

FARMACOLOGÍA ANTIBACTERIANA



1

Generalidades y quimioterapia antibacteriana
Antibióticos que actúan sobre la pared bacteriana
Antibióticos que actúan sobre las membranas bacterianas

Héctor Alejandro Serra

PRIMERA EDICIÓN
JULIO DE 2023

Queda hecho el depósito
que establece la Ley 11.723

© 2022, Editorial Sciens S.R.L. ®
Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB)
Tel/Fax. (54 11) 2092 1646
www.sciens.com.ar
info@sciens.com.ar

No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito del editor. Su infracción está penada por las leyes 11.723 y 25.446.

Héctor Alejandro Serra

FARMACOLOGIA ANTIBACTERIANA I

Quimioantibioticoterapia
antibacteriana.



Editorial Sciens
BUENOS AIRES

Índice

Capítulo 1 Generalidades.....9

Capítulo 2 Antibióticos que actúan sobre la pared bacteriana:

Beta-lactámicos, glicopéptidos y otros 47

Capítulo 3 Antibióticos que actúan sobre membranas: Daptomicina,
polimixinas y gramicidinas..... 97

Autores:

Juan Albano. Médico. Becario Doctoral en Farmacia y Bioquímica. Ex Ayudante de 1ra ad honorem, Curso Libre Completo San Isidro.

Francisco Gabriel Bagnato. Médico Especialista en Farmacología. Ayudante de 1ra ad honorem, Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Juan Carlos Fernández. Médico Especialista en Terapia Intensiva. Ex Director DERM ANMAT. Ex Jefe de Trabajos Prácticos rentado, Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Luciana Roperti Deguisa. Médica. Evaluadora DERM ANMAT. Ayudante de 1ra rentado, Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Héctor Alejandro Serra, Médico Especialista en Farmacología. Prof. Regular Adjunto, Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología, UBA. Ex Prof. Titular de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, UCA.

Generalidades y quimioterapia antibacteriana

Francisco G. Bagnato, Héctor A. Serra

Introducción

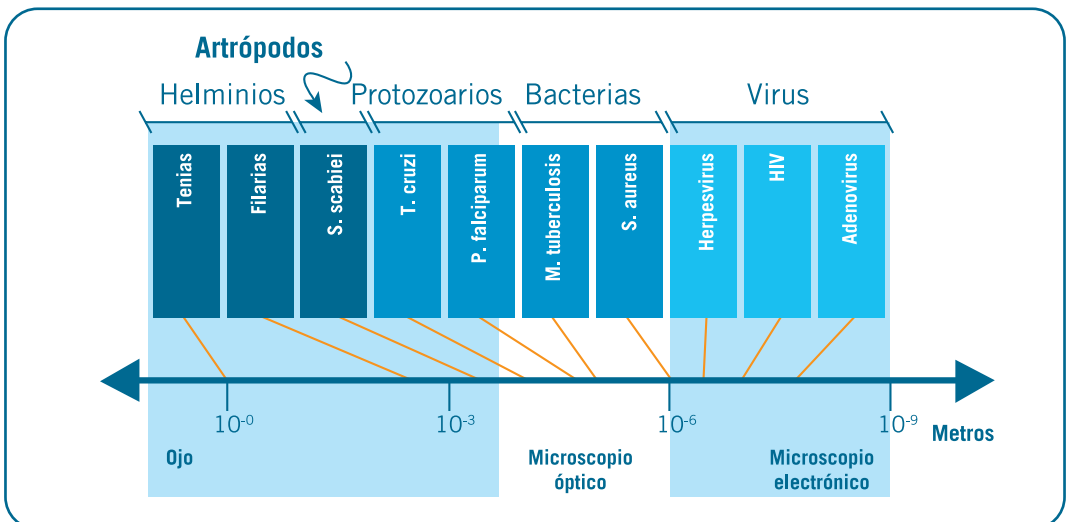
Aspectos biológicos:

En la tierra existe una abundante vida; tal biomasa ha colonizado todo hábitat posible, agua, aire y tierra, con gran capacidad adaptativa. Un conjunto diverso de organismos convive con y en nosotros naturalmente (se

estima que sólo nuestra microbiota intestinal está representada por unas 10^{14} células). Estos seres que revisten interés médico (figura 1) pueden ser:

- Bacterias, seres unicelulares muy pequeños carentes de estructura nuclear distinguible al microscopio óptico (procariotes). Cons-

Figura 1. Comparación entre algunos organismos patógenos para el hombre



tituyen un reino aparte del animal y vegetal con millones de especies. El grueso de ellas descompone la materia para vivir, aunque algunas contienen clorofila y pueden aprovechar la luz solar.

- Hongos, organismos con estructura nuclear establecida (eucariotes), también clasificados en un reino distinto. Se distinguen de las plantas en que son heterótrofos pues carecen de clorofila, y de los animales en que tienen paredes celulares pero compuestas por quitina en vez de celulosa como las plantas. Se alimentan por absorción. Realizan una digestión externa de sus alimentos, secretando enzimas, y absorbiendo luego las moléculas disueltas resultantes; a esta forma de alimentación se le llama osmotrofia. Algunos, como las levaduras y mohos, son unicelulares y otros como los hongos miceliales son pluricelulares.

- Los parásitos, organismos eucariotes animales que viven a expensas de otros organismos. Por su condición, necesitan de un huésped del cual obtienen un medio adecuado para desarrollarse, nutrientes, protección y eventualmente pueden generar perjuicios. Algunos son unicelulares (protozoarios) como los tripanosomas y otros pluricelulares como los vermes.

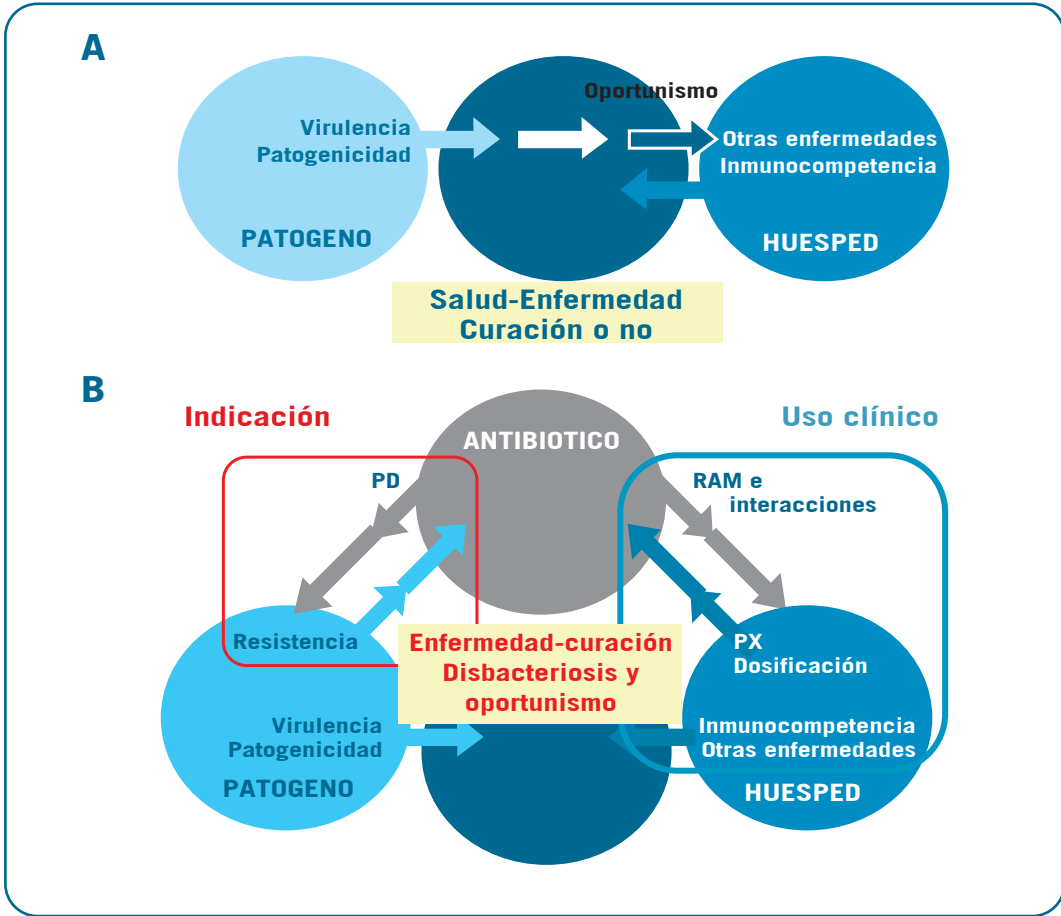
- Los virus, agregados de ácidos nucleicos y proteínas con capacidad infectante de organismos superiores. Carecen de maquinaria de soporte vital y por ello necesitan de organismos completos y más evolucionados para replicarse. Para sobrevivir pueden desarrollar estrategias líticas (que involucran la destrucción de las células huésped) o no líticas (que involucran la integración de su genoma al del huésped).

La mayoría de las bacterias y hongos resultan beneficiosos para el medio ambiente y el hombre, ya que son grandes recicladores de materia, viven de modo saprófito generando la descomposición de la materia orgánica; además son partícipes fundamentales en las industrias vitivinícola, cervecera, láctea, panadera y farmacéutica. Una pequeña proporción de ellos resulta, sin embargo, dañina al hombre y los animales; son los que producen la patología infecciosa y se los conoce como patógenos.

La interacción patógeno - organismo huésped debe analizarse bajo un criterio ecológico (figura 2 A). Estos agentes buscan sobrevivir usando material orgánico provisto por el medio o por otros seres vivos a los que invaden, mientras que los organismos superiores desarrollan mecanismos defensivos inespecíficos (barreras epiteliales, macrófagos, secreciones) para evitar ser invadidos por los primeros. El resultado es un delicado equilibrio que mantiene “a raya” a los patógenos y así, los tejidos en contacto con el medio exterior se colonizan con una flora saprófita. Si la infección acaece es producto de la invasión, englobada bajo el término virulencia, de los patógenos a los organismos superiores, entre ellos el hombre. Durante esta invasión, el equilibrio mencionado se rompe y estos penetran o producen sustancias que afectan los tejidos del huésped. En este momento antagonizando la agresión, el huésped pone en marcha la inmunidad para llegar a un nuevo equilibrio con pérdidas en ambas partes y desarrollo de estrategias de mutuo ataque.

Cuando se administra un quimioantibiótico se pone en contacto con los patógenos dentro de la economía estableciéndose una nueva relación ecológica agente - organismo huésped

Figura 2. Interacción ecológica entre diferentes actores presentes en un medio como determinantes de la enfermedad infecciosa o su curación: A) solo patógeno-microbiota (flora habitual)-huésped. B) lo anterior en presencia de un quimioantibiótico y como se manifiesta su accionar sea terapéuticamente o modificando la microbiota habitual. Referencias: PD, farmacodinámica; PK, farmacocinética; RAM, efectos adversos’.



- antibiótico que conforma un nuevo equilibrio dinámico (figura 2 B). En este contexto se observa que, además de las ya mencionadas virulencia e inmunidad, por parte del antibiótico se producen hacia el patógeno la farmacodinamia y, hacia el huésped, los posibles efectos adversos; por parte del patógeno se pone en marcha, hacia el antibiótico, la resistencia,

y por parte del huésped se produce la farmacocinética, derivando todo ello en criterios de uso clínico e indicaciones.

Aspectos históricos:

Toda la biomasa microbiana, incluidos los seres patógenos, desarrolla una intrincada red ecológica donde supervivencia, inhibición

del crecimiento o muerte son la constante. Es así que existe un fenómeno “antibiótico” cuya etimología señala la acción feroz de la vida contra la vida a ese nivel, y que fuera observado a fines del Siglo XIX por Pasteur, Joubert y otros quienes destacaron la importancia fundamental del hecho. Posteriormente, se determinó que tal fenómeno se debe a sustancias producidas por las diversas especies en juego que suprimen el crecimiento de otras posibles competidoras, y si bien, los primeros ensayos con cultivos bacterianos no resultaron exitosos por la toxicidad del material aplicado, quedó abierto el camino hacia la terapéutica antiinfecciosa racional.

Alrededor de 1910, Ehrlich, introdujo los compuestos arsenicales para el tratamiento de la sífilis y los colorantes contra las infecciones por tripanosomas. Estas sustancias fueron las únicas disponibles hasta el descubrimiento de fármacos mejores en décadas posteriores. En base a sus estudios acuñó la palabra quimioterapia para referirse a la acción de estos compuestos contra los patógenos; término que incorporó a su vez el concepto de toxicidad diferencial, es decir daño selectivo al patógeno sin daño al huésped.

Sin embargo, la era moderna del tratamiento antiinfeccioso comienza con el descubrimiento de la penicilina (Fleming, 1929), aislada a partir del hongo *Penicillium notatum*, y de las propiedades antibacterianas de las sulfonamidas (Domagk, 1935), compuestos de síntesis derivados de colorantes azoicos. El desarrollo clínico- terapéutico de las sulfonamidas fue inmediato (Domagk, 1936), en cambio, no fue sino hasta una década después cuando se pudo contar con cantidades suficientes de penicilina como para encarar la terapia de los pacientes (Florey y Chain,

1940). Esta desplazó pronto a las sulfonamidas por su mejor tolerancia. Tras la penicilina resurge el concepto de antibiótico. Durante la Segunda Guerra Mundial se introduce un nuevo agente natural, la estreptomycin (Waskman, 1944). A partir de entonces empezó la búsqueda sistemática de compuestos capaces de contrarrestar la infección; cultivos microbianos obtenidos de varias partes del globo terráqueo fueron estudiados sistemáticamente; ello determinó “el boom antibiótico”, es decir, la incorporación de los varios grupos de antibióticos durante las décadas de los 50 y 60. Esta etapa fue seguida de una época de selección que apuntó a la búsqueda de compuestos más seguros y más efectivos (así las tetraciclinas prescriptas ampliamente durante los 60 fueron dejando su lugar a nuevos derivados penicilínicos). Ello supuso un giro en la investigación, que además de buscar nuevos grupos, empezó a desarrollar derivados potencialmente útiles a partir de moléculas preexistentes.

Definiciones y nomenclatura:

El término antibiótico comprende entonces a aquellas moléculas de interés terapéutico que, producidas por microorganismos (bacterias, hongos y actinomicetos), inhiben el crecimiento o matan directamente a otros gérmenes (patógenos y no patógenos). Sin embargo, hoy día el concepto se ha extendido a otras sustancias de síntesis o del reino vegetal que, como las sulfonamidas, las quinolonas, los antiparasitarios y los análogos de metabolitos antivirales por citar ejemplos, también tienen efectos lesivos sobre los microorganismos. Estas últimas, en el sentido estricto de la definición de Ehrlich, son quimioterápicos, pero como el efecto fi-

nal de todas ellas, tanto antibióticos como quimioterápicos, es dañar a los organismos patógenos se agrupan todos bajo el nombre genérico de quimioantibioticoterápicos o simplemente, quimioantibióticos. Quimioantibioticoterapia es, en suma, la rama de la terapéutica que usa fármacos más o menos selectivos contra los patógenos para controlar las infecciones.

Los quimioantibióticos pueden ser clasificados de varias maneras. La más común emplea el vínculo patógeno - fármaco empleado, así existen antibacterianos, antifúngicos, antivirales y antiparasitarios. Asimismo; cuando la enfermedad, por motivos epidemiológicos o sociales reviste suma importancia, añade un subgrupo, por ejemplo, antituberculosos, antirretrovirales, antiherpéticos, antichagásicos, etc.

En suma, el médico, humano o veterinario, y el odontólogo cuentan hoy día con un importante arsenal quimioantibiótico, producto del aislamiento y síntesis de muchos compuestos que han superado con creces las etapas de investigación experimental y clínica. Asimismo, la identificación de los genomas virales y de microorganismos tales como *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis* o *Saccharomyces cerevisiae*, ha permitido un mejor conocimiento de la biología celular y ciclo vital de estos agentes y ha aportado nuevos blancos moleculares. Hechos todos que, sin duda, mejorarán el desarrollo racional de fármacos dirigidos y la idea de la “bala mágica” de Ehrlich con toxicidad diferencial máxima cobrará visos de realidad. Sin embargo, así como los antibióticos representan uno de los grupos farmacológicos de mayor uso y gran éxito terapéutico, constituyen el

grupo donde se registran las mayores indicaciones erróneas y el mayor abuso prescriptivo. Esto ha determinado por iatrogenia, la aparición de gérmenes patógenos resistentes, verdaderas pesadillas terapéuticas. Ello obliga a determinar una estrategia, cuyo único objetivo debe ser la prescripción racional, a través de los siguientes caminos posibles: Actitud crítica hacia los nuevos antibióticos, corroboración científica con fuentes válidas, evaluación de la necesidad de métodos coadyuvantes en el tratamiento de procesos infecciosos, y, por último, fomento de la relación médico-paciente para evitar la automedicación.

Antibacterianos

Los antibacterianos constituyen el grupo más amplio de quimioantibióticos con que el médico cuenta en la actualidad. Para entender sus propiedades es necesario revisar aspectos morfológicos y funcionales de sus blancos, las bacterias.

Estructura bacteriana:

Las bacterias patógenas para el hombre y los animales se clasifican según morfología, tinción y metabolismo (tabla 1).

En la estructura de una bacteria se destacan como partes principales (figura 3): la pared, la membrana, el citosol y el material nuclear; pues en cada una se establecen procesos vitales y resultan la biofase de las moléculas antibióticas.

