67

Tetraciclinas, cloranfenicol y otros antibióticos

J. R. Azanza, J. Honorato y *A. Mediavilla*

I. TETRACICLINAS

1. Origen y características químicas

Las tetraciclinas forman una de las familias de antibióticos más antiguas. La primera de ellas, la **clortetraciclina,** fue obtenida en 1948 a partir del *Streptomyces aurofaciens y* por ello recibió el nombre de aureomicina. En l950 se aisló de *Streptomyces rimosus* la **oxitetraciclina.** La estructura química de estos antibióticos es tetracíclica, de ahí su denominación, siendo su núcleo central el octahidronaftaceno (fig. 67-1). Las principales diferencias entre las diferentes tetraciclinas radican en su comportamiento farmacocinético y por ello suelen clasificarse atendiendo a la duración de su acción farmacológica en tres grandes grupos (v. 4).

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Las tetraciclinas inhiben la síntesis de las proteínas bacterianas por fijarse a la subunidad ribosómica 30 S. Bloquean la fijación del aminoacil ARNt al sitio aceptor del complejo ARNm-ribosoma y, en consecuencia, la adición de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento (v. fig. 65-2).

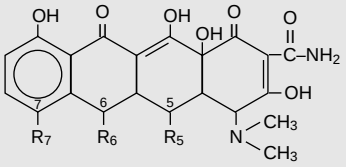
Además de este mecanismo básico, las tetraciclinas pueden quelar el magnesio necesario para que se produzca la unión ribosómica e inhibir algunos sistemas enzimáticos bacterianos, entre otros los implicados en la fosforilación oxidativa. Mediante este mecanismo de acción, las tetraciclinas producen un efecto bacteriostático, aunque en ocasiones, si las bacterias son muy sensibles y la concentración alcanzada es elevada, pueden provocar su destrucción.

La penetración en el citoplasma bacteriano se realiza mediante difusión pasiva a través de poros de la pared bacteriana y posteriormente por mecanismos de transporte activo asociado a algún transportador. Precisamente, la alteración del sistema de transporte activo es el principal sistema de *resistencia* de las bacterias a las tetraciclinas. Esta resistencia al parecer está mediada por plásmidos y es inducible. Se han descrito otros sistemas de resistencia, como la síntesis de enzimas inactivadoras. La resistencia puede ser cruzada entre los diferentes fármacos de esta familia, si bien la doxiciclina y la minociclina pueden continuar siendo activas dado que, al ser más lipófilas que otras tetraciclinas, pueden penetrar en el interior del citoplasma bacteriano sin necesidad de sistema de transporte. La resistencia de las bacterias se produce lentamente (escalones múltiples).

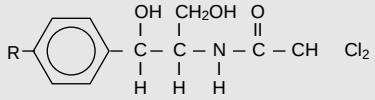
3. Actividad antiinfecciosa

Inicialmente, el espectro antibacteriano se consideró muy amplio; no obstante, la presión prescriptora realizada durante las décadas de los años cincuenta y sesenta fue una merma notable de la actividad de los fármacos de esta familia, hasta el punto de que hoy en día no existe prácticamente especie bacteriana que presente sensibilidad en todas sus cepas.

En la tabla 67-1 se exponen las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de las tetraciclinas más utili-



	R_5	R_6	R_7
Tetraciclina	H,H	OH,CH_3	–
Oxitetraciclina	H,OH	OH,CH_3	–
Clortetraciclina	H,H	OH,CH_3	Cl
Demeclociclina	H,H	OH,H	Cl
Metaciclina	H,OH	=CH_2	–
Doxiciclina	H,OH	CH_3H	–
Minociclina	H,H	OH,CH_3	$N(CH_3)_2$



Cloranfenicol: R = $–NO_2$
Tianfenicol: R = $–SO_2CH_3$

Fig. 67-1. Estructura de las tetraciclinas y del cloranfenicol.

Tabla 67-1. Actividad antibacteriana *in vitro* de las tetraciclinas

	Intervalos de CMI (μg/ml)	
	Tetraciclina	Doxiciclina
Grampositivas		
Staphylococcus aureus	1,6- > 100	0,39- > 100
Streptococcus pyogenes	0,19-50	0,09-25
Streptococcus pneumoniae	0,19-3,1	0,04-0,39
Streptococcus viridans spp	3,9-100	0,09-50
Enterococcus faecalis	6,3- > 100	1,6- > 100
Gramnegativas		
Escherichia coli	3,1-500	1,6- > 500
Enterobacter spp	0,8-6,3	6,3-25
Klebsiella spp	6,3-500	6,3-500
Neisseria gonorrhoeae	0,39-6,3	0,09-3,1
Haemophilus influenzae	3,1-12,5	1,6-6,3
Pseudomonas pseudomallei	1,6-3,1	—
Shigella	0,8-6,3	1,6- > 500
Neisseria meningitidis	0,3-3,1	0,8-6,3
Campylobacter jejuni	0,4-6,3	0,4-6,3
Mycoplasma y *Chlamydia*		
Mycoplasma pneumoniae	1,6-3,1	1,6
Mycoplasma T	0,2-0,8	0,05-0,2
Chlamydia	0,5-4	0,5-4

zadas y las especies bacterianas incluibles en el espectro de estos antibióticos. Globalmente puede considerarse que el espectro de las tetraciclinas incluye gran cantidad de bacterias, si bien se trata de microorganismos poco frecuentes. Además, las tetraciclinas en concentraciones elevadas tienen actividad frente a los protozoos *Balantidium coli, Entamoeba histolytica, Dientamoeba fragilis* y *Plasmodium falciparum* (algunas cepas).

No existen diferencias notables en la actividad de los diferentes componentes de esta familia aunque la minociclina y la doxiciclina presentan, en general, mayor actividad.

4. Características farmacocinéticas

Como se ha comentado con anterioridad, el comportamiento farmacocinético de estos fármacos genera mayores diferencias. De hecho, la duración de la acción farmacológica expresada por la semivida de eliminación permite establecer tres grupos de fármacos (tabla 67-2). La absorción de las tetraciclinas se realiza en las primeras porciones del intestino delgado, siendo en general de carácter moderado en su cantidad (30-70 %), con la excepción de las tetraciclinas de acción prolongada que se absorben en gran cantidad (90 %); alcanzan la $C_{máx}$

Tabla 67-2. Características farmacocinéticas de las tetraciclinas

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

entre 1 y 3 horas después de la administración. La concentración plasmática máxima obtenida tras la ingesta de 500 mg de tetraciclina es de 4 µg/ml, mientras que con 200 mg de doxiciclina o minociclina se alcanzan 2-3 µg/ml.

La absorción de las tetraciclinas puede interferirse de forma notable si se administran junto con alimentos u otras sustancias que contengan cationes divalentes o trivalentes: calcio, magnesio, manganeso, aluminio, cinc o hierro. La quelación del catión por parte del antibiótico provoca la alteración de la estructura química, reduciéndose la absorción hasta niveles mínimos. Esta interacción parece afectar con menor intensidad las tetraciclinas de acción prolongada.

