones maculopapulares, eritematosas o eccematosas, anafilaxia, artralgias, mialgias, pancreatitis, fiebre y escalofríos. Más raramente provoca dermatitis exfoliativa y eritema multiforme (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson), así como alopecia transitoria.

Puede originar 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. A veces se produce una alteración permanente de la función pulmonar (fibrosis pulmonar), aun después de cesar el tratamiento, que puede ser mortal. Las reacciones hematológicas incluyen leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, anemia megaloblástica y anemia hemolítica en pacientes con déficit de G-6-PD. Puede producir alteraciones neurológicas, como cefalea, mareos, somnolencia, nistagmo o polineuropatía periférica. La administración de nitrofurantoína debe suspenderse ante los primeros signos de neuritis, como pa-

restesias, ya que puede ocasionar una parálisis irreversible. A dosis altas llega a deprimir la espermatogénesis.

En niños se ha observado coloración amarillenta de los dientes.

5. Aplicaciones terapéuticas

Se utiliza como tratamiento alternativo en infecciones urinarias no complicadas del tracto inferior (cistitis) y en la profilaxis de algunas infecciones intercurrentes.

La dosis es de 50-100 mg cada 6-8 horas por vía oral en adultos y de 5-7 mg/kg/día en 4 tomas para niños, durante 7-10 días. Como profilaxis se administran 50-100 mg al acostarse.

BIBLIOGRAFÍA

Balfour JA, Todd PA, Peters DH. Fleroxacin. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in various infections. *Drugs* 1995; 49: 794-850.

Bennett WM. Guide to drug dosage in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 326-354.

Bergan T, Ortengren B, Westerlund D. Clinical pharmacokinetics of co-trimazine. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 372-386.

Davey PG. Overview of drug interactions with quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22 (supl C): 97-107.

Davis R, Bryson HM. Levofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47: 677-700.

Edwards DJ, Bowles SK, Svensson CK, Rybak MJ. Inhibition of drug metabolism by quinolone antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 194-204.

Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 101-119.

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: 700-725.

Gobernado M, Santos M. Fluorquinolonas: estructura, actividad in vitro, mecanismo de acción y resistencia. En: *Fluorquinolonas en terapéutica antiinfecciosa.* Medicine, 5.ª ed. Madrid: Idepsa, 1988.

Henwood JM, Monk JP. Enoxacin, a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1988; 36: 32-66.

Honorato Pérez J, Suárez Ochoa JR, Azanza Perea JR. Farmacología clínica de las fluorquinolonas. En: *Fluorquinolonas en terapéutica antiinfecciosa.* Medicine, 5.ª ed. Madrid: Idepsa, 1988.

Naber KG. Fluorquinolones in urinary tract infections. Proper and improper use. *Drugs* 1996; 52(supl 2): 27-33.

Patel SS, Spencer C. Enoxacin. A reappraisal of its clinical efficacy in the treatment of genitourinary tract infections. *Drugs* 1996; 51: 137-160.

Percival A. The appropriate use of quinolones. *Drugs* 1996; 52(supl 2): 34-36.

Piddock LJ. Mechanisms of resistance to fluorquinolones: state-of-art 1992-1994. *Drugs* 1995; 49(supl 2): 29-35.

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.

Yee GC, McGuire TR. Pharmacokinetic drug interactions with Cyclosporin (Part I) *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 319-332. (Part II) *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 400-415.

Zinner SH, Mayer KH. Sulfonamides and trimethoprim. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases,* 2.ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1988.