La pared es un elemento característico y exclusivo de las bacterias pues no está presente en las células animales; por consiguiente, aquellos antibióticos que actúen sobre ella tendrán la mejor toxicidad dife-

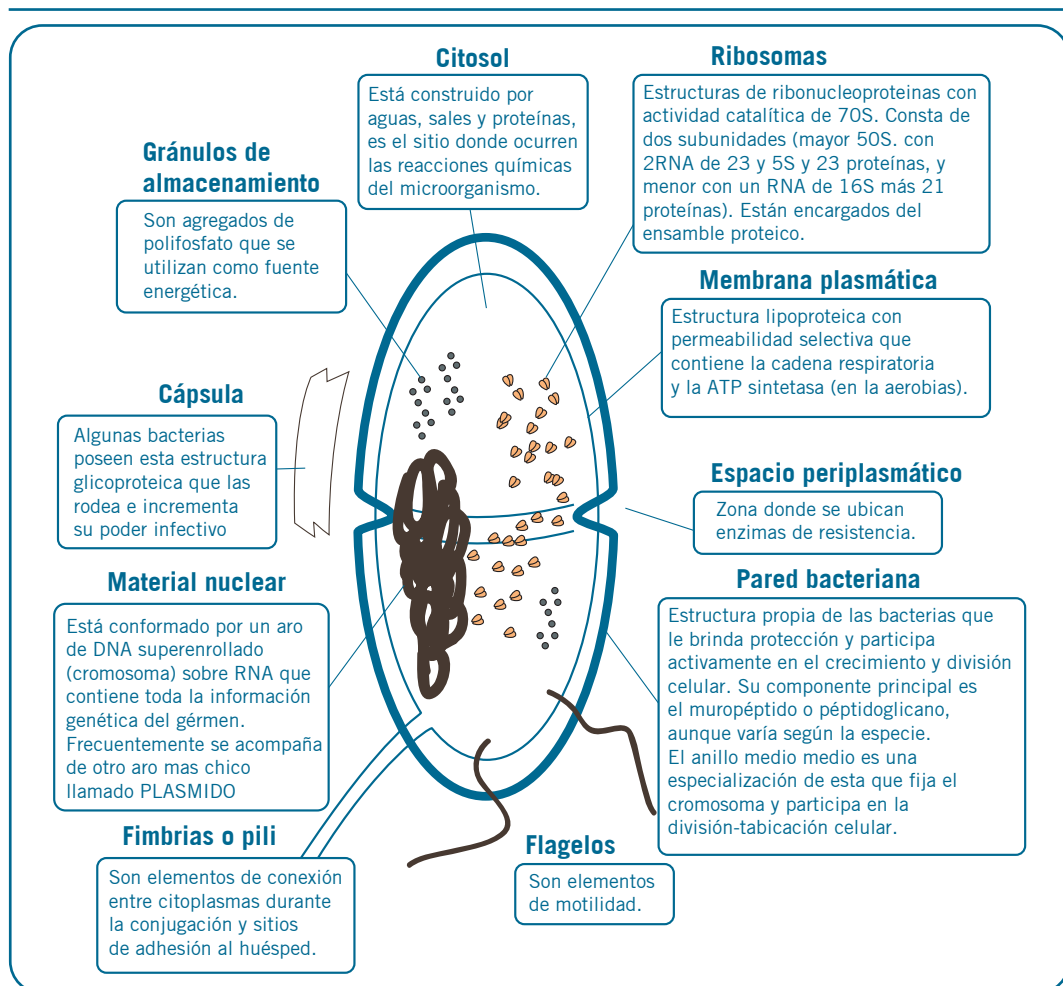
Tabla 1. Clasificación bacteriana.

Morfología:		
Forma		Ejemplo
✓ Esférica (COCOS): o Diplococos (si son dos) o Estreptococos (si forman racimo) o Estáfilococos (si forman cadena)		<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
✓ Alargada como bastón (BACILOS)		<i>Escherichia coli</i>
✓ Alargada como bolo (COCOBACILOS)		<i>Haemophilus influenzae</i>
✓ Coma (VIBRIONES)		<i>Vibrio cholerae</i>
✓ Espiral (ESPIRILOS)		<i>Treponema pallidum</i>
Tinción:		
Tinción:	Interpretación	Ejemplo
Violeta	Bacterias Gram positivas	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Rojo	Bacterias Gram negativas	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Metabolismo:		
Metabolismo		Ejemplo
✓ Aerobias, si usan O ₂ para la síntesis de ATP		<i>Streptococcus pneumoniae</i>
✓ Anaerobias, si no usan el O ₂ (este es letal)		<i>Clostridium botulinum</i>
✓ Facultativas, pueden vivir en microaerofilia		<i>Helicobacter pylori</i>

rencial. La pared varía según las bacterias (figura 4), aunque su principal componente es el peptidoglicano o muropéptido. Esta estructura, fundamental para la vida microbiana, representa una barrera de permeabilidad selectiva hacia las sustancias del medio (por ello es responsable de la tinción de Gram al permitir o no el paso del colorante cristal violeta). También ejerce una activa protección (impide el estallido bacteriano puesto que el citosol es muy rico en componentes hiperosmolares), interviene en la virulencia (porque

presenta moléculas de adhesión) y participa del ciclo celular (ya que brinda un punto de anclaje al material genético en duplicación, determina la división celular y en los casos pertinentes, la esporulación). La pared contiene componentes antigénicos como los ácidos teicoicos, el lipopolisacárido (LPS) o los ácidos micólicos (estos dos últimos son además estructuras rígidas y sumamente impermeables). Por debajo de la pared se extiende el espacio periplasmático que la separa de la membrana celular.

Figura 3. Estructura de una bacteria tipo.

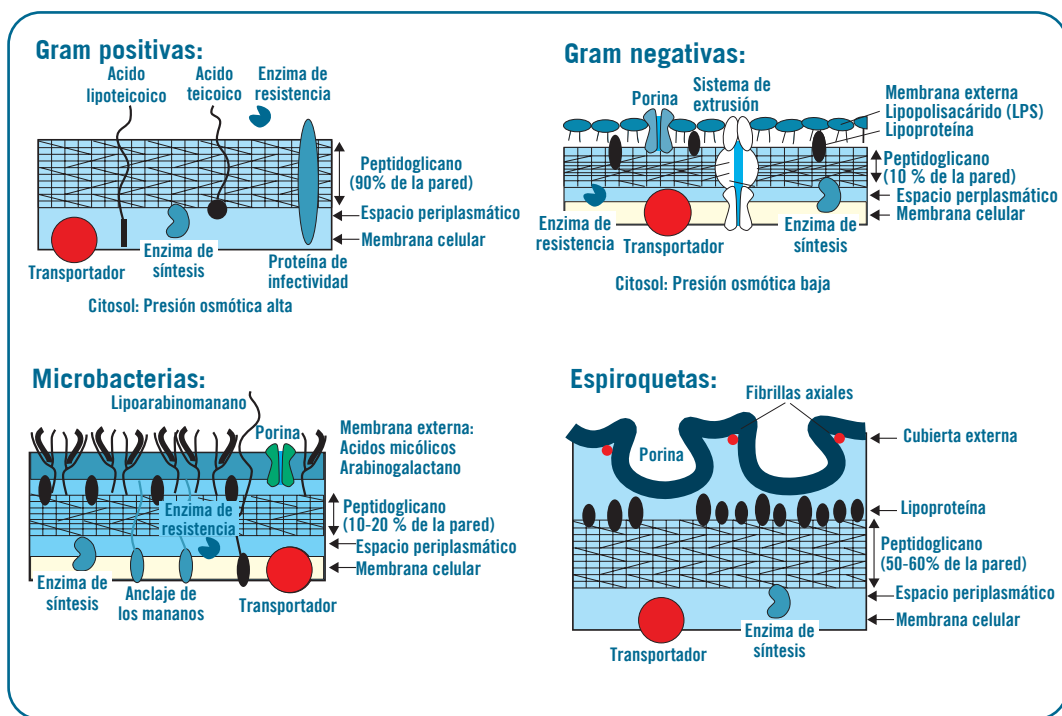


La cápsula es una estructura adicional que producen las bacterias patógenas. Su presencia incrementa el poder infectivo pues reduce la fagocitosis. Está formada por múltiples capas de polisacáridos ácidos cuyas unidades repetitivas varían según el germen. Es muy antigénica y determina una intensa respuesta inmune (sirve tanto para la identificación del germen como para la preparación de vacunas).

La membrana plasmática, en forma similar a la membrana mitocondrial interna, contiene

los mecanismos energéticos bacterianos (cadena respiratoria y ATP sintetetas). Además, presenta enzimas (como las de rotación flagelar) y transportes selectivos para incorporación de sustancias (permeasas) o para la extrusión de productos (sistemas secretores) puesto que los gérmenes no pueden realizar endo o exocitosis. Estos sistemas usan, como fuente energética, el gradiente protónico que existe a ambos lados de esta estructura.

El citosol es sede de las principales reacciones químicas del metabolismo interme-

Figura 4. Estructuras tipo encontradas en las paredes de distintos tipos de bacterias

dio, además aloja a los ribosomas 70S y a los gránulos de almacenamiento de polifosfato (moléculas de reserva energética).

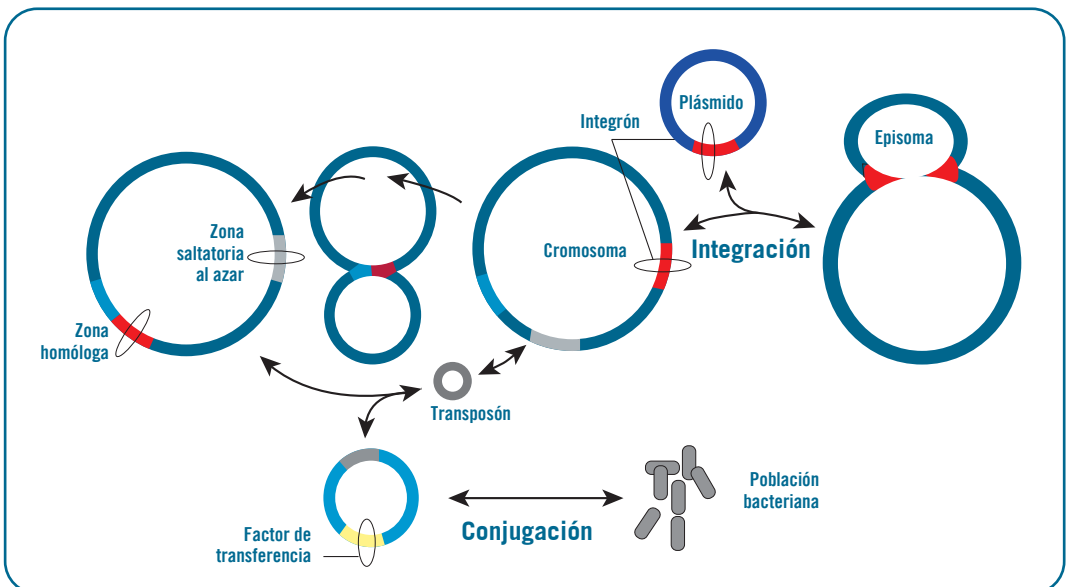
El material nuclear o nucleóide es una estructura muy organizada formada por un 80% de DNA; un 10% de RNA y un 10% de proteínas específicas, poliaminas y Mg^{2+} . El DNA dúplex (que en *E. coli* abarca cerca de unos 4 millones de pares de bases) se halla superenrollado negativamente a razón de un giro cada 100 pares y está ordenado en aproximadamente 400 porciones discretas o dominios autónomos sobre un RNA central, constituyendo el cromosoma bacteriano. En la mayoría de las bacterias, el cromosoma es único y el DNA es circular, pero hay excepciones. Todo el genoma esencial o vital (estructural y enzimático) está

contenido en el DNA cromosómico, pero casi todas las bacterias presentan adicionalmente DNA extracromosómico. Estos trozos son los plásmidos; DNA capaz de llevar una existencia independiente o de integrarse, según la especie bacteriana, al cromosoma como un episoma (esta integración puede usar los integrones, ver abajo). Los plásmidos-episomas contienen entre 2 y 30 genes que codifican proteínas accesorias o de ventaja evolutiva (como las de resistencia) y también redundantes. Los cromosomas y plásmidos son unidades replicativas en sí mismas pues presentan una señal origen y los genes que codifican las enzimas necesarias para la replicación. Pero, además, los plásmidos pueden pasar por conjugación a otras bacterias, incluso de especies

distintas; esta propiedad depende de una secuencia llamada factor de transferencia (incluida en el plásmido) necesaria para activar los genes para replicar y transferir dicho plásmido. Todo el genoma bacteriano se halla en continua remodelación; esto es producto de los integrones y los transposones. Los integrones son sitios de recombinación particular o de incorporación de material plasmídico sobre el genoma que suelen darse entre zonas de secuencia homóloga; la recombinación depende de las integrasas-recombinasas, enzimas codi-

ficadas por un gen presente en el extremo 5' del integrón, seguido de la zona de reconocimiento de recombinación attI1. Los transposones son fragmentos pequeños de DNA móviles o saltatorios que contienen genes de interés o elementos de regulación que transitan a lo largo del genoma. Los transposones, por acción de las transposasas-resolvasas pueden saltar (es decir el DNA se separa físicamente del cromosoma o plásmido a diferencia de la recombinación que permanece en contacto por un lazo o quiasma) sin necesidad de gran homo-

Figura 5. Remodelación y dispersión de los genomas bacterianos mediante los procesos de integración, recombinación, transposición y conjugación. De este modo la información de interés se agrupa y ordena según necesidad o regulación; a la vez se transmite a la población bacteriana general en un ecosistema dado. Este mecanismo general es absolutamente funcional a la resistencia antibiótica en la microbiota en general sin importar si es patógena o no. Por conjugación una bacteria naive (S) recibe información mediante plásmidos desde bacterias cargadas (R); R se encarga de formar pili o tubos citoplásmicos que unen R y S, el plásmido presenta un factor de transferencia que modula la expresión de los genes para formar pili y replicar el plásmido que de ese modo pasa a S. Además de la conjugación, el material genético puede pasar a S por transducción (donde partículas infectantes de virus fagos portan dicho material junto o en vez del DNA viral) o por transformación (donde el DNA es incorporado por S desde el medio de desarrollo).



logía dentro del cromosoma o bien de este a un plásmido o viceversa; las enzimas responsables del salto están codificadas por genes incluidos en el propio transposón (figura 5).

Además de las bacterias mencionadas, existen otros tres géneros: *Rickettsia*, *Chlamydia* y *Mycoplasma* que deben tomarse en consideración. Los miembros de los dos primeros géneros exhiben una estructura bacteriana tipo y son parásitos intracelulares obligatorios que se desarrollan necesariamente dentro de las células (macrófagos) del organismo que infectan; tal carencia de vida independiente se debe a que estos gérmenes tienen falencias en su metabolismo energético. Por el contrario, las micoplasmas pueden llevar una vida libre, pero resultan los organismos procariotes más chicos y carecen de pared celular.

Mecanismos de infectividad:

Las bacterias desarrollan su capacidad patógena luego de adherirse a las células del huésped y evadir su sistema inmune inespecífico. Los mecanismos básicos serían (figura 6):

a) Por secreción de exotoxinas. Estas son secretadas al sitio de crecimiento del germen, desde allí son absorbidas y alcanzan a todo el organismo. Las toxinas son de dos tipos: moléculas que actúan en la membrana eucarionte alterando los sistemas de transducción (por ejemplo, enterotoxina termoestable de *E coli*) o alterando la permeabilidad por formación de poros (por ejemplo, hemolisina estreptococcica), y moléculas con actividad catalítica intracelular modificadoras de los sistemas de señalización (por ejemplo, toxina colérica), de exocitosis inducida (por ejemplo, toxina tetánica y botulínica) o de la

síntesis proteica (por ejemplo, toxina diftérica). Estas últimas por su naturaleza catalítica y confinamiento intracelular son las más poderosas.

b) Por invasión directa. En este caso los gérmenes penetran en el interior de las células y las destruyen o se adaptan a vivir en ellas. En células epiteliales y no fagocíticas, bacterias como *Salmonella* y *Listeria*, exponen, a través de su sistema secretor III, proteínas de superficie llamadas invasinas e internalinas. Las invasinas reconocen las cadherinas, proteínas de adhesión celular e inducen la endocitosis al modificar la señalización de Ca^{2+} y el citoesqueleto. Luego los gérmenes rompen las membranas y difunden por la célula utilizando la actina como motor. En macrófagos y otras células fagocíticas, organismos como *Chlamydia*, *Mycobacterium* y *Legionella*, se adaptan a vivir en vacuolas lisosomales inhibiendo los mecanismos acidificantes y el estallido respiratorio.

c) Por mecanismos inmunológicos. Además del daño directo, la invasión produce inflamación y respuestas inmunes que suelen potenciar el daño tisular a través de citoquinas (*M tuberculosis*), activación anormal del complemento (*E coli*) o por inmunocomplejos (glomerulonefritis postestreptococcica). Otras veces el mimetismo molecular entre antígenos bacterianos y componentes del huésped genera reacciones inmunológicas cruzadas (fiebre reumática).

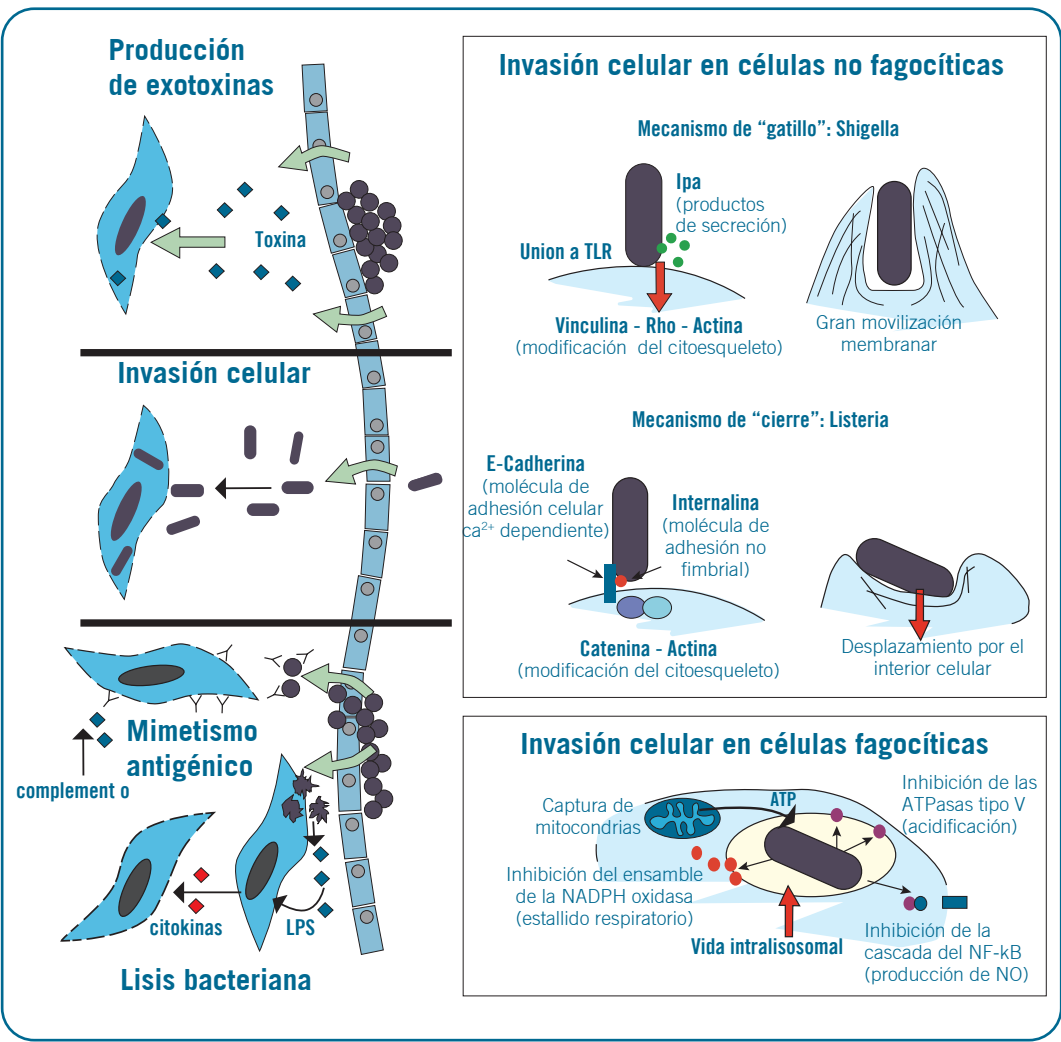
d) Por lisis bacteriana. Esta forma de daño, que abarca desde un síndrome gripal hasta el shock séptico, se produce cuando las

bacterias Gram negativas son fagocitadas y destruidas. La lisis libera componentes de la pared, LPS y lipoproteínas, que actúan como endotoxinas (porque se liberan tras la destrucción de la bacteria) y pirógenos exógenos (porque producen fiebre). El mecanismo de lesión es indirecto, el LPS y la lipoproteína se unen a receptores TLR2 y activan la secreción de citoquinas, principalmente

interleukina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF- α). Estos mediadores activan finalmente mecanismos catabólicos inmunes y no inmunes que afectan globalmente a la economía.

e) Por mecanismos combinados. Gérmenes como *Staphylococcus aureus* o *Clostridium perfringens* además de invadir células,

Figura 6. Mecanismos de infectividad y lesión empleado por bacterias patógenas.



secretan exotoxinas que dañan directamente a los tejidos.