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

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

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

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

5. Reacciones adversas e interacciones

Las **reacciones adversas** pueden ser frecuentes y graves. La mayor parte de ellas pueden relacionarse con su mecanismo de acción y efectos farmacológicos (superinfección) o con su capacidad para fijarse a determinados tejidos (huesos, dientes, hígado y riñón).

a) Aparato digestivo. Las más frecuentes son náuseas, vómitos y ardor epigástrico, que pueden afectar hasta al 15 % de los pacientes tratados. Es relativamente frecuente la aparición de alteraciones en las mucosas oral y faríngea, así como la coloración negra de la lengua relacionada con superinfección micótica. Se han descrito ulceraciones esofágicas en relación con la disolución y dispersión en el esófago de la forma farmacéutica oral, por lo que debe recomendarse la ingesta del medicamento con abundante cantidad de agua. Son frecuentes las diarreas producidas por superinfección por *Staphylococcus, Enterococcus,* levaduras e incluso casos aislados de colitis seudomembranosa.

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

b) Riñón y medio interno. Las tetraciclinas pueden inhibir la transformación de aminoácidos en proteínas, produciendo un equilibrio nitrogenado negativo, es decir, un efecto antianabólico. Este hecho puede provocar un incremento del nitrógeno ureico y, por ello, de las cifras plasmáticas de urea y de BUN. En pacientes con insuficiencia renal, esta situación es especialmente peligrosa, puesto que pueden desarrollarse síntomas de uremia o agravarse los existentes. La demeclociclina puede ocasionar un síndrome de diabetes insípida nefrogénica; por ello se la ha utilizado para el tratamiento de pacientes con secreción inadecuada de hormona antidiurética.

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

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

d) Piel y mucosas. La fotosensibilidad es un fenómeno muy frecuente y aunque su intensidad suele ser leve cursando con eritema y edema, en ocasiones puede cursar con urticaria, pápulas, exfoliación, reacción liquenoide, etc. Todas las tetraciclinas pueden producir este efecto, aunque la implicada con mayor frecuencia es la demeclociclina; con doxiciclina y minociclina son excepcionales. Dentro de este contexto se han descrito asimismo onicólisis y decoloración ungueal, que suele presentarse algunos días después de la exposición solar y siempre precedida de las lesiones cutáneas. Como efectos adversos cutáneos han de incluirse también los propios de las manifestaciones alérgicas que, aunque poco frecuentes, pueden presentarse en forma de exantema morbiliforme, urticaria, eritema exudativo multiforme, vesículas y erupción fija.

e) Otros efectos. La minociclina puede provocar, habitualmente 48 horas después del inicio del tratamiento, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, irritabilidad, ataxia y mareos. Este cuadro, que corresponde al de un vértigo, cede rápidamente al suspender el tratamiento. Además, las tetraciclinas pueden producir un síndrome de hipertensión intracraneal benigna, especialmente en niños, también denominado seudotumor cerebral. Las manifestaciones clínicas son cefalea, vómitos, mareos, acufenos y visión borrosa y/o doble. Pueden objetivarse edema papilar, signos de congestión venosa, exudados e incluso hemorragia retiniana. Este síndrome desaparece rápidamente al suspender el tratamiento, aunque en ocasiones pueden transcurrir varias semanas hasta su completa recuperación.

Se han descrito también: empeoramiento sintomático de pacientes con miastenia grave, anemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia megaloblástica y síndrome de lupus eritematoso.

La administración por vía IM resulta muy dolorosa y por vía IV puede producir tromboflebitis.

Interacciones. Las tetraciclinas pueden estar implicadas en gran número de interacciones. Por su mecanismo de acción pueden antagonizar el efecto de los *antibióticos bactericidas,* especialmente β-lactámicos.

La absorción oral de las tetraciclinas puede disminuir significativamente si se administran con las *comidas.* Forman complejos con cationes di o trivalentes, por lo que la absorción de las tetraciclinas puede estar reducida claramente si se administran junto a *sales de aluminio, calcio* o *magnesio* en fármacos antiácidos. Los *anti-H_2* también pueden reducir la absorción oral de estos antibióticos, aunque el significado clínico de esta interacción no parece que sea muy importante.

Algunos *antiepilépticos* (carbamazepina, fenitoína y barbitúricos) pueden reducir a la mitad la semivida de eliminación de la doxiciclina por aumentar el metabolismo hepático del antibiótico, fenómeno que también se produce si la doxiciclina se toma junto a *etanol,* especialmente cuando la ingestión de ésta es crónica.

El *metoxifluorano,* utilizado en anestesia, aumenta el riesgo de nefrotoxicidad si se asocia a tetraciclinas.

Por último, las tetraciclinas reducen el efecto de los *anticonceptivos* y potencian el de los *anticoagulantes orales.*

6. Aplicaciones terapéuticas

Las múltiples indicaciones que hace algunos años tenían estos antibióticos han ido reduciéndose paulatinamente porque existen otros antibacterianos más eficaces y mejor tolerados. No obstante, continúan existiendo algunas enfermedades infecciosas en las que tienen una indicación electiva; en otras se consideran antibióticos de segunda elección, que deben prescribirse en aquellas circunstancias en que no puede utilizarse el de elección preferente (tabla 67-3).

a) Dosificación general. La tetraciclina, la oxitetraciclina y la clortetraciclina se administran por vía oral en adultos a las dosis de 1-2 g/día, según la gravedad de la infección, en tomas de 250-500 mg cada 6 horas; por vía IV, la dosis es de 250-500 mg cada 12 horas. En niños mayores de 8 años, la dosis oral es de 25-50 mg/kg/día en 4 tomas; la dosis por vía IV es de 10-20 mg/kg/día en 2 dosis.

La demeclociclina y la metaciclina se administran por vía oral en adultos a la dosis de 600 mg/día, en 2-4 tomas, y en niños 6-12 mg/kg/día en 2-4 tomas.

La doxiciclina por vía oral se administra a la dosis de 100 mg cada 12 horas el primer día, y 100 mg 1 o 2 veces al día en días sucesivos según la gravedad de la infección. En niños mayores de 8 años y peso inferior a 45 kg, la unidad de dosis es de 2,2 mg/kg, con la misma secuencia que en adultos. Por vía IV, 200 mg el primer día en infusión de 0,5 mg/ml, y 100-200 mg en días sucesivos.

La minociclina por vía oral en adultos se administra a la dosis de 200 mg el primer día, seguidos de 100 mg cada 12 horas o 50 mg cada 6 horas en días sucesivos. La unidad en niños es de 2 mg/kg. Por vía IV, la dosis es idéntica a la oral.

Por razón de costo, la tetraciclina es el fármaco más empleado; hay circunstancias, sin embargo, en que están justificadas las tetraciclinas de acción mantenida, con el fin de conseguir un mejor cumplimiento terapéutico para obtener mayor tolerancia gástrica al administrarlas con alimento sin que interfiera en su absorción, conseguir mejor penetrabilidad en ciertos tejidos o administrarla (caso de la doxiciclina) si existe insuficiencia renal.

b) Brucelosis. Las tetraciclinas son los fármacos de elección, tanto en las formas agudas como en las crónicas, dada la gran sensibilidad que conservan las especies de *Brucella* a estos antibióticos (CMI < 1 μg/ml). Los tratamientos demasiado cortos (2 o 3 semanas) favorecen las recaídas, por lo que algunos autores recomiendan en la actualidad tratamientos de al menos 6 semanas, con lo que se reducen las recidivas.