Farmacodinamia (PD) de los antibióticos:

La PD estudia cómo estas sustancias producen su efecto antibacteriano.

a) Sitios de acción: Los quimioantibióticos actúan selectivamente sobre determinadas estructuras de los microorganismos, por lo tanto, son drogas de acción específica, hecho que las diferencia de los desinfectantes y antisépticos que también ejercen acción sobre los gérmenes, pero por mecanismos físico-químicos. Como las estructuras bacterianas tienen una conformación diferente de las del huésped, al menos en teoría, las moléculas antibióticas presentarán toxicidad selectiva, dañando los gérmenes sin ejercer efectos sobre el ser humano y los animales. Según la acción sobre las estructuras bacterianas se clasifican en:

- Antibióticos que actúan sobre la pared bacteriana: β -lactámicos, vancomicina, fosfomicina.
- Antibióticos que actúan sobre la membrana plasmática: Polimixina B, daptomicina.
- Antibióticos que actúan sobre la síntesis proteica: Aminoglucósidos, macrólidos, cloranfenicol, tetraciclinas, oxazolidinonas, ácido fusídico.
- Antibióticos que generan radicales libres: Nitroimidazoles, nitrofuranos.
- Antibióticos que actúan sobre los ácidos nucleicos:
 - ~ Interfiriendo con la síntesis de sus pre-

cursos: Sulfonamidas, antifólicos, dapsona.

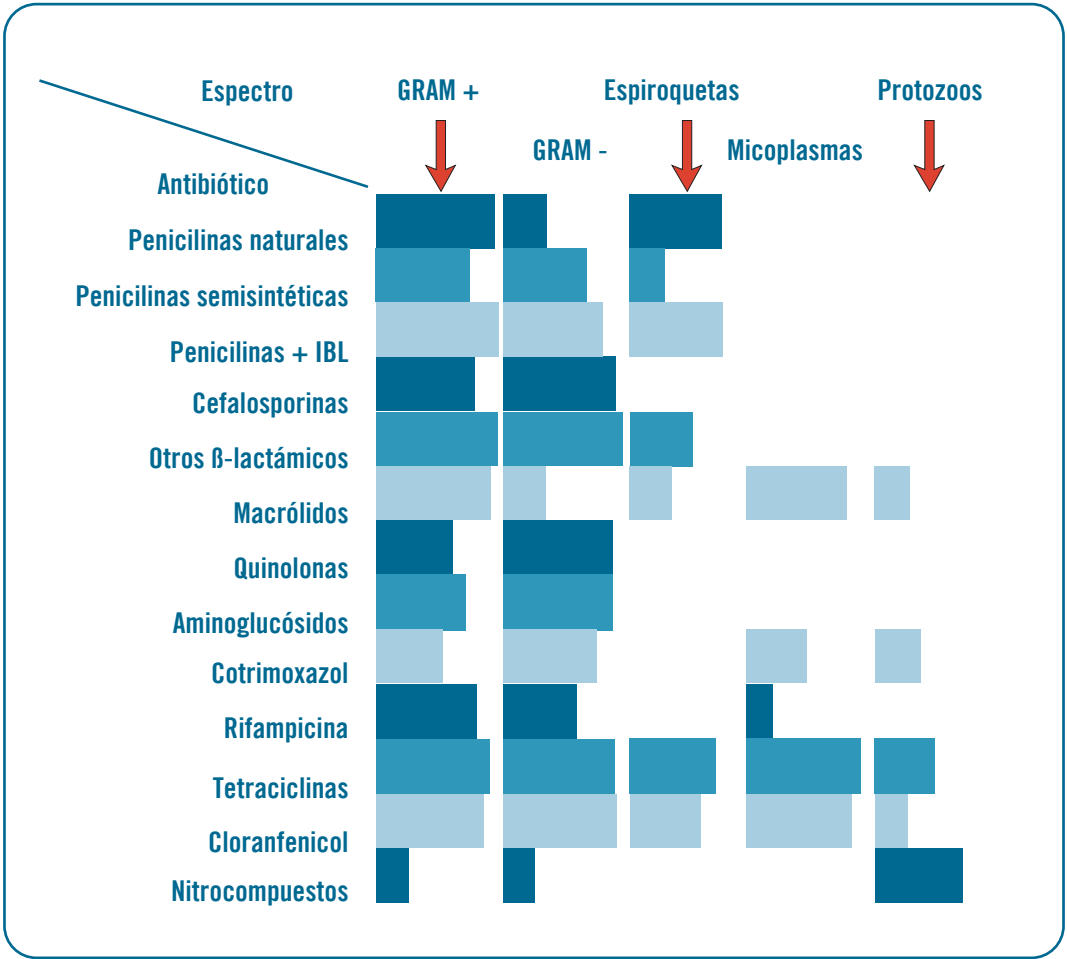
~ Inhibiendo sus enzimas de síntesis: Quinolonas, rifamicinas.

- Antibióticos que interfieren con vías metabólicas particulares: Isoniazida, etambutol, pirazinamida.

b) PD in vitro, espectro: La población de gérmenes sensibles a un antibiótico determinado recibe el nombre de espectro. De acuerdo a su amplitud los antibióticos pueden ser (figura 7):

- ~ De amplio espectro, si su población comprende bacterias Gram positivas, Gram negativas, espiroquetas, rickettsias, clamidias, micoplasmas, algunos hongos y algunos protozoarios. Son ejemplos de antibióticos de amplio espectro las quinolonas, tetraciclinas y el cloranfenicol.
- ~ De pequeño espectro, si su población es limitada a las bacterias exclusivamente. Por ejemplo, los aminoglucósidos o los β -lactámicos.
- ~ De espectro ampliado, este es un concepto que surge como consecuencia de la modificación química o el agregado de fármacos facilitadores aplicada a los antibióticos β -lactámicos con el objeto de aumentar su espectro. Por ejemplo, la amoxicilina más ácido clavulánico resulta una asociación con mayor número de especies bacterianas sensibles que la penicilina original. Sin embargo, no deben confundirse los términos espectro ampliado con amplio espectro a la hora de definir las propiedades de los antibióticoterápicos.

Figura 7. Espectro de los principales quimioantibióticos. Aquellos que actúan también sobre micoplasmas y protozoarios son considerados de amplio espectro.



Dentro de los antibióticos, existen aquellos que sólo inhiben el crecimiento de los microorganismos (presentan efecto biostático, bacteriostático si se aplica a las bacterias) mientras que otros los matan directamente (presentan efecto biocida o bactericida). Este efecto final del antibiótico sobre el germen depende básicamente del mecanismo vital que inhibe la droga y de la etapa de crecimiento en que se encuentran los gérmenes. Los antibióticos que ejercen un efecto

bacteriostático dependen en gran medida de la viabilidad del sistema inmune del huésped, puesto que al enlentecer el crecimiento y frenar la división del microorganismo, el antibiótico permite que los macrófagos y otras células lo eliminen. Por el contrario, los antibióticos con efecto bactericida destruyen a los microorganismos directamente, erradicándolos del huésped sin intervención del sistema inmune, pero sólo actúan en la fase de crecimiento logarítmico de una colonia.

Por ello, la asociación de ambos tipos de drogas es contraproducente ya que el bacteriostático, al inhibir el crecimiento, antagoniza el efecto bactericida.

c) Antibiograma: El antibiograma es la forma de medir *in vitro* el efecto de un antibiótico sobre una población de gérmenes y determinar si posee efecto bactericida o bacteriostático. Existen dos formas: el antibiograma por difusión y el antibiograma por dilución.

El antibiograma por difusión es la técnica más común y económica pues al ser cualitativo permite testear varios antibióticos a la vez contra un cultivo determinado. Se realiza colocando un disco de papel con zonas embebidas con determinados antibióticos sobre una placa de Petri sembrada con material aislado de un paciente. Aquellos antibióticos que resultan efectivos para inhibir el crecimiento bacteriano son detectados por un halo circular claro ya que las bacterias crecen por la placa, pero no alrededor del campo de difusión antibiótica. Este antibiograma al definir efectividad es suficiente para generar una conducta terapéutica, aunque no sirve para otros propósitos. Sin embargo, una variante puede adaptarse para ser cuantitativo si en cada zona en vez de colocar varios antibióticos se colocan concentraciones crecientes de uno solo.

El antibiograma por dilución es cuantitativo muy útil para estimar la capacidad bacteriostática/bactericida pero costoso en tiempo y material porque prueba un antibiótico por vez. Consiste en efectuar un cultivo en medio líquido con diferentes concentraciones del fármaco y observar la aparición de turbidez

indicadora de desarrollo bacteriano al cabo de un cierto tiempo. La capacidad bacteriostática puede expresarse mediante la concentración inhibitoria 50% (CI50), que es la concentración del fármaco que disminuye al 50% la turbidez (medible por fotolorimetría), o la concentración inhibitoria mínima (CIM), que es la menor concentración del fármaco con la que no se observa desarrollo de turbidez alguna. La capacidad bactericida se cuantifica *a posteriori* mediante la reducción del número de bacterias viables, es decir, capaces de dar origen a una nueva colonia. Para ello se toman muestras de los tubos en los que se determinó la CIM y se efectúan diluciones logarítmicas seriadas (1:2; 1:4; 1:8; etc.) que se siembran en placas de Petri sin droga antibacteriana y se espera un tiempo adecuado para la formación de colonias. A partir de su recuento, se calcula la concentración bactericida mínima (CBM) que es la menor concentración del quimioantibiótico que reduce a 1:1000 o menos el recuento de bacterias viables.

La CIM es la medida de potencia más usada en los trabajos clínicos y se aplica en dos formas distintas; como CIM para la bacteria aislada de un fluido o material de un paciente determinado, o como CIM50; CIM80; CIM90; etc., que corresponde a las CIM para el 50%; 80%; 90%; etc. de las cepas de una especie bacteriana cultivada a partir de un medio particular, sea voluntario, paciente o material ambiental. La potencia bactericida se expresa por la CBM. Si para un par antibiótico:bacteria dado, la CIM y la CBM son iguales (cociente CBM/CIM = 1) ello significará que las concentraciones para inhibir el desarrollo bacteriano y para matarla son idénticas. En cambio, si

para otro par, la CIM es menor que la CBM (cociente $CBM/CIM >> 1$) significa que el fármaco puede detener el crecimiento, pero no producir su muerte (necesitando para ello concentraciones mayores). Entonces, aquellos antibióticos que muestran un cociente CBM/CIM cercano a 1 para la mayor parte de las bacterias (por ejemplo, β -lactámicos o aminoglucósidos), son bactericidas; mientras que los que presenten un cociente CBM/CIM claramente superior a 1 para la mayoría de las bacterias (por ejemplo, tetraciclinas o cloranfenicol), son bacteriostáticos.

d) Efecto postantibiótico: Este se define como la persistencia en el tiempo del efecto lesivo de un antibiótico (inhibición del crecimiento) sobre las bacterias a pesar de que la concentración del mismo medible en un medio aislado es menor que su CIM. Este fenómeno es una propiedad de determinados antibióticos que cobra importancia en ciertos cuadros infecciosos y, especialmente, cuando se quieren reducir los efectos adversos concentración-dependientes y optimizar la posología. El efecto postantibiótico ocurre porque el antibiótico queda atrapado y se acumula dentro del patógeno (como en el caso de los aminoglucósidos), o bien, porque persiste en biofase por sus propiedades farmacocinéticas particulares (como los nuevos macrólidos). Este fenómeno es muy importante para los aminoglucósidos sobre las bacterias Gram negativas aerobias (pues supera las 8 horas), es importante para los macrólidos sobre bacterias Gram positivas y clamidias (mayor a 6 horas) y es prácticamente inexistente para los β -lactámicos sobre bacterias Gram negativas.

Farmacocinética (PK) de los quimioantibióticos:

La PK estudia todos los procesos (absorción, distribución, metabolismo, excreción o ADME) que tienen lugar durante el paso de un antibiótico, solo o junto a otras drogas, por el organismo y que determinan su llegada a la biofase. La forma de cuantificar el antibiótico en sangre, tejidos y fluidos biológicos es a través de la medición de su concentración en los mismos. En sangre u orina esta concentración se establece a lo largo del tiempo para construir la curva concentración - tiempo, cuya superficie (área bajo la curva o AUC a un tiempo dado o al infinito) es la medida de la exposición total del organismo al antibiótico.

La PK de un quimioterápico, a grandes rasgos, se halla determinada por tres factores: la formulación empleada en la manufactura del medicamento que lo contiene, las propiedades físico-químicas de la droga y el estado funcional de los órganos intervinientes en el ADME.

Los antibióticos suelen ser moléculas complejas e inestables en los medios biológicos que deben atravesar; por otro lado, suelen absorberse en forma incompleta o errática a la vez que se eliminan con cierta celeridad, hechos que influyen en la efectividad y comodidad posológica. Si bien los tratamientos antibióticos son cortos, cuantas menos tomas diarias deban efectuarse mejor; especialmente en pacientes especiales (como polimedicados, niños o ancianos). Por ello, muchos son formulados en preparados de liberación controlada para reducir las tomas o protegerlos del medio estomacal si son ácido-lábiles. En pediatría, para mejorar su administración y adherencia al tratamiento, suelen usarse suspensiones extemporáneas

preparadas como polvo para rehidratar al momento de uso, procedimiento que impide la inactivación espontánea que estos compuestos sufren en medio acuoso.

Las verdaderas limitantes moleculares de la PK antibiótica son las proteínas de transporte y las enzimas metabólicas, aunque la lipofilia de las moléculas quimioterápicas es también importante puesto que puede incluirlas en las membranas cerca de las proteínas mencionadas o dejarlas en el medio acuoso. Así, la mayor liposolubilidad determina mejor absorción y difusión tisular, pero a la vez provoca más metabolismo, y, por ende, mayor posibilidad de efectos adversos e interacciones peligrosas. Por el contrario, la menor liposolubilidad reduce la absorción oral (obligando en algunos casos la aplicación parenteral) y el pasaje tisular, pero favorece una mayor excreción renal de droga activa.

En la absorción intestinal de antibióticos, en su paso por las barreras hematotisulares y en la entrada al hígado participan los transportadores de la superfamilia SoLute Carrier (SLC), PEPT (SLC15), OATP (SLCO), OCT y OAT (SLC22), y las proteínas de extrusión ATP Binding Cassette (ABC), glicoproteína P, P-gp o MDR (ABCB1) y proteínas de resistencia múltiple MRPs (ABCC1-5). Los PEPT son cotransportes protón dependientes que se usan para absorber di o tripéptidos dietarios; los OATP son moléculas de difusión facilitada que se emplean para la absorción/paso general de moléculas entre los medios intra y extracelulares, y los OCT y OAT son cotransportes protón dependientes o intercambiadores por lactato que se usan para mover por el organismo cationes y aniones orgánicos respectivamente. La P-gp y las MRPs usan ATP directamente como fuente energética y tie-

nen como sustratos respectivamente, cationes y aniones orgánicos complejos y/o conjugados; por su ubicación apical devuelven algunos antibióticos hacia la luz intestinal o excluyen estos fármacos del SNC generando importantes limitaciones en la biodisponibilidad y en la PK antiinfecciosa.

Para la excreción tubular renal, la salida por el polo biliar o la excreción mamaria de antibióticos se emplean, además de los mencionados, los SLC, URAT (SLC22) intercambiador y MATEs (SLC47) cotransporte, y la ABC, proteína de resistencia del cáncer mamario o BCRP (ABCG2); todos especializados en la secreción/expulsión de variados xenobióticos iónicos.

Finalmente, aquellos antibióticos que sufren metabolismo son sustrato de los citocromos P450 (CYPs), principalmente de las familias 2C, 2D y 3A o de algunas proteasas e hidrolasas, y durante la fase II sufren la acción de las glucuronil transferasas (UGT) o de las N-acetil transferasas (NAT).

Es importante reconocer que algunos antibióticos son a la vez sustratos e inhibidores de estas proteínas, como el caso de los macrólidos que inhiben al CYP3A4 y a la P-gp. Otros, como las rifamicinas, en cambio resultan importantes inductores de dichas proteínas. Tampoco debe olvidarse que algunos CYP, las UGT y las NAT exhiben polimorfismo en su actividad (generando fenotipos metabolizadores rápidos y lentos que conspiran también contra la efectividad y seguridad del tratamiento prescripto), y que ciertas situaciones patológicas anulan limitaciones farmacocinéticas del antibiótico mejorando notoriamente su utilidad (tal el caso de la meningitis, situación que incrementa el pasaje antibiótico a través de la barrera hematoencefálica).