Tabla 67-3. Indicaciones terapéuticas[a]

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

Alternativa terapéutica

Acné intenso	Nocardia
Actinomicosis	*Pasteurella multocida*
Anthrax	*Pseudomonas pseudomallei*
Campilobacter fetus	*Treponema pallidum*
Clostridium tetani	*Ureaplasma urealyticum*
Eikenella corrodens	*Yersina pestis*
Tularemia	*Xanthomonas*
Leptospira	*Mycobacterium marinum*

Profilaxis
- Meningitis meningocócica (minociclina)
- Cirugía intestinal

[a] Modificada de Standford HC, 1995.

c) Cólera. Se administran por vía oral durante 4 días, junto con las medidas terapéuticas de rehidratación. Tienen también valor profiláctico para los familiares de los pacientes.

d) Infecciones por clamidias. Comprenden: uretritis no gonocócica, enfermedad inflamatoria pélvica, epididimitis, linfogranuloma venéreo, psitacosis, tracoma, conjuntivitis de inclusión y queratoconjuntivitis. En el *tracoma,* la dosis de doxiciclina es 2,5-4 mg/kg durante 40 días. En la *conjuntivitis de inclusión* se puede utilizar la vía tópica, 4 veces al día durante 3 semanas, pero en adultos es mejor utilizar la vía oral durante 3 semanas. En la *psitacosis,* el tratamiento es de 12-14 días.

La *Chlamydia trachomatis* a menudo es responsable, sola o asociada a otros microorganismos, de las *infecciones por transmisión sexual.* En las infecciones uretrales, intracervicales o rectales de adultos producidas por este agente, la dosis es de 500 mg cada 6 horas de tetraciclina o de 100 mg cada 12 horas de doxiciclina durante 7 días; la eritromicina es una alternativa. En la *enfermedad inflamatoria pélvica aguda* (que incluye endometritis, salpingitis, parametritis y peritonitis), *C. trachomatis* puede coexistir con otros gérmenes, como *Neisseria gonorrhoeae,* anaerobios, bacilos gramnegativos, *Mycoplasma hominis;* por ello el tratamiento exige la asociación de diversos antibióticos; uno de ellos puede ser la doxiciclina por vía IV u oral según la gravedad del cuadro, con un tiempo total de tratamiento de 14 días.

En el caso del *linfogranuloma venéreo* se administran 500 mg de tetraciclina cada 6 horas o 100 mg de doxiciclina cada 12 horas durante 14-21 días.

e) Otras infecciones por transmisión sexual. En el *granuloma inguinal* por *Calymmatobacterium granulomatis,* la administración de tetraciclina se mantiene durante 3 semanas o hasta que la lesión desaparezca.

Las infecciones *gonocócicas* actuales presentan características que obligan a modificar el tratamiento clásico: es cada vez más frecuente la existencia conjunta de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis,* la existencia de complicaciones graves, la presencia de gérmenes resistentes a β-lactámicos o a tetraciclinas, y resulta difícil a veces diagnosticar la infección por clamidias. En consecuencia, se recomienda cada vez más utilizar dosis únicas de β-lactámicos (v. nombres y dosis en cap. 64), seguidas de tetraciclina, 500 mg cada 6 horas, o doxiciclina, 100 mg cada 12 horas, durante 7 días, en las infecciones gonocócicas uretrales, intracervicales y rectales de adultos. En el caso de gonococia con alergia a β-lactámicos, se pueden emplear también tetraciclinas, aunque algunos prefieren la espectinomicina.

En la *sífilis* de pacientes alérgicos a la penicilina, la tetraciclina se emplea a la dosis de 500 mg cada 6 horas durante 15 días si la sífilis es de menos de un año o durante 30 días si es de más de un año.

f) Infecciones por rickettsias. Son igualmente útiles las tetraciclinas y el cloranfenicol.

g) Otras infecciones. Las tetraciclinas se emplean en las neumonías atípicas producidas por *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Francisella* y *Legionella* (aunque en este último caso, las tetraciclinas constituyen una alternativa a la eritromicina). Asimismo, se utilizan en la fiebre recurrente, la melioidosis (junto con cloranfenicol si la infección es grave), la peste bubónica, la enfermedad de Lyme (en adultos) y la leptospirosis.

Representan una terapéutica alternativa en el acné en su forma grave, la actinomicosis, el ántrax, la gastroenteritis provocada por *Yersinia enterocolitica y Campylobacter jejuni,* la angina de Vincent, la enfermedad de Whipple, la esprue tropical, ciertas infecciones producidas por *Listeriae y* la tularemia. En las «diarreas del viajero» sirve la doxiciclina como alternativa del cotrimoxazol; a veces se utiliza de forma profiláctica, aunque en principio no es recomendable.

En cuanto a su utilización en infecciones por protozoos véase capítulo 73.

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

II. FENICOLES

1. Origen y características químicas

Bajo esta denominación se incluyen dos fármacos, el **cloranfenicol** y el **tianfenicol,** derivados del ácido dicloroacético. El cloranfenicol posee un grupo nitro en posición *para* del anillo bencénico; este grupo es sustituido por otro sulfometil en el tianfenicol (fig. 67-1). El cloranfenicol se aisló inicialmente (1947) de una cepa de *Streptomyces venezuelae,* aunque en la actualidad se obtiene por síntesis química.

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Ambos fármacos se fijan a la subunidad 50S del ribosoma tras penetrar por difusión facilitada en el citoplasma bacteriano. La unión al ribosoma se realiza de tal forma que impide la fijación del aminoacil ARNt, por lo que se detiene la síntesis proteica. El cloranfenicol podría inhibir también la síntesis proteica en células eucariotas, lo que justificaría en gran medida algunos aspectos de su toxicidad. La consecuencia para la bacteria sensible es la inhibición de su multiplicación, por lo que el efecto es bacteriostático (v. fig. 65-2).

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

Tabla 67-4. Susceptibilidad bacteriana *in vitro* al cloranfenicol

Microorganismo	Intervalo de CMI (μg/ml)
Grampositivas	
Streptococcus pyogenes	0,3-6,0
Streptococcus viridans	0,6-2,5
Streptococcus pneumoniae	1,4-4,0
Enterococcus	6,3- > 100
Staphylococcus aureus	3,1-12,5
Staphylococcus epidermidis	1,6-25
Listeria	4-16
Gramnegativas	
Haemophilus influenzae	0,1-5,0
Haemophilus spp	0,1-3,1
Escherichia coli	5- > 20
Klebsiella pneumoniae	1- > 20
Neisseria gonorrhoeae	0,5-1,5
Neisseria meningitidis	0,5-2,0
Salmonella spp	5-10
Anaerobias	
Bacteroides fragilis	0,8-12,5
Bacteroides spp	0,25-12,5
Clostridium perfringens	1,6-6,2
Fusobacterium spp	0,1-6,2
Peptococcus	0,1- > 25
Peptostreptococcus	0,2-6,2

3. Actividad antiinfecciosa

Los dos fármacos de esta familia pueden considerarse antibióticos de amplio espectro, aunque su uso masivo en otros tiempos haya representado una merma considerable de su actividad. Ambos fármacos tienen un espectro similar, en el que destaca la gran sensibilidad de *Haemophilus influenzae, Salmonella, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Pseudomonas mallei y* la totalidad de bacterias anaerobias, frente a los que estos antibióticos pueden ser los de mayor actividad (tabla 67-4).