Resistencia:

La resistencia es la falta de sensibilidad de un microorganismo al antibiótico aplicado a una concentración dada en un medio de cultivo (*in vitro*) o bien la tolerancia del germen hacia el antibiótico administrado al enfermo evidenciada como falta de respuesta clínica (*in vivo*) a una dosis determinada. La resistencia es la forma de defensa del microorganismo y se aprecia únicamente cuando hay exposición al antibiótico y es la que determina el uso exitoso o el fracaso terapéutico del mismo. Clásicamente, se identifican dos tipos de resistencia, natural y adquirida. Un microorganismo es naturalmente resistente si constitutivamente carece de elementos para que actúe el quimioterápico. En cambio, un germen adquiere resistencia si él o sus antecesores expuestos alguna vez a un medio con antibiótico desarrollan mecanismos para neutralizarlo codificados genéticamente. A su vez, se habla de resistencia cruzada si un germen expresa resistencia a moléculas antibióticas de la misma familia, y de resistencia múltiple si la exhibe en simultáneo a antibióticos disímiles. También, este fenómeno puede verificarse en un solo paso o ir estableciéndose poco a poco, en pasos múltiples.

Se estima que, en una población bacteriana dada, hay una célula cada 10 millones que es naturalmente resistente a cierto antibiótico. Cuando este se usa contra un patógeno los sensibles son eliminados y los resistentes crecen aprovechando el lugar que dejan los primeros y la mayor disponibilidad de nutrientes; por ello, la resultante final es el fracaso terapéutico. Además, la eliminación de una flora saprófita sensible conduce al desarrollo de gérmenes resistentes

no necesariamente dañinos *per se*, pero capaces de producir manifestaciones de disbacteriosis, como una diarrea. La adquisición de resistencia se debe a la incorporación por las bacterias sensibles de material genético proveniente de bacterias resistentes expuestas al antibiótico, material que codifica específicamente enzimas, proteínas de protección y bombas de extrusión activa. El pasaje de resistencia se produce por conjugación y transducción fágica. En este contexto, el microbioma no patógeno juega un papel destacado pues actúa muchas veces como reservorio y vector de la resistencia en cada ecosistema.

a) Medición de la resistencia: La resistencia de un microorganismo a un antibiótico dado se cuantifica mediante el cociente entre su CIM y la de una cepa sensible conocida del mismo germen (control). Existe resistencia si se verifica un valor de 2 o más. El cociente tiene valor como índice de resistencia sólo si se cumplen los siguientes requisitos:

- ~ El germen nunca se estudia aislado sino en relación con la patología que produce y la situación clínica del paciente. No es lo mismo determinar la resistencia para un paciente con meningitis que para uno con faringitis, o en uno inmunocomprometido que, en uno inmunocompetente, pues pequeños valores del cociente *in vitro* pueden traducirse, a nivel clínico, en grandes diferencias de resultado terapéutico.
- ~ El cociente es válido para gérmenes que se desarrollan fuera de las células (crecimiento extracelular) o para aquellos antibióticos que se sabe que

Tabla 2. Mecanismos de resistencia natural.

Mecanismo	Quimioantibiótico	Ejemplo
Impermeabilidad (LPS-membrana externa)	Vancomicina	<i>Gérmenes Gram negativos</i>
Falta de incorporación (falta cadena respiratoria)	Gentamicina	<i>Gérmenes anaerobios</i>
Activación-Inactivación inapropiadas (presencia de O ₂)	Metronidazol	<i>Gérmenes aerobios</i>
Falta de blanco-receptor (FAS II)	Isoniazida	<i>Cualquier germen excepto micobacterias</i>
Polimorfismo de blanco (PBP)	Penicilina G	<i>Enterococos</i>

se concentran bien en lisosomas o no son inactivados por enzimas celulares del huésped.

Debe tenerse en cuenta que el valor obtenido es global y no permite interpretar cuál es el tipo de resistencia involucrado.

b) Mecanismos involucrados: La resistencia natural se debe a (tabla 2): impermeabilidad al antibiótico, falta de mecanismos de incorporación celular, falta del receptor o blanco para el mismo, polimorfismos genéticos del blanco y presencia de mecanismos de activación-inactivación inapropiados; mientras que la adquirida se debe a (tabla 3): duplicación-multiplicación de vías metabólicas afectadas, presencia de enzimas de degradación antibiótica, presencia de enzimas de modificación antibiótica (conjugación) o del blanco, mecanismos de protección ribosomal y presencia de mecanismos de extrusión activa.

Para que un antibiótico actúe debe concentrarse apropiadamente en la biofase bacteriana; por consiguiente, aun cuando las

concentraciones plasmáticas y tisulares de la molécula sean óptimas, la falta de acceso a la misma impide la acción. En los gérmenes Gram negativos la principal barrera al paso antibiótico es la membrana externa por su riqueza en LPS; así, estos microorganismos son naturalmente resistentes a la vancomicina porque no la pasa. No obstante, otros antibióticos sí funcionan en los Gram negativos, y ello es debido a la presencia de porinas, proteínas canal que atraviesan la membrana externa permitiendo el paso de moléculas de interés. Las más importantes son las porinas OmpF y PhoE, que dejan pasar respectivamente cationes (aminoglucósidos) y aniones (β -lactámicos y quinolonas) de pm hasta 600. En los gérmenes Gram positivos, el control del paso antibiótico recae en la membrana plasmática porque contiene transportadores acoplados a gradientes de H⁺. Antibióticos como los aminoglucósidos o macrólidos son introducidos al citosol mediante transportadores MFS (Major Facilitator Superfamily) que normalmente son

Tabla 3. Mecanismos de resistencia adquirida.

Mecanismo	Quimioantibiótico	Ejemplo
Vía metabólica redundante (Síntesis de folatos)	Trimetoprima	<i>Enterobacterias</i>
Captación del producto final (Timina)	Sulfonamidas	<i>Enterobacterias</i>
Enzimas líticas o degradativas (β -lactamasas)	β -lactámicos	<i>Cocos Gram positivos</i>
Enzimas modificadoras del antibiótico (Quinasas)	Aminoglucósidos	
Enzimas modificadoras del blanco (Metilasas)	Macrólidos Lincosamidas	
Proteínas de protección ribosomal (TetO, M y Q)	Tetraciclinas	<i>La mayoría de las bacterias</i>
Señuelos (qnr)	Tetraciclinas	<i>La mayoría de las bacterias</i>
Mecanismos de extrusión activa (AcrB, Cmr, EmrE)	La mayoría	<i>Gérmenes aerobios Gram negativos</i>

empleados para incorporar glúcidos. Debe señalarse que este proceso es válido solamente en gérmenes aerobios ya que estos utilizan la cadena respiratoria para generar los gradientes empleados por estos transportes. La consecuencia lógica de este dato es que los microorganismos anaerobios son naturalmente resistentes a los antibióticos mencionados pues no desarrollan gradientes de H^+ al carecer de cadena respiratoria.

Otro elemento a tener en cuenta relacionado con la transferencia electrónica a lo largo de la cadena respiratoria es el potencial redox de ciertas moléculas quimioantibióticas capaces de oxidarse y reducirse sucesivamente e intercalarse entre los componentes naturales. Los nitroimidazoles poseen potencial levemente negativo, por ello en medio anaerobio el nitroimidazol se reduce y se activa;

en cambio, en un medio con O_2 la cadena respiratoria lo oxida por lo que los gérmenes aerobios son naturalmente resistentes.

La modificación de los blancos moleculares, enzimas, transportes, receptores o ácidos nucleicos, resulta en resistencia pues las isoformas resultantes conservan su función, pero dejan de ser afines por las drogas. Dentro de esta forma de resistencia debe diferenciarse la debida al polimorfismo genético del blanco de aquella producida en el mismo por modificaciones covalentes inducida por enzimas (ver luego). Debido a que estas moléculas son clave para la fisiología bacteriana, es decir que cualquier cambio en sus secuencias puede ser desfavorable e incluso inviable, la frecuencia de esta resistencia es

muy baja. Los enterococos son naturalmente poco sensibles a ciertas penicilinas porque exhiben una proteína de unión a la penicilina (PBP) levemente distinta a las de otros cocos Gram positivos, que es poco afín por estos antibióticos pero que funciona menos eficientemente. Algunas cepas de *Helicobacter pylori* presentan una secuencia de bases levemente distinta de la habitual en la región del RNA ribosomal 23S donde se unen los macrólidos, por esta diferencia, que involucra una o dos bases, el antibiótico no se une y las bacterias son naturalmente resistentes.

En el caso de la isoniazida y otras prodrogas, el polimorfismo en las enzimas de activación crea un mecanismo de resistencia adicional, cuando dicha enzima es poco o no funcionante.

Si el quimioantibiótico actúa como un falso sustrato que compite con un metabolito esencial en una vía metabólica, la duplicación de aquellos genes que codifican las enzimas inhibidas por el antibiótico (amplificación génica) se convierte en el factor de resistencia; las bacterias ahora cuentan con cantidad extra de enzimas que no alcanzan a ser inhibidas y la vía metabólica se restaura. Este es el mecanismo de resistencia de algunas enterobacterias a la trimetoprima. En estos microorganismos la resistencia puede surgir también si los gérmenes se adaptan a captar el producto final de la vía metabólica inhibida; por ejemplo, si las bacterias pueden incorporar timina del medio, el cotrimoxazol y otras sulfonamidas no son útiles.

Algunas enzimas son sintetizadas con el propósito de modificar o destruir la molécula quimioantibiótica de modo que esta no puede unirse con sus receptores. Las transferasas de aminoglucósidos (acetilasas, ade-

nilasas y quinasas) son ejemplo de enzimas modificantes, ya que actúan como enzimas de conjugación adicionando grupos químicos; se ubican predominantemente en el espacio periplásmico de las bacterias Gram negativas aerobias acopladas a mecanismos de extrusión, aunque algunas pueden estar en el citoplasma. Las β -lactamasas son ejemplo de enzimas líticas, pues rompen el anillo característico de los antibióticos β -lactámicos; se ubican en el espacio periplasmático de las bacterias Gram negativas o bien son segregadas al medio extracelular por los gérmenes Gram positivos. Las transferasas y β -lactamasas otorgan resistencia cruzada pues inactivan a varios o a casi todos los miembros de cada familia respectiva. Otras enzimas modifican el blanco con el objeto de cambiar las características físico-químicas del sitio receptor apenas sintetizado o ensamblado en la macroestructura. El fenotipo MLSB (resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas) es una resistencia múltiple ejercida por una metilasa (adenil-N6 metiltransferasa) codificada por el gen *erm* que modifica la adenina 2058 del rRNA 23S; tal modificación produce un impedimento estérico al acceso y fijación de los antibióticos mencionados. Los fenotipos VanA y VanB expresan ligasas multisustrato que, en vez de sintetizar el dipéptido D-alanil-D-alanina, sitio de unión de la vancomicina sobre el peptidoglicano, producen el depsipéptido D-lactil-D-alanina que tiene una afinidad 1000 veces menor por la vancomicina.

Una forma de resistencia que la mayoría de los gérmenes Gram positivos y negativos impone a las tetraciclinas se debe a proteínas de protección ribosomal denominadas Tet(O), Tet(M) y Tet(Q), cuya estructura re-

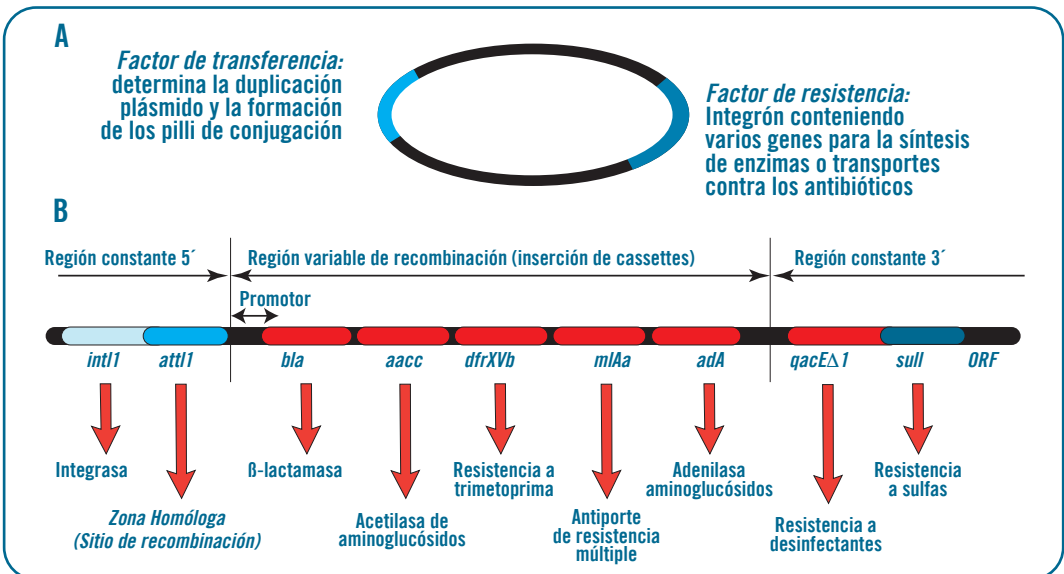
meda el factor de elongación EF-G. Cuando se utilizan tetraciclinas estas se fijan a la subunidad menor del ribosoma produciendo un impedimento estérico para la entrada del complejo aminoacil-tRNA-EF-Tu al sitio A. Las proteínas de protección se introducen en el ribosoma inhibido pues son más finas que dicho complejo y, previa hidrólisis de GTP, expulsan a la tetraciclina unida restaurando la función ribosomal.

Los mecanismos de extrusión provocan la salida rápida del antibiótico desde el interior bacteriano y, por consiguiente, los niveles intracelulares de este no son efectivos. Los transportes de extrusión pertenecen a tres superfamilias: la ya mencionada MFS, la RND (Resistance-Nodulation-Division) y la SMR (Small Multidrug Resistance). Son antiportes acoplados a los gradientes de H^+ que requieren de la cadena respiratoria, por ello solo

sirven en bacterias aerobias. Son ejemplos, Cmr/MdfA de *E. coli*, que produce resistencia a cloranfenicol y aminoglucósidos, NorA de *S. aureus*, que causa resistencia a las quinolonas, AcrB (que forma parte del sistema AcrAB-TolC) y EmrE también de *E. coli* que destruyen eficientemente varios antibióticos.

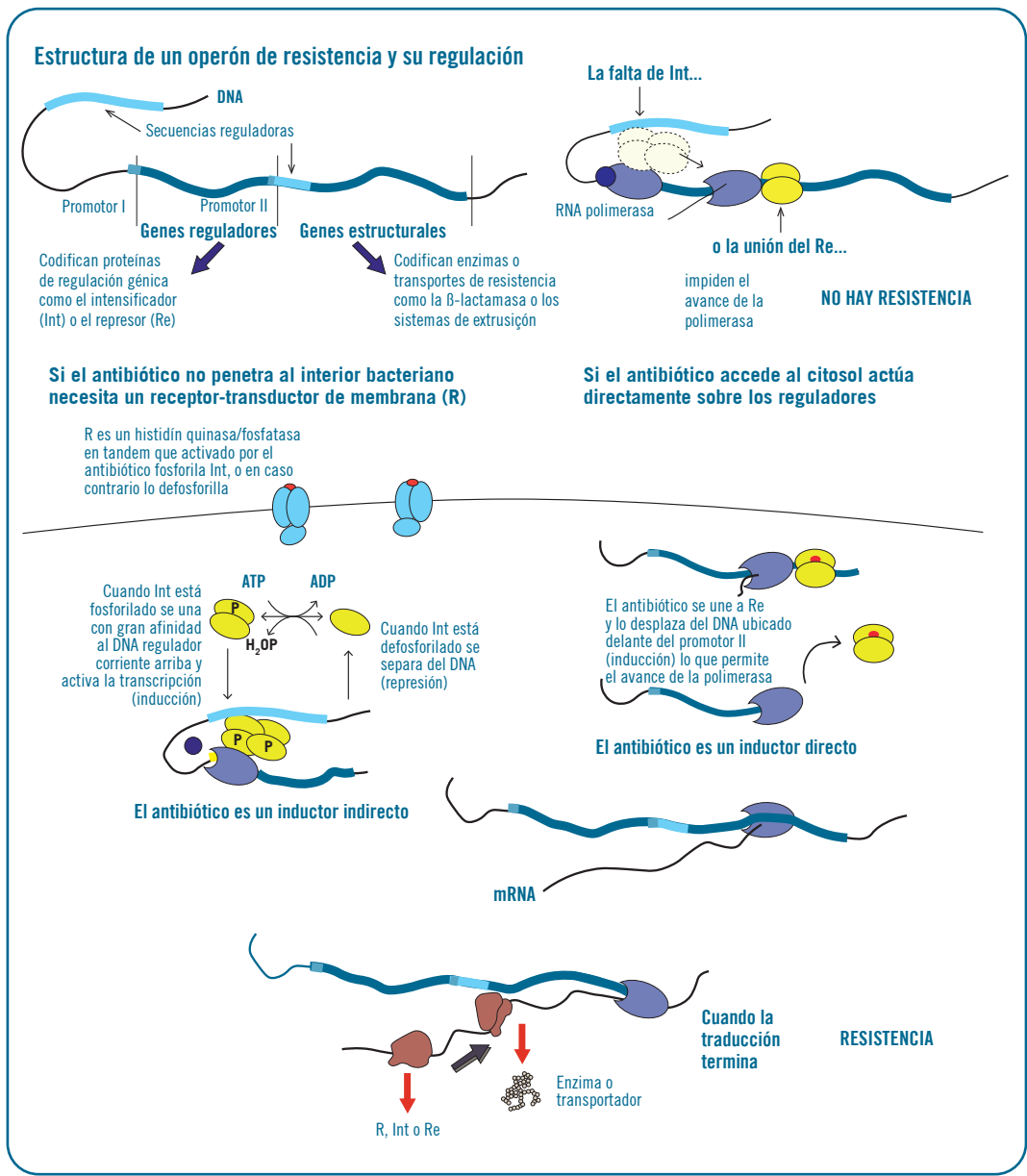
c) Genética de la resistencia: La mayoría de los genes que otorgan resistencia natural son variantes polimórficas de genes que codifican enzimas clave o los rRNAs blanco y, consecuentemente, puede que estén en el cromosoma bacteriano. Inicialmente si los genes de resistencia se ubican en el cromosoma, la resistencia es cromosómica y si se ubican en un plásmido es extracromosómica. Pero como se dijo, el genoma bacteriano se halla en continua remodelación gracias a los transposones e integrones y, a su vez la

Figura 8. Estructuras de un plásmido de resistencia (A) y de un integrón clase I de resistencia múltiple (B). Un integrón clase I forma un locus y, a la vez, un operón bajo un único promotor de control.



conjugación permite mover el material genético entre muchas bacterias, incluso aquellas de especies diferentes. Ello explica la rápida difusión de la resistencia antibiótica en un ecosistema dado y solapa el origen de la misma. Asimismo, los genes relacionados por

Figura 9. Las dos variantes del modelo de regulación represor-inductor.



actividad están organizados en operones sujetos a una regulación común. La resistencia múltiple se conforma sobre plásmidos vectores (o de transferencia) organizados como operones-integrones (figura 8). Ello hace que los genes de resistencia se posicionen uno a continuación de otro, sujetos a un mismo control. Los genes o cassettes de resistencia son capaces de recombinarse ampliamente agregando o sacando genes y dar varias va-

riantes de resistencia múltiple contenidas en un plásmido. Por ello, la resistencia ganada por un germen puede mezclarse en un ecosistema y reiniciar el ciclo. Gracias a ellos, un gen de resistencia cromosómico se transforma en uno extracromosómico y viceversa, a la vez que se reacomoda para ser regulado conjunta y eficientemente junto a otros, para última instancia, lograr la supervivencia bacteriana.