Son también habitualmente sensibles diferentes especies de *Streptococcus y Staphylococcus, Vibrio, Shigella, Actinomyces, Mycoplasma, Listeria, Chlamydia* y *rickettsias.*

Las bacterias con mayor tasa de resistencia pertenecen a la familia de bacilos gramnegativos: *Klebsiella, Enterobacter, Serratia* y *Pseudomonas aeruginosa.*

4. Características farmacocinéticas

Ambos fármacos pueden administrarse por vía oral, puesto que tras su absorción se alcanzan niveles plasmáticos adecuados. El cloranfenicol puede administrarse en forma de esteropalmitato, profármaco inactivo que sufre hidrólisis en el duodeno por acción de la lipasa pancreática, permitiendo la absorción del antibiótico. Ésta suele ser completa, lo que justifica que los niveles conseguidos tras la administración por esta vía sean iguales a los obtenidos tras administrar la misma dosis por vía IV. La absorción de cloranfenicol no esterificado es también completa y puede superar a la del esteropalmitato; asimismo la absorción del tianfenicol es excelente.

La difusión de estos antibióticos es muy elevada, alcanzando concentraciones activas en casi todos los órganos y líquidos corporales, incluidos el LCR (60-80 % de la concentración plasmática sin relación con la inflamación meníngea), el humor acuoso, el tejido prostático, la sangre fetal, etc.

La conjugación con proteínas plasmáticas es superior en el caso de cloranfenicol (45-60 %) respecto al tianfenicol (5-10 %). La mayor diferencia entre ambos fármacos radica en el sistema que el organismo utiliza para su eliminación. Así, mientras que el tianfenicol es excretado en su mayor parte en forma activa por el riñón a través de filtración glomerular, el cloranfenicol sólo se elimina en forma activa por esta vía en escasa cantidad (10 % de la dosis). El cloranfenicol se elimina a través de metabo-

lismo hepático mediado por componentes del sistema microsómico y, concretamente, mediante conjugación con ácido glucurónico por la intervención de la glucuronil-transferasa. Además sufre otras transformaciones: nitrorreducción, acetilación, etc. Los metabolitos que carecen de actividad antibacteriana son eliminados en parte por la bilis, sufriendo circulación enterohepática que justifica su escasa eliminación por las heces. La semivida de ambos fármacos es de unas 4 horas en condiciones normales, sufriendo en el caso del cloranfenicol un notable incremento en pacientes con insuficiencia hepática funcional (neonatos) y orgánica (cirrosis).

La insuficiencia renal no modifica sustancialmente la semivida del cloranfenicol, aunque ocasiona la acumulación de sus metabolitos, que pueden resultar tóxicos.

5. Reacciones adversas e interacciones

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

a) Depresión de la médula ósea dosis-dependiente. Esta reacción está relacionada con el efecto inhibidor directo del antibiótico sobre la síntesis mitocondrial de proteínas. Se manifiesta por reticulocitopenia, anemia, leucopenia o trombopenia, produciéndose un aumento en la concentración sérica de hierro y una disminución de la incorporación de hierro radiactivo a los hematíes, lo que indica una reducción en la síntesis de hemoglobina.

Este tipo de toxicidad es extraordinariamente frecuente, aparece durante el tratamiento, es dosis-dependiente y reversible al suspender la administración del antibiótico. Se produce con mayor probabilidad con dosis de cloranfenicol superiores a 4 g/día o en pacientes en que se alcanza concentraciones plasmáticas mayores de 25 µg/ml.

b) El segundo tipo de toxicidad medular es una respuesta idiosincrásica que con frecuencia se manifiesta en forma de aplasia medular que puede ser mortal. Estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos reflejan un caso de anemia aplásica por cada 25.000-40.000 pacientes tratados. La depresión de la médula ósea puede ocurrir semanas o meses después de haber finalizado el tratamiento o durante la administración del antibiótico, sin que exista relación con la dosis administrada. Aunque el mecanismo responsable de la anemia aplásica no se conoce con exactitud, parece que es distinto del que produce el cuadro de depresión medular dosis-dependiente. Se han descrito casos de leucemia en pacientes que habían presentado anemia aplásica tras la administración de cloranfenicol.

Puesto que la patogénesis de la toxicidad hematológica del cloranfenicol no se conoce perfectamente todavía, se recomienda realizar hemogramas semanalmente (2/semana) y suspender el tratamiento si el recuento de leucocitos disminuye por debajo de 2.500/mm^3.

La afectación neurológica puede producirse tras la administración tópica o sistémica. En el primer caso se han descrito alteraciones del VIII par craneal, con pérdida de audición tras la instilación de gotas óticas. En el segundo es típica la neuropatía óptica y periférica, que suele relacionarse directamente con la dosis administrada.

El *síndrome gris* del recién nacido supuso una auténtica epidemia en los años sesenta al estar muy extendido el uso de este antibiótico en prematuros. El cuadro clínico se caracteriza por cianosis, hipotensión, vómitos, distensión abdominal y shock con coloración gris azulada de la piel; cursa con una elevadísima tasa de fallecimiento. Su origen parece radicar en las concentraciones elevadas de cloranfenicol que presentan los neonatos tratados sin ajustar la posología y que son debidas a la reducción de la metabolización por déficit de glucuronil-transferasa. Esta toxicidad, junto con la disponibilidad de otros antibióticos, obliga a contraindicar el uso de este fármaco durante el último trimestre de embarazo, el parto y el primer mes de vida (v. cap. 7). Si existiese indicación exclusiva, no debería superar la dosis diaria de 25 mg/kg.

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

Interacciones. El cloranfenicol es capaz de inhibir la actividad del sistema microsómico hepático (cit. P-450); por ello puede reducir el aclaramiento de diversos fármacos con riesgo de intoxicación si no se produce la consiguiente reducción posológica de tolbutamida, fenitoína, ciclofosfamida, anticoagulantes orales y ciclosporina A. El paracetamol puede reducir el metabolismo del cloranfenicol, mientras que los barbitúricos, la rifampicina y la fenitoína pueden incrementarlo.