Figura 10. El modelo de atenuación de la traducción

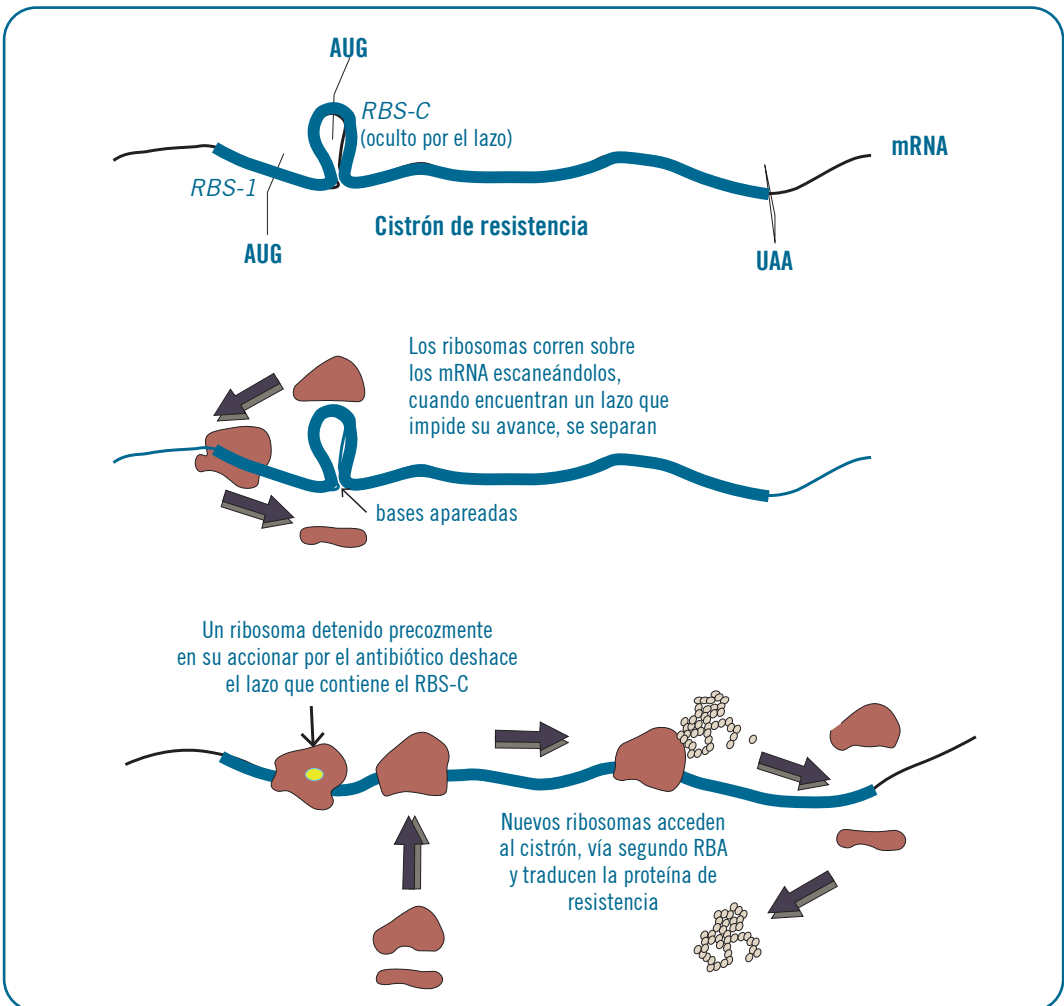
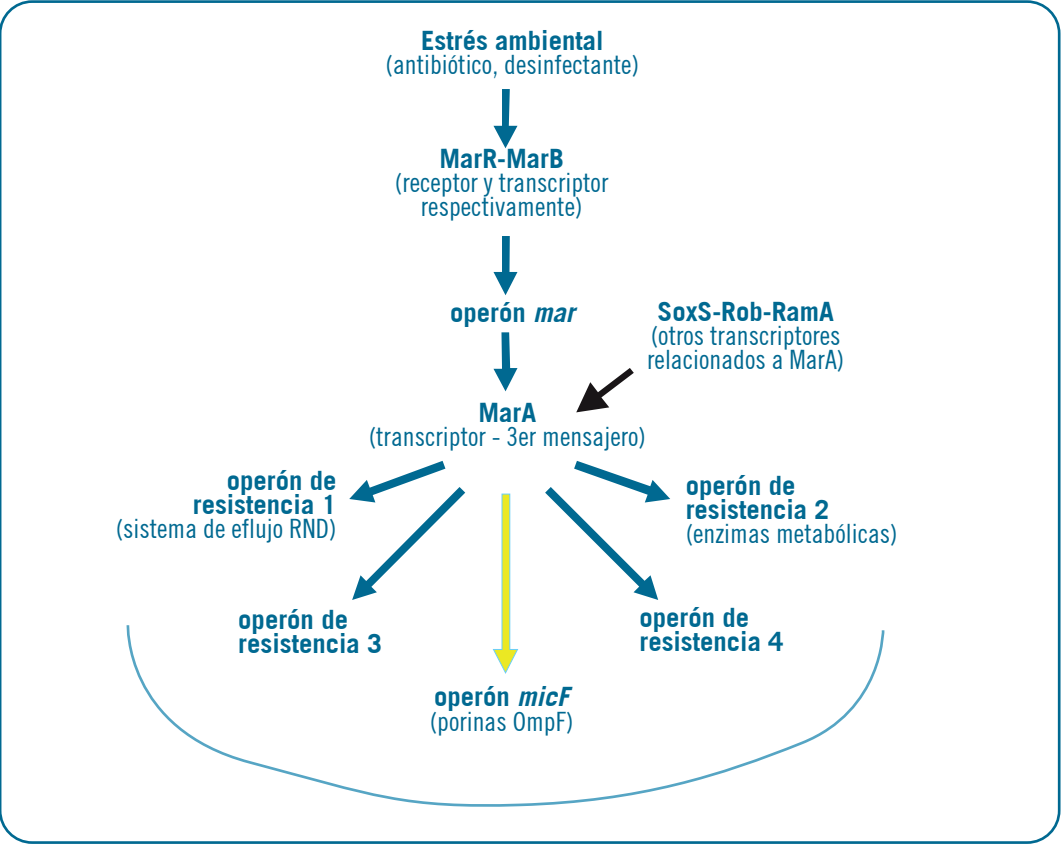


Figura 11. Fenotipo menor entrada - mayor extrusión propio de enterobacterias controlado por el operón *Mar* (multiple antibiotic resistance)



Los mecanismos de regulación génica de la resistencia pueden ser simples o complejos. Los modelos represor-inductor (figura 9) o de atenuación de la traducción (figura 10) son simples y aplican a resistencia única o cruzada; en cambio, el modelo de regulación fenotípica (figura 11) es complejo y aplica a resistencia múltiple. En el modelo represor-inductor los genes de resistencia están organizados en un operón bajo el control de proteínas codificadas por genes regulatorios ubicados al principio del propio operón de resistencia. Si por sus características fisi-

co-químicas el antibiótico no puede incorporarse al citosol, las bacterias emplean dos componentes, un receptor (R) histidín quinasa/fosfatasa en tándem sobre la membrana plasmática y un intensificador (Int) citosólico fosforilable/defosforilable por el tándem. Si se detecta antibiótico, R fosforila a Int y este se une a una secuencia control ubicada corriente arriba del operón activando la transcripción. Así este antibiótico actúa como un inductor indirecto. Por el contrario, si el antibiótico penetra al interior bacteriano usualmente reconoce y remueve una pro-

teína represora (Re) que se posiciona en el camino de la RNA polimerasa y permite la transcripción. En este caso, el antibiótico es un inductor directo. El mRNA policistrónico resultante se traduce inmediatamente en los reguladores y en las proteínas de resistencia. En la atenuación de la traducción, los mRNAs codificantes de resistencia ya están sintetizados; sin embargo, no son leídos porque los ribosomas no pueden acceder a un sitio de inicio específico (RBS-C, *ribosome binding sequence commencing*) pues se halla dentro de un lazo. Cuando un antibiótico que inhibe la actividad ribosomal es adicionado al medio bacteriano provoca la detención del ribosoma sobre los mRNA. Si tal detención involucra los mRNA de resistencia, el lazo se abre y se expone el sitio RBS-C causando su traducción inmediata. Finalmente, la regulación fenotípica implica la intervención de regulones. Estos son grupos de genes, usualmente cromosómicos, regulados conjuntamente por un mismo factor de transcripción. En las enterobacterias, los operones *marRAB* (*multidrug antibiotic resistance*), *soxRS* (*superoxide response*) y *rob*, codifican factores de transcripción que controlan la expresión conjunta de unos 30 genes (básicamente activan transportadores RND y enzimas antioxidantes o de degradación antibiótica, y reprimen la expresión de porinas tipo OmpF) que conforman un regulón. La expresión de este regulón da un fenotipo de resistencia a múltiples sustancias y antibióticos (principalmente tetraciclinas, quinolonas y β -lactámicos) caracterizado por menor permeabilidad y mayor extrusión.

d) Magnitud del problema: A la luz de lo expresado, la resistencia debe considerarse

como un hecho único que implica una ganancia de función muy costosa desde un punto de vista metabólico-energético para ser mantenida por siempre, sin importar su origen. Por ello, en un ecosistema sin el mismo existe una presión selectiva para que predominen las bacterias sensibles que son más sencillas y ahorran energía. Esto ha preconizado dos ideas intuitivas para frenar la resistencia, el uso antibiótico mínimo en tiempo y cantidad, y la mezcla de floras microbianas para la contención natural de los patógenos. Sin embargo, el medio humano no está exento de antibióticos y la exposición inapropiada a los mismos ha disparado la resistencia a niveles realmente alarmantes.

A nivel sanitario, la prescripción antibiótica sobre todo ambulatoria suele ser abusiva. Este empleo irracional parte de un expendio sin prescripción y un consumo sin consulta profesional apropiada, cuyos responsables evidentemente son los miembros del equipo de salud (especialmente el médico y el farmacéutico) y el propio paciente (que muchas veces busca soluciones mágicas o fáciles). Adicionalmente, el medio hospitalario se ha convertido en uno de los sitios más difíciles de resolver cuando surgen las infecciones nosocomiales, pues los gérmenes que las causan, como están sometidos a estímulo antibiótico constante y variado en un medio menos proclive a la mezcla de flora, se vuelven multirresistentes.

A nivel socio-económico, la utilización antibiótica durante la cría intensiva del ganado puede ser también un problema creciente. Los animales que consumen alimento balanceado sin adecuada conservación sufren disbacteriosis e inflamación intestinal generalmente subclínica necesitando más tiempo

para alcanzar el peso ideal; por ello, para mejorar el rendimiento se agregan antibióticos al alimento. Según el Censo Europeo sobre Consumo Veterinario de Antibióticos llevado a cabo en 29 países en 2014, se utilizan en ese continente 110 mg de antibiótico por kg de animal producido término medio (aunque con mucha variación por país), siendo los más empleados, tetraciclinas (33,5%), penicilinas (25,5%), sulfonamidas (11%), macrólidos (7,5%) polimixinas (7%) y fluoquinolonas (2%). La acumulación de estas moléculas a lo largo de la cadena alimentaria expone al ser humano a dosis subclínicas y esparce la resistencia en ambientes normalmente sensibles, a tal punto que, hoy día no hay especie bacteriana que no tenga, por ejemplo, cepas resistentes a las tetraciclinas.

Si bien en este último tiempo se han producido algunos cambios favorables en la actitud prescriptiva (mejor diagnóstico y seguimiento del enfermo), se han adecuado los esquemas de antibioticoterapia a la PK-PD (optimización terapéutica, desescalado de dosis), se ha mejorado la conservación del alimento animal (empleo de probióticos), o se han ajustado las formas de desinfección hospitalaria; bajo ningún concepto debe minimizarse la responsabilidad que los actores mencionados y los educadores - comunicadores sociales tienen para lograr resolverla.

Cualquiera sea el mecanismo, la resistencia se debe en última instancia a proteínas cuyos genes y funciones están ampliamente identificados y estudiados. Pero su análisis detallado ha permitido redefinir los distintos tipos. La resistencia natural es siempre constitutiva pues está presente en la población bacteriana desde siempre, haya o no antibió-

tico; asimismo es de un solo paso puesto que está presente en su máxima expresión. Su genética demuestra que se debe a los polimorfismos de blanco mencionados. En cambio, la resistencia adquirida es inducida ya que surge luego de la exposición al antibiótico, el cual regula la tasa de expresión de los operones o regulones de resistencia; asimismo suele verificarse en pasos múltiples, baja al principio, aumenta con cada exposición al antibiótico. La diferente velocidad de aparición dependería de la regulación: las formas más rápidas se dan en gérmenes con un mecanismo de regulación sencillo, como el del operón; las formas más lentas se dan en bacterias con mecanismos más complejos, como inducción-represión por dos componentes.

Existen más mecanismos de resistencia basados en permeabilidad-eliminación citosólica del antibiótico que basados en polimorfismos de blanco. La mayor frecuencia de los primeros, probablemente se deba a que sus genes son fácilmente intercambiables entre los genomas bacterianos o que implican soluciones económicamente más viables para el microorganismo, ya que estos sistemas se usan también para el aprovechamiento de sustancias endógenas mientras que una proteína mutada cursa en la mayoría de los casos con pérdida de función. Finalmente, la resistencia cruzada se origina en un único mecanismo ejecutor (como las penicilinas y cefalosporinas que son degradados por las mismas β -lactamasas) o por compartir blancos de acción iguales (como los macrólidos y las lincosamidas y el fenotipo MLSB modificador del rRNA 23S). En cambio, la *resistencia múltiple* o *multirresistencia*, involucra directamente varios mecanismos de expresión simultánea, pues proviene de un plásmido

que codifica un grupo de genes de resistencia disímiles bajo un mismo control (como el integrón de clase 1) o de un regulón que modifica varios genes de resistencia cromosómica separados físicamente (como el *marRAB*); sea plásmido o regulón esta forma la sufren a la vez muchos antibióticos no emparentados con mecanismos de acción diferentes (por ejemplo, aminoglucósidos, tetraciclinas, desinfectantes, β -lactámicos, etc).

Efectos adversos de los quimioantibióticos:

Los efectos adversos derivados de la antibioticoterapia son variados y dependen en gran medida del tipo de antibiótico considerado. En teoría, debido a la toxicidad diferencial, un antibiótico no debería ejercer efecto adverso alguno. Sin embargo, exceptuando la pared, las estructuras bacterianas y del huésped son parecidas, por lo que todo antibiótico es potencialmente tóxico. Por ejemplo, los antibióticos que dañan las membranas tendrán efectos marcados sobre el huésped o los antibióticos que inhiben la síntesis proteica que, si bien actúan sobre ribosomas bacterianos que son un poco distintos de los eucariontes, pueden inhibir a los mitocondriales del huésped que son iguales a los bacterianos y dar toxicidad. En otros casos los efectos adversos dependen pura y exclusivamente del comportamiento químico del fármaco; ello determina que un antibiótico se comporte como hapteno y desencadene una reacción alérgica. Por ejemplo, el anillo β -lactámico es altamente reactivo y este grupo suele dar con más frecuencia hipersensibilidad. En otros casos puede presentar una toxicodinamia propia que no tiene nada que ver con el efecto antibiótico y generar idiosincrasia. Por ejemplo, el cloranfenicol

que por su grupo nitrobenceno podría inducir toxicidad medular.

Sin embargo, existen dos reacciones secundarias que son características de todos los antibacterianos, la alteración de la flora bacteriana y el síndrome de lisis bacteriana. Las evidencias experimentales indican que todo tratamiento antibacteriano altera rápidamente el ecosistema microbiano de la boca y del intestino y que se requiere un tiempo mucho mayor para que su flora saprófita se normalice; como estas alteraciones muchas veces no tienen repercusión clínica, son ignoradas y se continúa con el uso antibiótico inapropiado. La sobreinfección es la infección que aparece inmediatamente luego de un tratamiento antibiótico exitoso; se explica por la ocupación del nicho ecológico del patógeno eliminado por otro nuevo pero resistente a la droga en cuestión. En cambio, la superinfección es la infección (bacteriana o no) agregada a la original aún no curada y estando el paciente bajo tratamiento antibiótico. La superinfección intestinal se explica por el tipo de espectro y duración del tratamiento antibiótico (a mayor espectro y duración, mayor posibilidad de aparición del cuadro), su biodisponibilidad oral (absorción intestinal incompleta) y su eliminación en forma activa por vía biliar (en estos casos, aun cuando una droga se absorba completamente o se administre por una vía parenteral, si se excreta activa por bilis puede alcanzar concentraciones activas en la luz intestinal y producir sobreinfección, sin que ello implique que el antibiótico sea activo para una infección sistémica causada por esos gérmenes). Las formas leves son las disbacteriosis que se expresan como trastornos dispépticos y/o del ritmo evacuatorio, mientras que las

Tabla 4. Efectos adversos de los quimioantibióticos

Efecto adverso	Antibiótico
Efectos Colaterales:	
Alteración de la flora saprofita (disbacteriosis) Colitis pseudomembranosa	Todos Clindamicina, tetraciclinas, ampicilina
Efectos Secundarios:	
Síndrome de lisis bacteriana (Herxheimer)	Cloranfenicol, penicilina G, pero potencialmente todos
Hipersensibilidad:	
Cutánea, edema angioneurótico, anafilaxia Nefritis intersticial Dermatitis exfoliativa (Steven Johnson) Síndrome gripal y fiebre medicamentosa Síndrome lúpico Púrpura trombocitopénica	Todos Meticilina Tetraciclinas, sulfonamidas Rifamicinas Sulfonas Sulfonamidas
Toxicidad organo especifica:	
Nefrotoxicidad: - Daño tubular - Síndrome de Fanconi - Necrosis papilar - Cristaluria	Cefalotina, vancomicina, aminoglucosidos, polimixinas, sulfonamidas Tetraciclinas vencidas (epitetraciclinas) Sulfonas Sulfonamidas
Hepatotoxicidad: - Elevación de las transaminasas - Necrosis celular - Colestasis - Síndrome gris del neonato	Fosfomicina, tetraciclinas, antituberculosos Sulfonamidas y sulfonas, rifamicinas Tetraciclinas, sulfonamidas Cloranfenicol
Ototoxicidad: - Vestibular y coclear - vestibular	Aminoglucósidos (irreversible), vancomicina, tetraciclinas, polimixinas Eritromicina
Mielotoxicidad: - General - Anemia aplásica	Tetraciclinas (uso prolongado), vancomicina, nitroimidazoles, antifólicos Cloranfenicol

continúa →

Neurotoxicidad:	
- Central, convulsiones	Imipenem, quinolonas, nitroimidazoles, isoniazida, polimixinas
- Óptica	Etambutol, cloranfenicol
- Periférica	Isoniazida, nitroimidazoles
Otras:	
Alteraciones óseas y dentarias	Tetraciclinas
Alteraciones mioarticulares	Quinolonas, daptomicina
Fotosensibilidad dérmica	Quinolonas, tetraciclinas, sulfonas
Toxicidad fetal y teratogenia	Aminoglucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol, quinolonas, antifólicos, rifamicinas, nitroimidazoles

formas más serias revisten la forma de diarreas asociadas al uso antibiótico. La colitis pseudomembranosa es un caso particular de diarrea causada por la proliferación de *Clostridium difficile* cuando se elimina la flora intestinal habitual; esta bacteria segrega una toxina responsable del cuadro caracterizado por diarrea mucopurulenta, fiebre y deshidratación. Aun cuando, la clindamicina es el antibiótico que más frecuentemente la provoca, el abuso de las aminopenicilinas con inhibidores de β -lactamasas ocupa un lugar destacado en su génesis. Por ello, para poder evaluar el riesgo de inducir alteraciones del ecosistema por un antibiótico particular, es necesario conocer su espectro completo y no solamente las bacterias contra las cuales se la utiliza en terapéutica. El síndrome de lisis bacteriana, descrito inicialmente por Herxheimer para la sífilis, es un efecto secundario que se observa cuando un antibiótico produce la muerte rápida de los gérmenes con liberación masiva de componentes bacterianos tóxicos. Como consecuencia, se origina un cuadro severo con fiebre, descompensación hemodinámica, mal estado gene-

ral y exacerbación de lesiones locales (como la necrosis de las placas de Peyer con perforación intestinal en la fiebre tifoidea tratada con cloranfenicol). La tabla 4 muestra los efectos adversos descriptos atribuidos a los antibióticos.

En cuanto a la prevención de efectos adversos inducidos por antibióticos deberá considerarse que: Todos los antibióticos por su origen xenobiótico y amplia reactividad pueden generar reacciones de hipersensibilidad y, por lo tanto, debe pesquisarse a todo paciente alérgico para evitar efectos potencialmente mortales. Los antibióticos de amplio espectro son proclives a generar efectos adversos por disbacteriosis debido a que afectan a grandes poblaciones bacterianas; no obstante, el uso difundido y sin control de antibióticos de pequeño espectro como la ampicilina predispone también a su aparición. Fármacos de gran metabolismo pueden generar metabolitos tóxicos (tetraciclinas, cloranfenicol, rifampicina) o interacciones desfavorables (macrólidos- estatinas). Las poblaciones pediátricas y ancianas suelen presentar déficit metabólico, así que pueden

aparecer efectos tóxicos que no se observan en los adultos. En la insuficiencia renal y/o hepática está alterado el clearance de los antibióticos, por lo tanto, el incremento de sus niveles tisulares también puede precipitar efectos tóxicos que no se observan en individuos sin tal insuficiencia (ver abajo).

Farmacología clínica de los quimioantibióticos:

Hace más de 80 años que comenzó la antibioterapia clínica cuyos resultados cambiaron la historia natural de la enfermedad infecciosa. Sin embargo, como en toda actividad médica, el paso del tiempo trajo inconvenientes serios asociados a su empleo, algunos subsanados otros no con el conocimiento adquirido. Por ello, la compleja y mencionada interacción entre el huésped enfermo, el o los microorganismos involucrados y el o los antibióticos empleados es la principal y casi única determinante del fracaso o del éxito de la quimioterapia aplicada.

Esta interacción ecológica suele cambiar rápidamente debido a la evolución de la propia enfermedad, a la idiosincrasia y otras concomitancias (covariables) que exhiba el paciente, a los gérmenes involucrados, y a la aparición entre estos de cepas resistentes. Entonces a la hora de utilizar clínicamente un antibiótico se deberán tener presente una serie de elementos que son propios del germen, de la enfermedad, del huésped y del antibiótico.

a) Factores del germen: Ante todo y con un criterio preventivo/decisorio epidemiológico es bueno contar con la identificación de la flora ambulatoria u hospitalaria de la región, su sensibilidad antibiótica y los cambios de la misma producidos a lo largo del tiempo. Asimismo, de acuerdo a estos datos y a los

nuevos descubrimientos antibióticos, efectuar la revisión y actualización de los regímenes e indicaciones de los mismos. Una buena consideración de esto permite ganar tiempo mediante el uso de terapia empírica para ciertas infecciones (como la urinaria o la de la vía respiratoria superior) antes de la tipificación y demostración de sensibilidad que puede brindar el antibiograma.

b) Factores de la enfermedad: Las características de la enfermedad infecciosa son cruciales a la hora de definir el antibiótico ya que no es lo mismo si está localizada o es sistémica, si está ubicada en órganos con escasa circulación como el hueso o limitados por barreras hematotisulares, si es un absceso o está en compartimientos especiales pasibles de ser sometidas a cirugías o drenajes, o si es ocasionada por gérmenes parásitos intracelulares obligados o por gérmenes de vida libre. No existe antibiótico 100% efectivo, las tasas de curación tienden a ser altas, pero siempre hay un remanente sin respuesta. Por ello, cada característica que complejice la llegada del antibiótico a la biofase o que implique mayor compromiso orgánico determinará mayor riesgo de fracaso y, por tanto, deberá elegirse muy bien el fármaco a emplear. Lo mismo puede decirse si hubo empeoramiento bajo tratamientos previos, por ello es recomendable complementar cualquier decisión con los datos de la historia clínica farmacológica.

c) Factores del huésped: La infección puede causar según su gravedad diferentes trastornos como fiebre, deshidratación, hipotensión o falla hemodinámica que empeoran la efectividad antibiótica al limitar su PK-PD.

Asimismo, comorbilidades como la inmunosupresión, diabetes o las insuficiencias parenquimatosas, que pueden ser previas y agravarse por el cuadro o ser desencadenadas por la condición infecciosa, obligan a considerar el uso de quimioantibióticos particulares. En la insuficiencia renal cabe diferenciar dos hechos, que el antibiótico sea nefrotóxico *per se*, es decir que dañe el riñón (como es el caso de los aminoglucósidos o la vancomicina) y desencadene una insuficiencia renal o bien que el paciente sea portador de una insuficiencia renal en el momento de la administración del antibiótico. En cada caso la conducta a seguir será distinta. Si se sabe que el antibiótico produce nefrotoxicidad, pero debe usarse indefectiblemente, será necesario seguir estrechamente la función renal del paciente y suspenderlo cuando aparezcan datos bioquímicos que así lo justifiquen. Si el paciente es portador previo de insuficiencia, se deberá ajustar la dosis (reducción) o el intervalo entre ellas (aumento) a fin de evitar la aparición de otros efectos adversos por niveles plasmáticos excesivos; para ello existen tablas estandarizadas que figuran en los prospectos. Obviamente, un antibiótico nefrotóxico está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal. En la insuficiencia hepática se deberán ajustar también las dosis o el intervalo de aquellos antibióticos que se metabolizan en el hígado y que sean imprescindibles para el paciente.

Las diferencias etarias, étnicas, de género, así como el embarazo y lactancia pueden complicar la elección antibiótica, pero usualmente hay información disponible en los prospectos o manuales terapéuticos sobre estas poblaciones. Por ejemplo, los niños y ancianos suelen tener deficiencias metabó-

licas o excretoras a la vez que difieren en el contenido de agua corporal, ciertas etnias exhiben polimorfismos citocrómicos y las mujeres muestran ciertas diferencias metabólicas debido a la presencia de estrógenos, hechos que obligan a ajustar las dosis antibióticas o a no usarlos porque no hay suficiente evidencia clínica. El embarazo y la lactancia son condiciones de contraindicación de fármacos porque muchas veces se demuestran efectos teratogénicos o tóxicos en modelos animales.

Por último, los antibióticos, como cualquier droga, sufren interacciones si se los administra concomitantemente con otros fármacos o con los alimentos y aditivos ambientales (xenobióticos disruptores endócrino-metabólicos) y, asimismo, pueden interferir con las determinaciones de laboratorio. Esto es más relevante en poblaciones hospitalarias, inmunocomprometidos y ancianos, quienes suelen estar polimedicados. Dentro de este panorama cobra importancia la administración conjunta de dos o más antibióticos en esquemas estándar (interacciones PD) con el objeto de aumentar la efectividad y reducir la resistencia. Las principales interacciones de los quimioantibióticos se analizarán detalladamente en cada grupo farmacológico y la tabla 5 señala algunas consideraciones entre alimentos y absorción de antibióticos.

d) Factores del antibiótico: Las formas de actuar que tienen los quimioantibióticos, bacteriostáticos o bactericidas, perfilan la elección inicial de los mismos tras el antibiograma. Como regla general, un antibiótico de amplio espectro resulta bacteriostático y uno de pequeño espectro bactericida, aunque hay excepciones como el caso de las fluoquinolonas que suelen ser bactericidas de amplio espectro.

Tabla 5. Influencia de los alimentos sobre la absorción de los antibióticos.

Disminuyen su absorción	Aumentan su absorción
Tetraciclinas Rifampicina, Isoniazida Eritromicina (base) Ampicilina, Penicilina V	Nitrofurantoína Eritromicina (estearato o etilsuccinato)

Pero lo descripto no siempre se ajusta al comportamiento clínico observado. Así, algunas drogas desarrollan su efecto bactericida sólo si el número de gérmenes no es muy grande (situación que se conoce como efecto bactericida inóculo dependiente), mientras que otras desarrollan el efecto bactericida selectivamente sobre especies altamente sensibles (como azitromicina sobre *Chlamydia spp*). Estas variantes se explican por las características PD y PK del antibiótico como el fenómeno postantibiótico o su acumulación intratisular. En suma, ante una infección dada pueden considerarse cuatro clases de quimioantibióticos:

- Drogas bactericidas para la bacteria causal. Son los antibióticos de primera elección puesto que el antibiograma ha demostrado su sensibilidad, y siempre y cuando el paciente no sea alérgico, son sumamente útiles y muy seguros por su escasa toxicidad. Siempre que se demuestre la utilidad pueden combinarse con otras de esta misma categoría para aumentar el espectro en infecciones difíciles o para reducir la aparición de resistencia. Son también la única elección para pacientes inmunocomprometidos.
- Drogas con efecto inóculo dependiente para la bacteria involucrada. Estas deben ser consideradas como bacteriostáticos, ya que

la carga de gérmenes en una infección clínicamente manifiesta puede compararse a un inóculo grande, lo que hace perder el efecto bactericida. Por ello, no deberían usarse fármacos de este tipo y menos combinarse con bactericidas.

- Drogas bacteriostáticas pero bactericidas selectivas para ciertas bacterias. Resultan de elección para tratar únicamente el tipo de infección producida por los organismos sensibles y una vez que se determinan que son el único agente etiológico. Como son bacteriostáticas no deberían utilizarse para otra infección.

- Drogas bacteriostáticas que no alcanzan concentraciones bactericidas salvo a concentraciones muy altas *in vivo*. Como presentan mayor riesgo que beneficio (efectos adversos importantes vs. pobre respuesta) están contraindicados.

El comportamiento de los antibióticos bactericidas puede resumirse en tres modelos que correlacionan las concentraciones plasmáticas de antibiótico obtenidas en el paciente tras la administración de dosis usuales con el resultado del antibiograma por dilución para la cepa estudiada. Estos modelos se aplican en investigación clínica y para la valoración terapéutica:

- ~ El modelo concentración dependiente, define que, para la obtención de un efecto clínicamente aceptable, los picos plasmáticos (C_{max}) logrados deben ser mayores a 10 veces la CIM90 del antibiótico ($C_{max}/CIM90 > 10$). Es el caso de los aminoglucósidos, donde el efecto bactericida se incrementa a medida que aumenta la concentración del antibiótico.
- ~ El modelo tiempo dependiente, define que, para la obtención del efecto deseado la concentración plasmática debe estar por encima de la CIM90 durante por lo menos el 50 % del intervalo interdosis o π -tau- (Si π es de 6 horas el tiempo mínimo útil es 3 horas; si π es 8 horas el tiempo útil es 4 horas y así sucesivamente). Es el caso de los β -lactámicos, donde el efecto bactericida es mayor a medida que aumenta el tiempo de exposición al fármaco, siendo menor la influencia de la concentración obtenida siempre y cuando esta sea la CIM90 como mínimo.
- ~ El modelo complejo que relaciona el AUC24 y la CIM90. Es aplicable a los nuevos macrólidos, las fluoquinolonas y los glicopéptidos (vancomicina) donde el valor de la concentración plasmática no es fiable pues estas drogas se concentran en determinados compartimientos, exhiben efecto postantibiótico o tienen algún otro rasgo PK particular. Cada uno de estos grupos muestra un valor característico que debe ser respetado para obtener el efecto aceptable, por ejemplo, el AUC24/CIM90 para vancomicina debe ser > 400 y para fluoquinolonas > 12 .

Como criterio general para la dosificación

debe considerarse que las dosis de los antibióticos no son las mismas para todas las infecciones. Es aconsejable comenzar los tratamientos con la dosis plena desde el principio (no se debe titular o ajustar la posología) y si con esquema no se obtiene la respuesta adecuada, el antibiótico debe cambiarse. Los buenos profesionales llevan libros o notas de bolsillo con las dosis de cada antibiótico para sus diversas indicaciones y sus modificaciones en la insuficiencia parenquimatosa, ya que, en la mayoría de los casos, estas condiciones exigen el ajuste preciso de las dosis para evitar daños; a diferencia de los modelos PK-PD la toxicidad de los antibióticos suele seguir un modelo dosis o concentración dependiente. Así, el monitoreo o determinación de los niveles séricos sólo es útil para prevenir la toxicidad de algunos antibióticos como vancomicina, aminoglucósidos y cloranfenicol, aunque no para otros. El monitoreo no reemplaza a la determinación de la actividad inhibitoria o bactericida del suero y no es útil para predecir una respuesta terapéutica salvo que el antibiótico tenga definido un buen modelo PK-PD poblacional.

e) Quimioprofilaxis: La quimioprofilaxis consiste en administrar preventivamente una droga antibacteriana para evitar la producción de una infección. Hasta hace no muchos años, la quimioprofilaxis de la tuberculosis con isoniazida, la de la fiebre reumática y la de la endocarditis bacteriana con penicilina G eran los únicos casos de eficacia demostrada. Es más, en algunas intervenciones quirúrgicas, este procedimiento resultaba en mayor incidencia y gravedad de las infecciones postoperatorias. La aparición de

nuevos antibacterianos, especialmente cefalosporinas, amplió el número de indicaciones de quimioprofilaxis con eficacia probada en estudios controlados, especialmente para disminuir la incidencia de infecciones postoperatorias sistémicas o locales. Tanto los estudios experimentales como los clínicos, demuestran que la máxima eficacia en la quimioprofilaxis de las infecciones postope-

ratorias se obtiene cuando el fármaco se administra en las 2 horas previas a la incisión. Debe utilizarse la vía IV si la administración se efectúa inmediatamente antes de la intervención. Generalmente, la quimioprofilaxis solamente requiere una o dos dosis y, excepcionalmente, se justifica por un lapso mayor de 24 horas después de la intervención.

Referencias bibliográficas

1. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature* 2000; 406: 782-7.
2. Badrinarayanan A, Le TBK, Laub MT. Bacterial chromosome organization and segregation. *Annu Rev Cell Dev* 2015; 31: 171-99.
3. Bloom BR. On the particularity of pathogens. *Nature* 2000; 406: 760-1.
4. Bloom BR, Modlin RL. Mechanisms of defense against intracellular pathogens mediated by human macrophages. *Microbiol Spectrum* 2016; 4: MCHD-0006-2015. doi:10.1128/microbiolspec.MCHD-0006-2015.
5. Brown L, Wolf JM, Prados-Rosales R. Through the wall: Extracellular vesicles in Gram-positive bacteria, mycobacteria and fungi. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13: 620-30.
6. Cohen ML. Changing patterns of infectious disease. *Nature* 2000; 406: 762-7.
7. Donnenberg MS. Pathogenic strategies of enteric bacteria. *Nature* 2000; 406: 768-74.
8. European Medicines Agency. Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries in 2014. Sixth ESVAC report. In: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/10/WC500214217.pdf.
9. Fraser CM, Eisen JA, Salzberg SL. Microbial genome sequencing. *Nature* 2000; 406: 799-803.
10. Guzman-Blanco M, Casellas JM, Sader HS. Bacterial resistance to antimicrobial agents in Latin America. The giant is awakening. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 67-81.
11. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Capra JD. *Inmunobiología. El Sistema Inmunitario en Condiciones de Salud y Enfermedad*. Barcelona: Masson; 2000.
12. Koebnik R, Locher KP, Van Gelder P. Structure and function of bacterial outer membrane proteins: Barrels in a nutshell. *Mol Microbiol* 2000; 37: 239-53.
13. Krebs JE, Goldstein ES, Kilpatrick ST. *Lewin's Genes XI*. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2014.
14. Litter M. *Farmacología Experimental y Clínica* 7a ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1988.
15. Lomovskaya O, Warren MS, Lee A, *et al*. Identification and characterization of inhibitors of multidrug resistance efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 105-16.
16. Navarre WW, Schneewind O. Surface proteins of Gram-positive bacteria and mechanisms of their targeting to the cell wall envelope. *Microbiol Mol Biol Rev* 1999; 63: 174-229.
17. Partridge SR, Brown HJ, Stokes HW, *et al*. Transposons Tn1696 and Tn21 and their integrons In4 and In2 have independent origins. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1263-70.
18. Peters EDJ, Leverstein-van Hall MA, Box ATA, *et al*. Novel gene cassettes and integrons. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2961-4.
19. Rocha EPC. The organization of the bacterial genome. *Annu Rev Genet* 2008; 42:211-33. Salzberg SL, White O, Peterson J, *et al*. Microbial genes in the human genome: Lateral transfer or gene loss? *Science* 2001; 292: 1903-6.
20. Serra HA, Suarez Cordo C, Alvaríñas J y col. Transportadores celulares de drogas. El viaje de los antidiabéticos orales por el organismo. *Rev Soc Arg Diabetes* 2017 51: 137-52.