6. Aplicaciones terapéuticas

Es difícil encontrar el lugar exacto que puede ocupar el cloranfenicol en la terapéutica antibacteriana actual. Parece evidente que el riesgo de toxicidad sobre la médula ósea debe actuar como freno al realizar la prescripción de este fármaco, pero también resulta evidente que este antibiótico dispone de un perfil terapéutico muy interesante, en particular respecto a su actividad frente a algunas especies bacterianas problemáticas y su importantísima capacidad de penetración tisular. Por ello, este fármaco puede resultar una alternativa especialmente valiosa en determinadas enfermedades infecciosas.

a) Meningitis bacteriana. En las producidas por *H. influenzae* resistentes a ampicilina, aunque en el momento

actual existen otros antibióticos eficaces con menor toxicidad (cefotaxima y ceftriaxona), el cloranfenicol continúa siendo una alternativa válida y es de elección en pacientes alérgicos a los β-lactámicos. El mismo razonamiento cabe aplicar a otras meningitis bacterianas *(Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis)* o a infecciones de otra localización (epiglotitis, neumonías, etc.) producidas por los mismos gérmenes.

b) Absceso cerebral. En terapéutica empírica constituye una alternativa válida, asociado con una penicilina o no.

c) Infecciones por anaerobios. El cloranfenicol es uno de los antibióticos más activos sobre bacterias anaerobias, incluido *Bacteroides fragilis,* por lo que en este tipo de infecciones debe ser considerado junto a los restantes antibióticos eficaces: clindamicina, metronidazol, cefoxitina, cefmetazol, penicilinas antipseudomonas, etc., decidiendo su utilización obviamente de acuerdo con su farmacocinética, actividad y toxicidad.

d) Salmonelosis. El cloranfenicol continúa siendo un antibiótico de primera línea en la fiebre tifoidea, en particular en las formas más graves, pero la ampicilina, la amoxicilina, el cotrimoxazol y el mecilinam son igualmente activos, siendo preferidos por algunos autores. En el estado de portador, el cloranfenicol no debe emplearse, siendo preferibles la ampicilina o el cotrimoxazol cuando clínicamente estén indicados.

Las gastroenteritis agudas por *Salmonella* suelen ser autolimitadas y no requieren tratamiento antiinfeccioso; pero si la salmonelosis es grave o invasiva, con bacteriemia, se debe emplear cloranfenicol, ampicilina, amoxicilina o cotrimoxazol, teniéndose en cuenta la posibilidad de que se desarrollen resistencias.

e) Rickettsiosis. El cloranfenicol es una buena alternativa de las tetraciclinas en los casos en que éstas estén contraindicadas (embarazo, insuficiencia hepática, niños menores de 8 años y alergia a tetraciclinas), o si se necesita la administración intravenosa.

f) Otras infecciones. Es alternativa de las tetraciclinas en el tratamiento de: brucelosis, psitacosis, linfogranuloma venéreo, fiebre recurrente y tularemia; se emplea asociado a las tetraciclinas en las melioidosis. En algunas infecciones oculares resulta particularmente útil por su buena penetración en el humor acuoso y vítreo, tanto en administración tópica como por vía sistémica.

g) Dosificación. Debe estar dirigida a conseguir unos niveles séricos estables, con máximos entre 10 y 20 μg/ml y mínimos entre 5 y 10 μg/ml; máximos superiores a 25 y mínimos superiores a 10 μg/ml pueden ocasionar toxicidad hematológica. Como ya se ha indicado, la variabilidad para una misma dosis puede ser muy grande en recién nacidos, niños pequeños, enfermos hepáticos, enfermos renales que reciban succinato y pacientes que tomen otros fármacos que pueden originar interacciones; en estos grupos se deben monitorizar los niveles plasmáticos.

La dosis habitual de cloranfenicol en el adulto, oral e IV, es de 50 mg/kg/día, repartida en 4 dosis; en las meningitis, 100 mg/kg/día en 4 dosis. En recién nacidos menores de 2 semanas o de peso inferior a 2 kg se utiliza una dosis de 25 mg/kg/día cada 12 horas; en niños de más de 4 semanas, 50-75 mg/kg/día repartidos en 4 dosis por vía oral o IV.

El tianfenicol se administra a dosis de 25-50 mg/kg/día en 2-3 dosis. A diferencia del cloranfenicol, debe ajustarse la dosis de este fármaco cuando existe insuficiencia renal.

III. LINCOSAMIDAS

1. Origen y estructura química

Las lincosamidas comprenden dos antibióticos con importancia clínica: la **lincomicina** y su derivado **clindamicina.** La lincomicina es producida por el *Streptomyces lincolnensis.* Contienen un aminoácido unido a un aminoazúcar (fig. 67-2); la clindamicina es el derivado 7-cloro-7-desoxi de la lincomicina, caracterizándose por poseer mayor actividad antibacteriana y mejor absorción en el tracto gastrointestinal, por lo que se emplea con mucha mayor frecuencia que la lincomicina.

2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Las lincosamidas se unen a la subunidad 50S de los ribosomas, en los mismos receptores que la eritromicina y el cloranfenicol. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo por el que inhiben la síntesis de proteínas, parece que inhiben la peptidil-transferasa, interfiriendo en principio la unión del sustrato aminoacil-ARNt al sitio A de la subunidad ribosómica 50S (v. fig. 65-2). Se ha demostrado, además, en algunas especies bacterianas, como el *Bacteroides fragilis,* que la clindamicina favorece la fagocitosis.

Las resistencias a la clindamicina ocurren por mecanismos similares a los descritos para la eritromicina. La resistencia es cruzada entre ambas lincosamidas y la transferencia por plásmidos puede llevar conjuntamente la resistencia a la eritromicina.

3. Actividad antibacteriana

Tienen un espectro de acción semejante, que incluye bacterias grampositivas y bacterias anaerobias grampositivas y gramnegativas; no son sensibles las aerobias gramnegativas (tabla 67-5). La clindamicina es 2-4 veces más potente que la lincomicina. Su actividad se extiende sobre el estreptococo α-hemolítico y β-hemolítico, *S. pneumoniae* y *S. aureus,* aunque existen ya cepas resistentes; es también susceptible *C. diphtheriae.*

Destaca su gran actividad sobre anaerobios, incluido el *B. fragilis,* siendo también activa en infecciones por *Fusobacterium, Propionibacterium, Eubacterium, Bifido-*

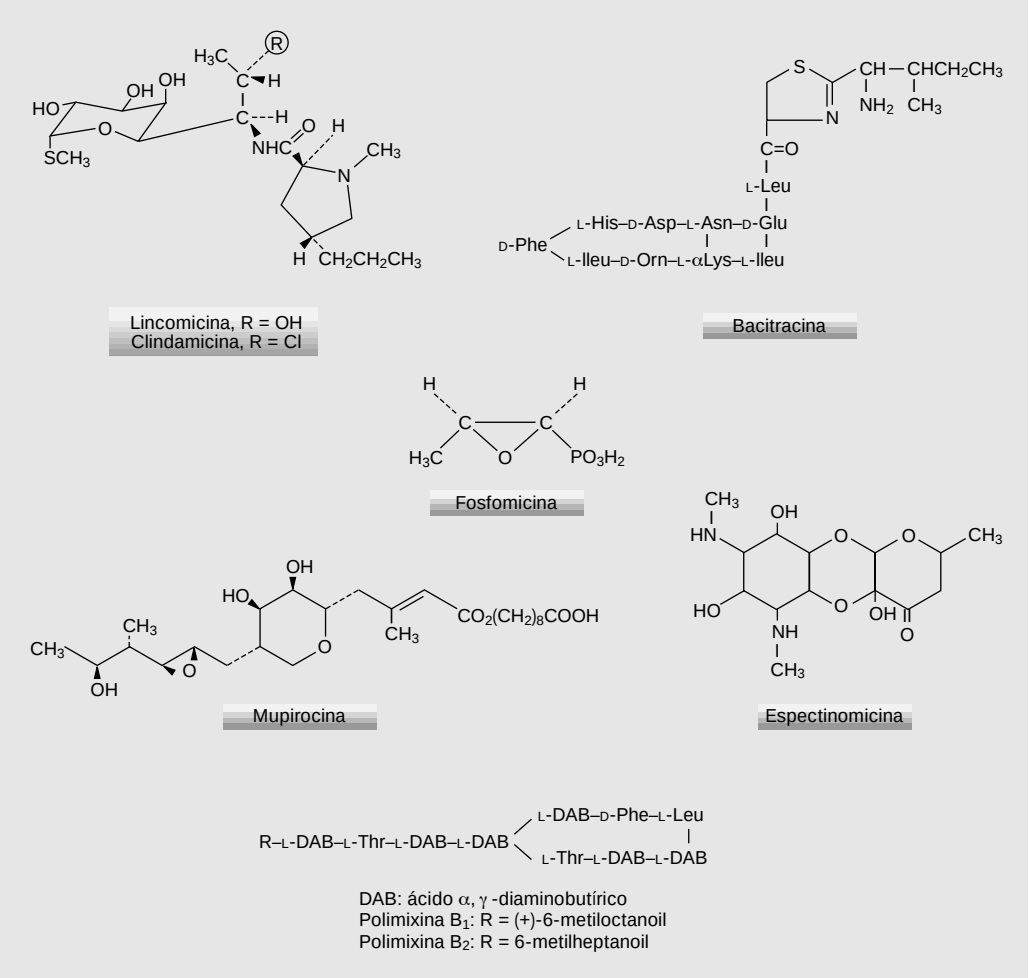


Fig. 67-2. Estructuras de las lincosamidas y otros antibióticos.

Tabla 67-5. Actividad antibacteriana de la clindamicina y el ácido fusídico

	CMI (μg/ml)	
	Clindamicina	Ácido fusídico
Gérmenes grampositivos		
Staphylococcus aureus	0,04- > 100	0,06
Staphylococcus epidermidis	0,1- > 100	—
Streptococcus pyogenes	0,02-1,0	6,8
Enterococcus faecalis	12,5- > 100	4,0
Streptococcus viridans	0,005-0,04	1,6
Streptococcus pneumoniae	< 0,002-0,04	8,6
Peptococcus	0,1-100	—
Peptostreptococcus	0,1-0,8	—
Bacillus anthracis	—	—
Clostridium perfringens	< 0,1-8,0	—
Corynebacterium diphtheriae	—	0,004
Gérmenes gramnegativos		
Haemophilus influenzae	0,4-50	—
Neisseria meningitidis	6,3-25	0,56
Neisseria gonorrhoeae	0,01-6,3	0,66
Otros gérmenes		
Mycoplasma pneumoniae	1,6-3,1	—

Tabla 67-6. Características farmacocinéticas de las lincosamidas y el ácido fusídico

Fármaco	Dosis (mg)	Concentración máxima en sangre (μg/ml)	Vida media plasmática (h)	
			Función renal normal	Insuficiencia renal grave
Clindamicina	150 mg oral	2,5	2,4	3,4-6
	300 mg IM	4,8-6		
	600 mg IV	10		
Lincomicina	300 mg IV	8-22	4-5	13,0
Ácido fusídico	500 mg oral	14-38		

bacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus, Veillonella, Clostridium perfringens y *Clostridium tetani,* y varias especies de *Actinomyces.* Son también susceptibles la mayoría de las cepas de *Mycoplasma pneumoniae.*

4. Características farmacocinéticas

La clindamicina se absorbe bien después de su administración por vía oral (tabla 67-6); la presencia de alimentos en el estómago no modifica la absorción, que es mucho más completa que la de la lincomicina. Después de su administración oral el $t_{máx}$ es de 1 hora, alcanzando una $C_{máx}$ de 2,8 μg/ml con una dosis de 150 mg. Como en el caso de la eritromicina, existen diferentes clases de clindamicina para su administración oral. El palmitato se absorbe en forma de éster y enseguida es hidrolizado a clindamicina, que es la forma biológicamente activa en el suero. Para administración parenteral se emplea el fosfato de clindamicina, que por vía IM alcanza una concentración máxima de 4-5 μg/ml a las 2 horas, con una dosis de 300 mg. La distribución es buena, alcanzando concentraciones altas en hueso y líquidos sinovial, pleural y peritoneal. Llega muy mal al SNC, pero atraviesa la barrera placentaria. La unión a proteínas es del 60-95 % y se elimina fundamentalmente por vía biliar, alcanzando en bilis, si no existe obstrucción, niveles muy altos. La eliminación urinaria es muy escasa (6-10 %), habiéndose detectado, tanto en bilis como en orina, dos metabolitos activos. La semivida de la clindamicina es de 2-2,5 horas en adultos sanos; en caso de anuria puede prolongarse hasta 6 horas, aunque si la función hepática es normal, no es necesario modificar la dosificación. No se elimina por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. Reacciones adversas

En general la clindamicina es un antibiótico poco tóxico. Se han descrito alteraciones locales: dolor en inyección IM y tromboflebitis cuando el fármaco se administra por vía IV. La inyección IV rápida produce hipotensión y colapso cardiovascular, por lo que debe administrarse en infusión de 20-60 min.

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

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

6. Aplicaciones terapéuticas

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

Tabla 67-7. Dosificación de las lincosamidas y el ácido fusídico

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

La dosis de clindamicina en el adulto es de 150-450 mg cada 6 horas, y en el niño, 10-20 mg/kg/día en 3-4 dosis. Para la lincomicina, de menos utilidad, las dosis son: en adultos, 500 mg cada 6-8 horas, y en los niños, 30-60 mg/kg/día en 3-4 dosis (tabla 67-7).

IV. OTROS ANTIBIÓTICOS

1. Mupirocina

Antibiótico también denominado ácido seudomónico, posee una estructura química totalmente distinta a los restantes antibióticos, por lo que no puede ser incluido en ningún grupo (fig. 67-2). Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas al competir con la isoleucina por su sitio de fijación a la enzima isoleucil-ARN-sintetasa; esta enzima cataliza la formación de isoleucil-ARN que transporta isoleucina al ribosoma para ser incorporado a la cadena de aminoácidos en crecimiento. Produce un efecto bacteriostático o, cuando se alcanzan concentraciones elevadas, bactericida.

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

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

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

2. Polimixinas

2.1. Origen y estructura química

Las polimixinas forman un grupo de polipéptidos básicos (fig. 67-2), con un peso molecular de unos 1,1 kD, elaborados por diversas cepas de *Bacillus polymyxa;* aunque se han aislado varios, sólo se utilizan la **polimixina B** y la **polimixina E** o **colistina,** porque su índice terapéutico es algo más favorable. Una unidad de polimixina B sulfato equivale a 0,1 µg de polimixina base. De la colistina (la E) se usa la sal metanosulfonato sódico o **colistimetato.**

2.2. Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Las polimixinas son bactericidas incluso en fase de reposo. Se comportan como detergentes catiónicos o surfactantes, debido a su capacidad de interactuar con los fosfolípidos de la membrana bacteriana. Al romper la integridad de la membrana, se facilita la pérdida de los componentes intracelulares (proteínas y ácidos nucleicos), provocando la lisis; los efectos sobre otras funciones celulares, como la respiración y los niveles de ATP, al parecer son secundarios a las alteraciones de la membrana. Sin embargo, puede sobrevenir la muerte celular por otros mecanismos. El calcio reduce la actividad antibacteriana *in vitro* porque interfiere en la fijación del antibiótico a la membrana. La resistencia de las bacterias a las polimixinas se debe a mecanismos que reducen la accesibilidad del antibiótico a los sitios de unión en la membrana. Esta resistencia es cruzada entre las polimixinas, pero no lo es respecto a otros antibióticos.