- 21.** Sharma P, Haycocks JRJ, Middlemiss AD, et al. The multiple antibiotic resistance operon of enteric bacteria controls DNA repair and outer membrane integrity. *Nat Commun* 2017 8: 1444 doi: 10.1038/s41467-017-01405-7.
- 22.** Silver LL, Bostian, KA. Discovery and development of new antibiotics. The problem of antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 377-83.
- 23.** Walsh C. Molecular mechanism that confer antibacterial drug resistance. *Nature* 2000; 406: 775-81.
- 24.** Wenzel PR, Edmond MB. Managing antibiotic resistance. *N Eng J Med* 2000; 343: 1961-3.
- 25.** Wolff MJ. Use and misuse of antibiotics in Latin America. *Clin Infect Dis* 1993; 17 Suppl 2: S346-51.

Antibióticos que actúan sobre la pared bacteriana

Luciana Roperti Deguisa, Juan C. Fernández, Héctor A. Serra

Introducción

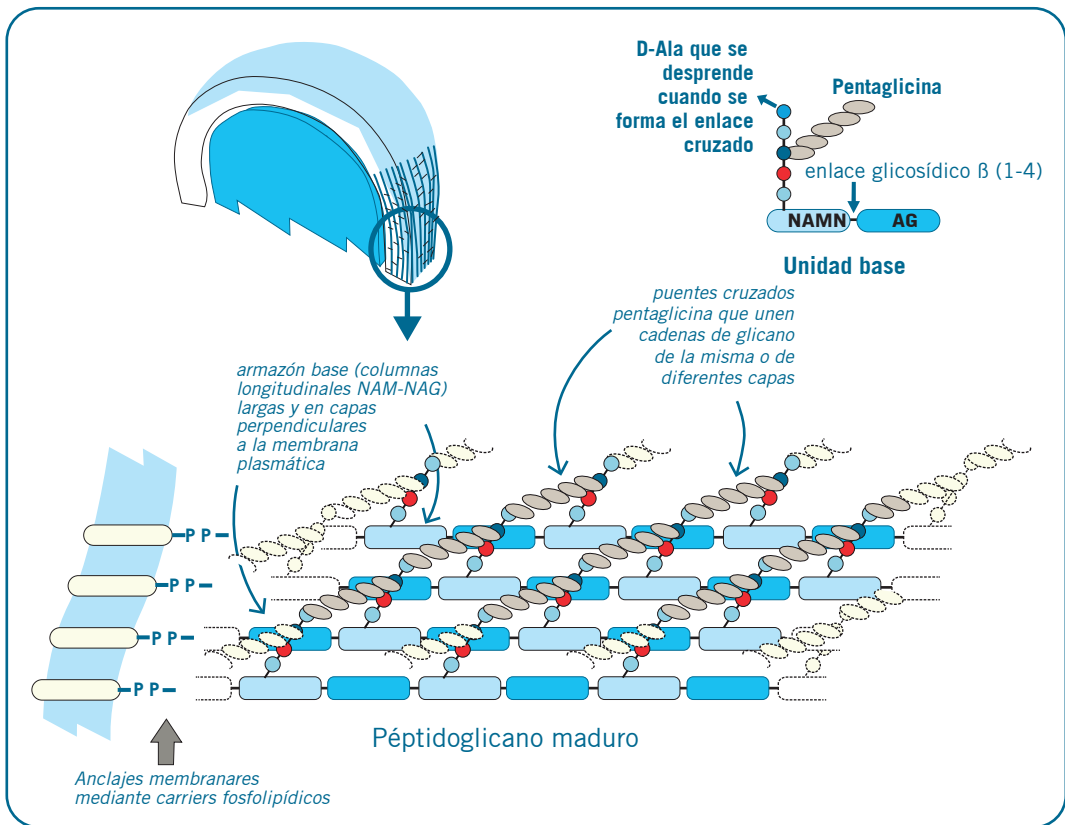
La pared es un elemento propio de las bacterias tanto en composición como en función, a tal punto que resulta un rasgo distintivo de estos seres y por ello, un blanco selectivo terapéutico. El criterio de toxicidad diferencial (parasito tropismo positivo vs. hospedo tropismo negativo) propuesto por Ehrlich en el siglo XIX cobra gran valor aquí, ya que los animales, ser humano incluido, carecen de esta estructura. Así, las drogas dirigidas contra la pared no deberían tener efectos significativos sobre los mismos.

Aunque las bacterias Gram positivas, Gram negativas, espiroquetas y micobacterias exhiben paredes diferentes (ver la figura 4 del capítulo anterior), el componente principal común es el peptidoglicano, también llamado muropéptido o simplemente mureína. El peptidoglicano es una gran macromolécula a modo de red covalentemente cerrada sobre sí misma. Esta red consta de varias capas o niveles con ejes longitudinales polisacáridos y transversales oligopéptidos. Las unidades estructurales del polisacárido son la N- ace-

tilglucosamina (NAG) y el ácido N-acetilmurámico (NAM) unidos por enlaces β (1-4). Los oligopéptidos se desprenden de cada NAM (formados por L-Ala, D-isoGlu, L-Lys, D-Ala, D-Ala + pentaglicina, ver figura 1) para establecer los puentes cruzados entre ejes adyacentes (sean superiores, inferiores o del mismo nivel) cuando el peptidoglicano madura.

Las funciones del muropéptido son importantes para la fisiología celular. La primera, es brindar protección mecánica al germen. Como el interior bacteriano es hiperosmolar respecto al medio extracelular por acumulación de solutos (determinando que la presión osmótica del citosol sea de 2 a 3 atmósferas) sin mureína, la bacteria estalla (shock osmótico). En refuerzo de este hecho, las bacterias Gram positivas son más hiperosmolares que las Gram negativas y por ello presentan un peptidoglicano más espeso (30-40 nm) que las últimas (2-3 nm). La segunda es actuar como filtro o barrera de permeabilidad ante determinadas sustancias y ser asiento de enzimas líticas, de componentes antigénicos y de sustancias de virulencia. La ter-

Figura 1. Estructura del peptidoglicano



cera es determinar la forma de la bacteria y el grado de crecimiento alcanzado. Esta función se enlaza con la cuarta que es disparar la división celular. En efecto, cuando la bacteria alcanza una determinada longitud se produce en el centro la formación de un septum de muropéptido que termina por separar la célula original en dos bacterias hijas (ver luego).

La síntesis del peptidoglicano está íntimamente ligada al crecimiento y división celular, así como al mecanismo de acción de varios antibióticos. El operón *mra* de bacterias Gram negativas contiene más de una docena de genes que codifican las enzimas de síntesis

y las necesarias para la septación y división bacteriana. En cocos Gram positivos, además del operón *mra*, los genes *fem* codifican otras enzimas para la síntesis de esta compleja estructura. Resumidamente, la síntesis del peptidoglicano se realiza en tres fases bien diferenciadas (figuras 2 a 4):

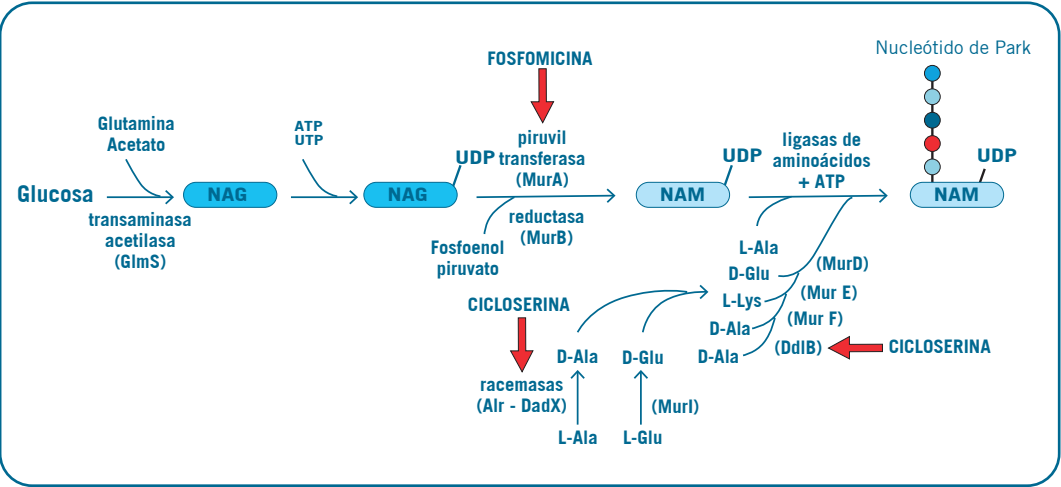
- **Fase intracelular:** En esta fase se produce la síntesis de los precursores glucídicos a partir de la glucosa. Esta se convierte en NAG por transaminación (GlmS) y acetilación, aunque un porcentaje sustancial de NAG proviene también del medio extracelular. Inmediatamente sintetizada o ingresada se convierte

en UDP-NAG. Parte de ella se transforma en UDP-NAM por el agregado de fosfoenolpiruvato, el cual sucesivamente recibe aminoácidos en reacciones catalizadas por las ligasas para dar el UDP-NAM-pentapéptido, llamado también nucleótido de Park.

- Fase membranar: En esta fase, el UDP-NAM-pentapéptido es transferido al undecaprenil-P (carrier fosfolipídico), politerpeno

lineal sintetizado a partir del farnesil-PP (el aporte de undecaprenil-P es continuo durante el crecimiento bacteriano). Tal unión forma el undecaprenil-PP-NAM-pentapéptido o intermediario lipídico I, al que se agrega NAG y pentaglicina para dar el undecaprenil-PP-NAM-NAG-pentapéptido-pentaglicina o intermediario lipídico II. Finalmente, mediante un mecanismo poco claro, el intermediario lipídico II se transloca hacia la cara exterior de la membrana plasmática.

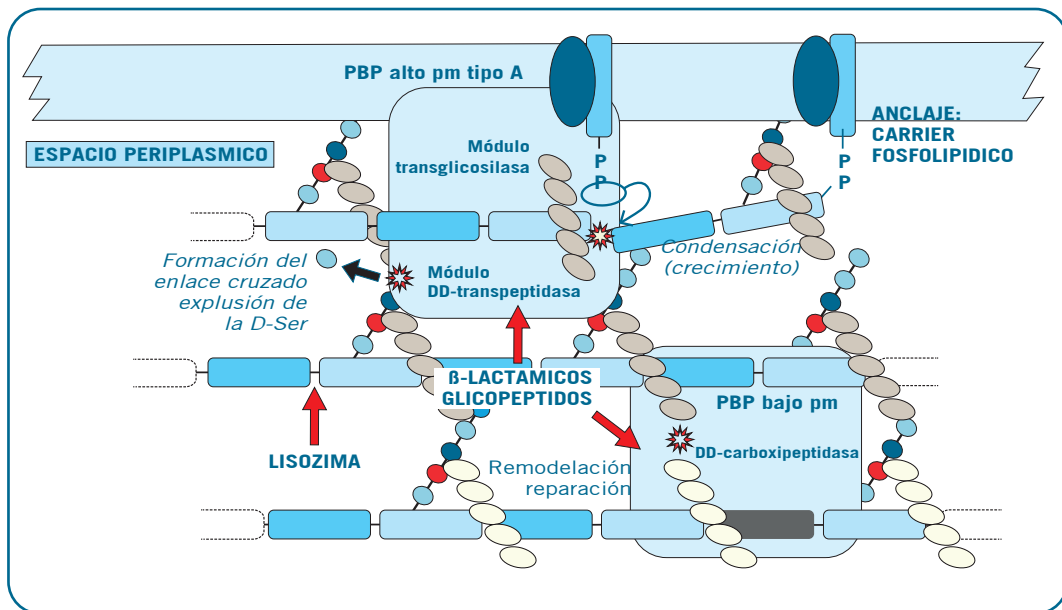
Figura 2. Fase intracelular o citoplasmática de la síntesis de peptidoglicano



- Fase extracelular: El desarrollo de esta fase está íntimamente ligado a la actividad de enzimas llamadas PBPs o *penicillin binding proteins* ya que pueden ser marcadas por penicilina radiactiva. En la actualidad, por secuencia aminoacídica y pm, las PBPs se dividen en dos grupos de tres subclases cada uno, PBPs de alto pm (70000 a 80000) clases A, B y C, y PBPs de bajo pm (45000) clases A, B y C (figura 5). Todas las especies bacterianas presentan PBPs incluso aquellas sin peptidoglicano francamente

detectable como las clamidias; por ello, son fundamentales para la fisiología bacteriana. El número de PBPs varía según el microorganismo considerado: *S. aureus*, tiene por lo menos cuatro, en tanto que *E. coli* posee doce. Las PBPs que actúan inicialmente son las de alto pm tipo A, enzimas bifuncionales que presentan a la vez las actividades de transglicosilasa y DD-transpeptidasa (PB-P1a y PBP1b según la nomenclatura de *E. coli*). Globalmente mueven los residuos de muropéptido de la capa más interna sobre

Figura 4. Fase extracelular de la síntesis del peptidoglicano

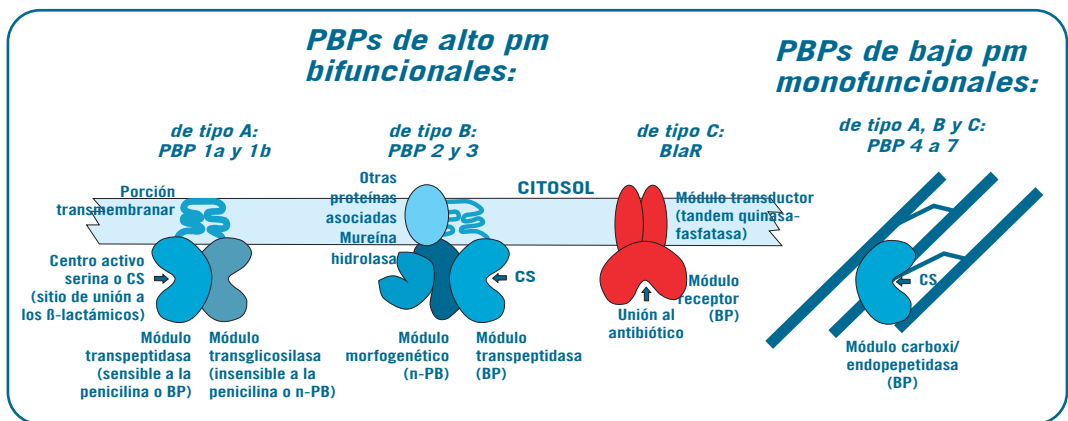


siva con múltiples puntos de origen a la vez, llevando consigo ácidos teicoicos (Gram positivos) o lipoproteínas (Gram negativos) hacia su ubicación definitiva. El muropéptido toma la consistencia de un gel rígido hacia afuera (con los enlaces cruzados) y muy móvil y viscoso hacia adentro (pues allí carece de estos enlaces). Las enzimas de síntesis y ensamble forman complejos multiméricos que sintetizan y exportan los filamentos ya armados, sin necesidad de la no dilucidada translocación del carrier. El nuevo muropéptido va madurando apenas surge y acompaña al crecimiento y forma bacteriana sustituyendo muy rápido a las porciones viejas que se desprenden por acción de mureína hidrolasas.

La localización topológica del peptidoglicano naciente indica la existencia de dos sistemas de síntesis individuales, uno para la elongación - engrosamiento de la pared y

la división y otro para la formación del tabique. Varias PBPs asociadas al peptidoglicano, algunas del operón *mra*, participan en estos dos sistemas biosintéticos: Las PBP2 (nomenclatura de *E. coli*) pertenecientes al tipo B de alto pm son transpeptidasas con un módulo morfogenético, por ello intervienen en el grado de crecimiento y espesor que adopta la pared; para su efecto actúan en concordancia con otras proteínas como RodA. Las PBP3 son también de este grupo, pero participan en la producción del septum de división celular. Las PBP3 actúan junto a otras proteínas del operón *mra* como FtsZ (símil tubulina) y FtzW (GTPasa), para formar el anillo de constricción que separa los citoplasmas de las bacterias hijas, y con la mureína hidrolasa y otras autolisinas, para separar ambos peptidoglicanos del tabique (figura 6).

Figura 5. Los distintos tipos de PBPs, características y ubicación (se usa la nomenclatura de *E. coli*). Las PBPs de alto pm de clase A, son bifuncionales, presentan el módulo transglicosilasa que no liga penicilina (denominado n-BP) y el módulo DD-transpeptidasa que liga penicilina (denominado BP y que tienen serina en su centro activo); son fundamentales para la síntesis de novo del muropéptido. Las de alto pm de clase B, son también bifuncionales, tienen un módulo n-BP con actividad morfogenética y otro DD- transpeptidasa; resultan clave para la conservación de la forma bacteriana y la separación del septum durante la división. Las de bajo pm de clase A, B y C son monofuncionales y presentan solamente un módulo BP con actividad peptidasa (DD-carboxipeptidasa y DD- endopeptidasa); son necesarias para limitar la extensión y grosor de la pared. Finalmente, las PBP que no son enzimas, PBP de alto pm de tipo C, participan en la regulación de resistencia pues son en realidad, receptores transductores.