2.3. Actividad antibacteriana

El sulfato de polimixina B es ligeramente más activo y tóxico que el sulfato de colistina y mucho más que el colistimetato. Las polimixinas actúan exclusivamente sobre bacterias gramnegativas, de las que hay que destacar la *Pseudomonas aeruginosa,* a la que inhiben a concentraciones inferiores a 8 µg/ml; son también sensibles *Salmonella, Shigella, Haemophilus, Bordetella, Pasteurella* y *Vibrio.* Suelen ser resistentes *Proteus, Providencia* y *Serratia.* Las polimixinas carecen de actividad frente a *Neisseria,* bacterias grampositivas, anaerobios y hongos.

2.4. Características farmacocinéticas

No se absorben en el tracto gastrointestinal del adulto, aunque lo hacen en el del prematuro y del recién nacido. No atraviesan la barrera hematoencefálica ni pasan con facilidad a los líquidos pleurales o sinoviales; atraviesan, en cambio, la barrera placentaria. Su administración en infecciones sistémicas requiere la vía parenteral, y la intratecal en caso de meningitis; no se recomienda la vía IM por ser muy dolorosa. Se emplea también en aplicación local en forma de aerosol o de soluciones tópicas o, excepcionalmente, por vía oral para infecciones intestinales (v. 2.6).

La polimixina B, a la dosis de 1,5 mg (25.000 U)/kg/día por vía IV, proporciona concentraciones de 5 µg/ml, que suelen ser activas frente al 95 % de los cultivos de *P. aeruginosa;* esta misma eficacia se consigue con niveles de 5-8 µg/ml de colistina a la dosis de 2,5-5 mg/kg/día por vía IM. Puesto que se eliminan enteramente por orina, por procesos de filtración, se alcanzan concentraciones urinarias de 10-160 µg/ml que se

Tabla 67-8. Dosificación de polimixinas de acuerdo con la función renal

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

mantienen hasta 2-3 días después de suspendido el antibiótico. Las semividas son 2-4,5 horas para la colistina y de 6-7 horas para la polimixina B, pero en enfermos anúricos aumentan a 48-72 horas, por lo que deben reducirse las dosis en caso de insuficiencia renal (tabla 67-8).

2.5. Reacciones adversas

Las más importantes son la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad, que han limitado notablemente sus posibilidades de aplicación. A dosis equiactivas las diferentes polimixinas producen un grado similar de toxicidad. Son infrecuentes las reacciones alérgicas.

La nefrotoxicidad es dosis-dependiente y se debe a una acción directa sobre las células de los túbulos contorneados; este efecto es potenciado por otros agentes nefrotóxicos, como los aminoglucósidos y algunas cefalosporinas. Aun a dosis terapéuticas aparecen signos nefrotóxicos en el 20 % de los pacientes (sedimento urinario anormal, aumento de creatinina); la necrosis tubular aparece en el 1-2 %, especialmente si las dosis son excesivas en sí mismas o en función de la insuficiencia renal.

La neurotoxicidad se manifiesta en forma de parestesias periorales y de extremidades, vértigo, mareo, ataxia, somnolencia y confusión. Concentraciones altas pueden producir bloqueo no competitivo de la placa motriz, con parálisis de la musculatura que puede alcanzar al diafragma y provocar paro respiratorio; este bloqueo es parcialmente reversible con sales de calcio, y no con neostigmina.

2.6. Aplicaciones terapéuticas

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

La dosis de polimixina B en adulto con función renal normal es de 1,5-2,5 mg (15.000-25.000 U)/kg/día en infusión IV. Por vía IM, 2,5-3 mg/kg/día en 4-6 dosis. Para el colistimetato, 3-5 mg/kg/día (IV o IM) en 2-3 dosis. En las meningitis, 5-10 mg al día intratecal en adultos, y 2 mg/día en niños menores de 2 años; se mantiene la dosificación durante 3-5 días, y después en días alternos durante 3 semanas. En caso de insuficiencia renal, se deben modificar las dosis según se indica en la tabla 67-8.

Se han empleado en forma de aerosoles para combatir las infecciones seudomónicas en la fibrosis quística y las bronquiectasias o para prevenirlas en las unidades de vigilancia intensiva. La solución contiene 2-10 mg/ml y se aplican 2 ml de aerosol, 6-8 veces al día, pero suelen aparecer resistencias que limitan bastante su empleo.

En forma de cremas, soluciones y colirios se utilizan en infecciones locales, dérmicas, oculares u óticas; con frecuencia se asocian a la bacitracina o a la neomicina.

Por vía oral se ha empleado en gastroenteritis por *E. coli,* en niños, a la dosis de 15-20 mg/kg/día en 2-3 dosis, aunque la dosis habitual por esta vía es de 3-5 mg/kg/día.

3. Bacitracina

Las bacitracinas constituyen un grupo de polipéptidos producidos por unas cepas de *Bacillus subtilis;* suelen estar mezclados en los preparados comerciales, si bien predomina la bacitracina A (fig. 67-2).

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

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

En la práctica, su empleo se limita a la aplicación tópica para infecciones dérmicas y oculares de origen estafilocócico y estreptocócico, debido a su fuerte toxicidad. Por vía oral puede ser útil en colitis seudomembranosa por *C. difficile* como alternativa a la vancomicina.

En pomadas, la bacitracina se aplica a la concentración de 500 U/g, y en solución a la concentración de 10.000 U/ml. Por vía IM, la dosis es de 900 U/kg/día en niños de menos de 2,5 kg, divididas en 2-3 dosis. Por vía oral en la colitis seudomembranosa, 25.000 U 4 veces al día durante 7-10 días.

4. Espectinomicina

Es un antibiótico aminociclitol (fig. 67-2) producido por *Streptomyces spectabilis.* Aunque no es un aminoglucósido, ya que no contiene un aminoazúcar ni enlace glucosídico, su mecanismo de acción es parecido; actúa sobre la subunidad 30S del ribosoma, donde probablemente inhibe la etapa de la traslocación en la síntesis de proteínas, quizá porque interfiera en el movimiento del ARNm en relación con la subunidad 30S del ribosoma.

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

Se absorbe mal en el tubo digestivo. En aplicación IM se alcanza el nivel máximo en 1 hora, y a las 8 horas los niveles medios son aún de 16 μg/ml tras una dosis de 2 g. El 80 % se elimina sin metabolizar por vía urinaria, alcanzando en orina concentraciones de 1.000 μg/ml; la semivida es de 1-3 horas cuando la función renal es normal, o mayor si

está alterada. Difunde mal a la saliva, razón por la que no es útil en las gonococias faríngeas.

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

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

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

5. Fosfomicina

Descubierto inicialmente en cultivos de varias especies de *Streptomyces,* en la actualidad se obtiene por síntesis. Es una pequeña molécula (ácido *cis*-1,2-epoxipropilfosfónico; fig. 67-2), caracterizada por la unión entre un C y un grupo fosfórico y la presencia de un anillo epóxido. La sal cálcica es insoluble (vía oral) y la sódica es soluble (vía parenteral).

Su acción es bactericida y consiste en bloquear el primer paso de la síntesis de la pared bacteriana (v. fig. 64-5). Presenta analogía estructural con el fosfoenolpiruvato (PEP), elemento que debe asociarse a la N-acetilglucosamina para formar la UDP-N-acetilglucosamina piruvato y, posteriormente, UDP-N-acetilmurámico. La fosfomicina compite con el PEP e inhibe a la transferasa responsable de la asociación del PEP con la N-acetilglucosamina. Para poder actuar, la fosfomicina ha de ser transportada al interior de las bacterias por sistemas que requieren α-glicerofosfato y glucosa-fosfato.

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

Por vía oral se absorbe el 30-40 %; con 2 g, el $t_{máx}$ es de 4 horas y la $C_{máx}$ de unos 7 μg/ml. Por vía IM el $t_{máx}$ es de 1 hora y la $C_{máx}$ alcanza valores 3-5 veces mayores que por vía oral. Puede administrarse en infusión IV a razón de 500 mg/h, produciendo niveles constantes de 60 μg/ml. Difunde muy bien a los tejidos, pasa moderadamente la barrera hematoencefálica y llega al feto y el líquido amniótico. Se elimina casi entera y velozmente por riñón, por mecanismos de filtración, concentrándose en orina (300-500 μg/ml) después de una dosis oral. La semivida es de 1,5-2 horas.

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

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

6. Ácido fusídico

Es producido por el hongo *Fusidium coccineum;* tiene estructura esteroidea relacionada con la cefalosporina P. Su actividad antibacteriana se limita, casi exclusivamente a las bacterias grampositivas (tabla 67-5), siendo útil en particular en las infecciones por *S. aureus,* incluidas las cepas productoras de penicilinasa y las resistentes a la meticilina. A diferencia de las cefalosporinas, actúa inhibiendo la síntesis proteica de la bacteria, por interferir el factor G implicado en los procesos de traslocación.

Se absorbe bien por vía oral, se une a proteínas plasmáticas en el 97 % y se distribuye con facilidad a los tejidos y líquidos orgánicos, incluidas las colecciones purulentas; pasa con dificultad la barrera hematoencefálica. Es metabolizado parcialmente, pero se elimina sobre todo por bilis y heces y en muy escaso grado por la orina (tabla 67-6).

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

El ácido fusídico es una alternativa en el tratamiento de infecciones estafilocócicas resistentes a otros antibióticos, si bien es preferible no emplearlo solo para evitar la aparición de resistencias a él. La dosificación está indicada en la tabla 67-7.

BIBLIOGRAFÍA

Ambrose PJ. Clinical pharmacokinetics of chloramphenicol and chloramphenicol succinate. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9: 222-238.

AMA *Drug Evaluations,* 6.ª ed. American Medical Association. Filadelfia: WB Saunders, 1986.

Anónimo. Recurrent staphylococcal furunculosis. *Lancet* 1985; 2 (8446): 81-82.

Ball AP. Clindamycin in 1980s. *J Antimicrob Chemother* 1981; 7(supl A): 81-84.

Bartlett JG. Chloramphenicol. *Med Clin North Am* 1982; 66: 9l-102.

Cunha B. Tetracyclines. *Med Clin North Am* 1982; 66: 293-302.

Elmore MF, Rogge JD. Tetracycline-induced pancreatitis. *Gastroenterology* 1981; 81: 1134-1136.

Garnier R, Castot A, Louboutin P, Muzard D, Conso F. Intolerance à la minocycline: A propos d'une épidémie de troubles vestibulaires. *Thérapie* 1981; 36: 313-317.

Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM, Vojtko CH, McDonald EJ, Fernandes PB. Comparative in vitro activities of new 14, 15 and 16-membered macrolides. *Antimicrob Ag Chemother* 1988; 32: 1710-1719.

Hook EW, Homes FK. Gonococcal infections. *Ann Intern Med* 1985; 102: 229-243.

Kanfer A, Daniel F, Vigeral Ph, Mery JPh. Oto-toxicité de l'èrythromycine au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Thérapie* 1980; 35: 365-367.

Kramer WG. Comparative bioavailability of intravenous and oral chloramphenicol in adults. J *Clin Pharmacol* 1984; 24: 181-186.

Kucers A. Chloramphenicol, erithromycin, vancomycin, tetracyclines. *Lancet* 1982; 2: 425-430.

Liñares J, Garau J, Domínguez C. *Antimicrob Ag Chemother* 1983; 23:545.

Neu HC. The development of macrolides: clarithromycin in perspective. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27(supl A): 1-9.

Nilsen OG. Comparative pharmacokinetics of macrolides. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20(supl B): 81-88.

O'Hara K, Kanda T, Ohmiya K, Ebisu T, Kono M. Purification and characterization of macrolide 2'-phosphotransferase from a strain of *Escherichia coli* that is highly resistant to erythromycin. *Antimicrob Ag Chemother* 1989; 33: 1354-1357.

Oleske JM. Phillips I. Clindamycin: bacterial virulence and host defence. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12(supl C): 1-124.

Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Effects of age and various pathophysiological states. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 193-214 y 261-282.

Pichard L, Fabre I, Fabre G, Domergue J, Sant Aubert B, Mourad D, Maurel P. Screening for inducers and inhibitors of cytochrome P-450 (Cyclosporin A oxidase) in primary cultures of human hepatocytes and in liver microsomes. *Drug Metab Disposit* 1990; 18: 595-606.

Puri SK, Lassman HB. Roxithromycin: a pharmacokinetic review of a macrolide. J *Antimicrob Chemother* 1987; 20(supl B): 89-100.

Ristuccia AM. Chloramphenicol: clinical pharmacology in pediatrics. *Therap Drug Monitor* 1985; 7: 159-167.

Ryan TJ. Current management of leg ulcers. *Drugs* 1985; 30: 461-468.
Saivin S, Hovin G. Clinical pharmacokinetics of doxicicline and minocycline. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 355-366.
Shalit I, Marks MI. Chloramphenicol in the 1980s. *Drugs* 1984; 28: 281-291.
Simon C, Stille W, Perea EJ, eds. Tetraciclinas. En: *Manual de terapéutica antimicrobiana.* Barcelona: Salvat Editores, 1987.
Sutherland R, Boon RJ, Griffin KE, Masters PJ, Slocombe B, White AR. Antibacterial activity of Mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. *Antimicrob Ag Chemother* 1985; 27(4): 495-498.
Toscano, WA, Storm DR. Bacitracin. *Pharmacol Ther* 1982; 16: 199-210.
Timbrell JA. Drug hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 3-14.
Vincent PC. Drug-induced aplastic anemia and agranulocytosis: incidence and mechanisms. *Drugs* 1986; 31: 52-63.
Wallace DC. Assignment of the chloramphenicol resistance gene to mitochondrial deoxyribonucleic acid and analysis of its expression in cultured human cells. *Mol Cell Biol* 1981; 1: 697-710.
Watanakunakorn Ch, Glotzbacker Ch. Effects of combinations of clindamycin with gentamicin, tobramycin and amikacin against Staphylococcus aureus. *J Antimicrob Chemother* 1990; 6: 785-791.
Véanse también referencias del capítulo 63.