Un conjunto de antibióticos y la lisozima actúan sobre el muropéptido según se muestra en las figuras 2 a 4 (flechas rojas). Debido a que el muropéptido es vital para los gérmenes, estas moléculas son bactericidas:

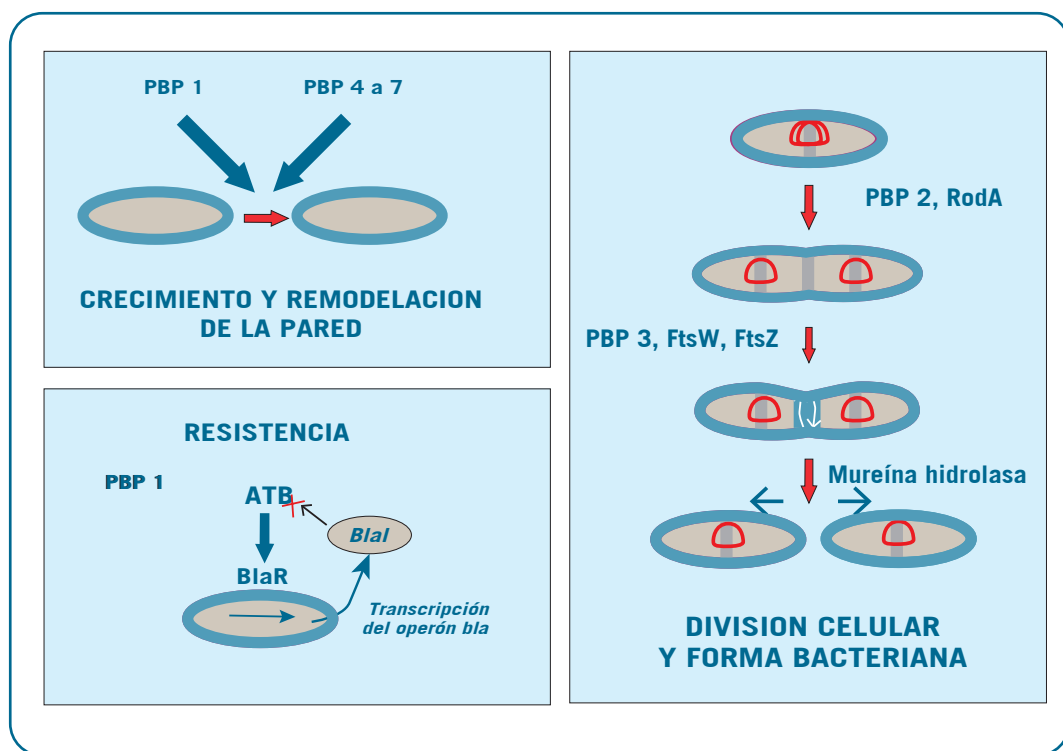
~ Los antibióticos β-lactámicos resulta el grupo mejor conceptuados y prescritos a nivel mundial. Estos interfieren con aquellas PBPs que producen o hidrolizan enlaces peptídicos (módulos BP) y que por ello participan en la maduración - remodelación de la mureína y en la división bacteriana.

~ Los antibióticos glicopéptidos son muy útiles para el tratamiento de infecciones

por gérmenes Gram positivos resistentes al grupo anterior. No son de manejo fácil, por lo que su uso queda restringido a infecciones hospitalarias. Los glicopéptidos, son afines al dipéptido final D-alanil-D-alanina del poli ...NAM-pentapéptido... impidiendo la transferencia de los intermediarios lipídicos II a la mureína y la formación de enlaces cruzados con la consecuente interferencia en el crecimiento y maduración de la pared.

~ El resto de los antibióticos tienen escaso valor hoy día, la fosfomicina es un análogo del fosfoenolpiruvato y por lo tanto, inhibe la síntesis del UDP-NAM; la bacitracina

Figura 6. Papel de las distintas PBPs durante el ciclo de vida bacteriano



cina (sólo comercializada en presentaciones dérmicas) impide el reuso del undecaprenil-PP como carrier, ya que inhibe la hidrólisis del fosfodiéster, y la cicloserina (antibiótico de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis, sólo de uso hospitalario) inhibe alguna de las ligasas partícipes en la síntesis del UDP-NAM-pentapéptido.

~ La lisozima (enzima descrita por Fleming y presente en varias secreciones de nuestro organismo) es una glucán hidrolasa capaz de degradar los enlaces β (1-4) entre NAM y NAG, pero no aquellos entre NAG y NAM. Por lo tanto, es muy activa contra gérmenes Gram positivos, pues tienen

expuesto directamente su peptidoglicano (recordar que los Gram negativos presentan primero una membrana externa). La lisozima forma parte de algunos preparados inmunoestimulantes y vacunas para la vía aérea superior.

~ Finalmente, se deben mencionar a la clase I tipo B de bacteriocinas, los lantibióticos (mersacidina), que son polipéptidos termoestables producidos por lactobacilos y otros gérmenes Gram positivos. Los lantibióticos inhiben la transglucosilación y crecimiento del muropéptido en forma diferente a los antibióticos comentados, a la vez que alteran la permeabilidad de la membrana plasmática subyacente de mu-

chos patógenos. Son péptidos globulares de 20 o más aminoácidos sintetizados en ribosomas y luego modificados, es decir que están codificados por el genoma bacteriano. Justamente una de tales modificaciones postraduccionales genera lantioninas, la estructura química que da el nombre a la serie. Los lantibióticos se emplean en la industria alimentaria como conservantes.

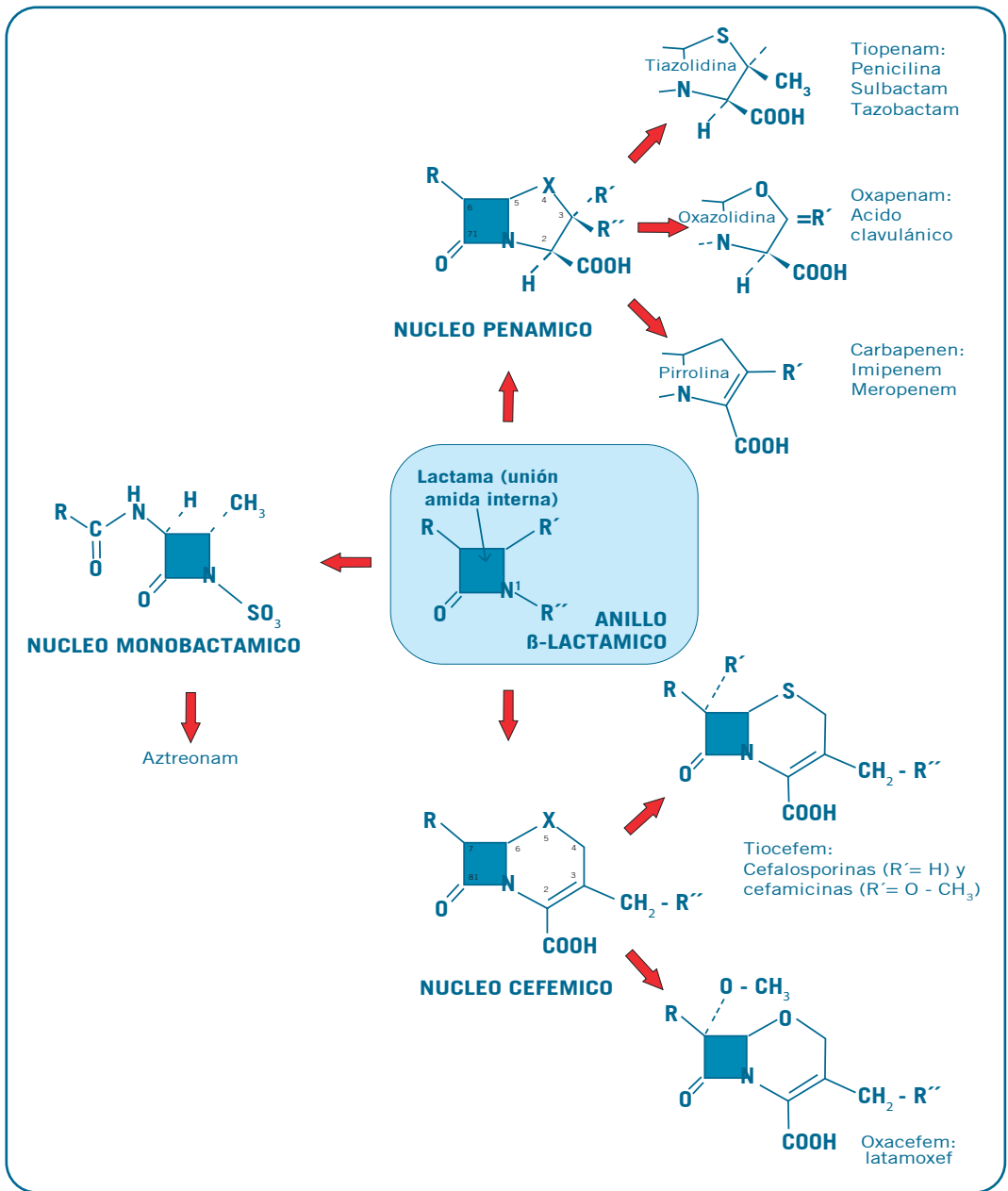
Antibióticos β -lactámicos:

Los antibióticos β -lactámicos constituyen el grupo antibiótico de mayor relevancia tanto por su probada eficacia bactericida como por su escasa toxicidad. Son antibióticos de difundido uso con elevado índice de seguridad. La constante investigación y desarrollo ha llevado a la obtención de nuevos derivados β -lactámicos con mejor farmacocinética y espectro, pero conservando la seguridad, al punto de constituir el grupo más comercializado en nuestro país. Esto conlleva inconvenientes asociados, como el abuso prescriptivo, y el crecimiento, cada vez mayor, de la resistencia a estos fármacos. Se denomina núcleo β -lactámico a la estructura química cíclica conformada por un enlace amida interno o lactama que cierra un anillo de cuatro miembros (figura 7). La unión β -lactámica es la parte reactiva de la molécula, indispensable para ejercer su acción antibiótica. Pero también, es la parte responsable de la resistencia bacteriana, debido a que este enlace es atacado y destruido por las enzimas β -lactamasas, obteniéndose compuestos inactivos. El primer miembro del grupo (y primer antibiótico en ser introducido en la clínica) fue la penicilina G, descubierta por casualidad por Fleming en 1928, al notar que el desarrollo de un

hongo contaminante, el *Penicillium notatum*, causaba inhibición en un cultivo bacteriano de *S aureus*. Debido al éxito alcanzado luego de su introducción clínica por Florey, Chain y Abrahams en 1941, se buscó la forma de obtener nuevos derivados y mejorar su producción. Cultivando el hongo en medios suplementados fue posible obtener la penicilina V que, a diferencia de la G, es activa por vía oral. Sin embargo, el gran avance productivo se produjo con la introducción de cultivos de *P chrysogenum*; hongo productor de una amidasa que ataca la penicilina G y libera en el medio de fermentación el núcleo precursor, ácido 6-aminopenicilánico, que luego puede ser sustituido en forma adecuada para dar derivados semisintéticos. Las cefalosporinas fueron aisladas del *Cephalosporium acremonium*, hongo aislado en la costa de Cerdeña por Brotzú en 1948; el extracto fúngico contenía tres sustancias: las cefalosporinas C, N y P, de las cuales sólo la C era un β -lactámico. A diferencia de la penicilina G, la cefalosporina C no exhibía tanta actividad, por lo que pronto fue reemplazada por derivados semisintéticos, obtenidos a partir de su núcleo precursor, el ácido 7-aminocefalosporánico. Este hecho permitió la introducción clínica de sucesivas generaciones de cefalosporinas. Posteriormente, se incorporaron nuevos compuestos, los carbapenemos semisintéticos derivados de la tienamicina producida por *Streptomyces cattleya*; el aztreonam aislado de *Chromobacterium violaceum*, y los varios inhibidores de las β -lactamasas.

Todos los antibióticos β -lactámicos son ácidos orgánicos de pm entre 350 y 500, con un pKa entre 2 y 4 por lo que pH fisiológico están en forma aniónica. Para su admi-

Figura 7. Núcleo β -lactámico y estructuras derivadas.



nistración muchos se preparan en forma de sales o ésteres. Químicamente pueden ser clasificados en función de tres núcleos: el

penámico, el cefémico y el monobactámico. Sin embargo, para su descripción se utilizará la clasificación que divide a estos en: Penici-

linas, Cefalosporinas, Carbapenemos, Monobactams e Inhibidores de las β -lactamasas.

- Las penicilinas derivan todas del ácido 6-aminopenicilánico, este es un biciclo formado por los anillos β -lactámico y tiazolidínico. El término penicilina en singular se aplica usualmente a la penicilina G, mientras que penicilinas en plural identifica a todo el grupo. Se dividen en:

- ~ Naturales, estas comprenden la penicilina G o bencilpenicilina en forma de sales de disolución rápida (sódica y potásica) o de disolución lenta (procaína y benzatínica) para administración parenteral, y la penicilina V o fenoximetilpenicilina para administración oral.

- ~ Semisintéticas, estas se producen sustituyendo con diversas cadenas laterales hidrógenos del ácido 6-aminopenicilánico, así se obtienen:

- Meticilina, penicilina parenteral caracterizada por ser resistente a las β -lactamasas de *S aureus* (no se comercializa en Argentina).

- Aminopenicilinas: ampicilina y amoxicilina. Son las penicilinas orales más comúnmente prescritas y exhiben un espectro mayor que las naturales. La ampicilina se administra también por vía IM en forma de éster benzatínico. Las aminopenicilinas se asocian, a dosis fijas, con inhibidores de las β -lactamasas (sulbactam o ácido clavulánico) para aumentar aún más su sensibilidad y espectro.

- Carboxipenicilinas: carbenicilina, ticarcilina y temocilina. Se desarrollaron contra gérmenes Gram negativos y *P. aeruginosa*. La ticarcilina también se asocia al

sulbactam. Son de aplicación parenteral (no se comercializan en Argentina).

- Ureidopenicilinas: piperacilina, azlocilina y mezlocilina. Son dirigidas contra *P aeruginosa* y de aplicación parenteral. La única que se comercializa en nuestro país es la piperacilina, sola y asociada a un inhibidor de las β -lactamasas (tazobactam).

- Las cefalosporinas son todas semisintéticas, derivadas del ácido 6-aminocefalosporánico, biciclo formado por los anillos β -lactámico y dihidrotiazidínico. Se incluyen también dentro de este grupo a las cefamicinas, fármacos que presentan un grupo 7- metoxilo sobre el núcleo β -lactámico. Algunas cefalosporinas presentan como grupo lateral el 3-metil-tiotetrazol el cual tiene implicancias toxicológicas sobre el huésped (ver efectos adversos). Las cefalosporinas se clasifican en generaciones y dentro de estas, a su vez, en orales y parenterales:

- ~ 1ra generación. Comprende los compuestos parenterales: cefalotina, cefazolina y otros ya no comercializados como cefaloridina (muy nefrotóxica) y cefapirina, y los orales: cefalexina y cefadroxilo.

- ~ 2da generación. Comprende los compuestos parenterales: cefuroxima, cefoxitina (que es una cefamicina), cefamandol, cefmetazol, ceforinida, cefotetán (otra cefamicina) y cefonicid (los últimos cinco no se comercializan en Argentina), y los compuestos orales: cefuroxima axetilo y cefaclor (no comercializado en Argentina).

- ~ 3ra generación. Comprende las drogas parenterales: cefotaxima, ceftriaxona, cefotazidima y cefoperazona (una ureidocefalosporina disponible sola y asociada a un

inhibidor de las β -lactamasas), la oxacefamicina latamoxef (no disponible en Argentina), y los compuestos orales ceftibuten (no comercializado aquí) y cefixima.

~ 4ta generación. Comprende los fármacos parenterales: cefepime y ceftiproma (no comercializado en Argentina).

~ 5ta generación. Comprende los fármacos parenterales: ceftarolina y ceftobiprole (este último no comercializado en Argentina) desarrollados para inhibir la PBP2a de *S aureus* meticilino resistente o SAMR.

- Los carbapenemos, comprenden el imipenem (preparado en asociación fija con cilastatina), el ertapenem y el meropenem. Todos de administración parenteral.

- Los monobactams, tienen un único representante de uso parenteral, el aztreonam.

- Los inhibidores de las β -lactamasas o IBL, compuestos con poca o nula actividad antibacteriana, pero con capacidad de inactivar la mayoría de las β -lactamasas. Por consiguiente, se usan asociados a dosis fijas con ciertas penicilinas y cefalosporinas. Este grupo comprende:

~ Ácido clavulánico: se asocia a amoxicilina en relación 1:4 y 1:7, y a ticarcilina en relación 1:30.

~ Sulbactam: se asocia a ampicilina, a amoxicilina y a cefoperazona en relación 1:1, 1:2 y 1:2 respectivamente. La sultamicilina, es una prodroga de la asociación ampicilina - sulbactam, donde un éster metilénico hidrolizable en el tubo digestivo une ambas moléculas.

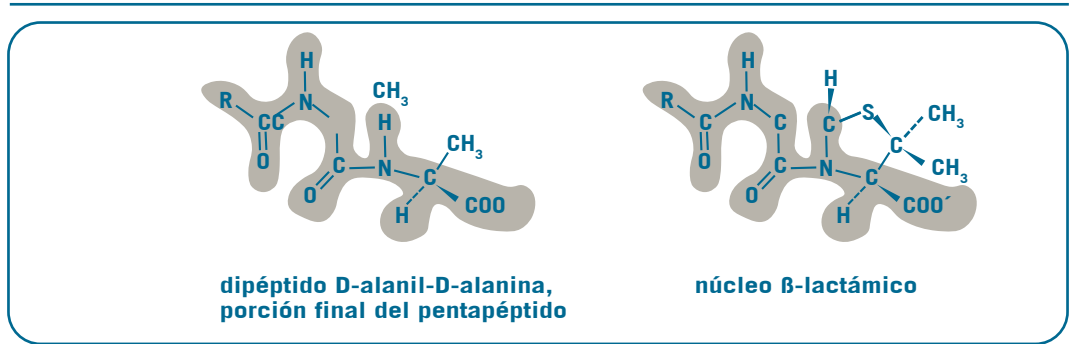
~ Tazobactam: se asocia a piperacilina en relación 1:8.

~ Avibactam: se asocia a ceftazidima en relación 1:4.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción: Tal como fuera demostrado oportunamente por Park y Strominger, los β -lactámicos inhiben la síntesis y, principalmente, la maduración del muropéptido. Por consiguiente, afectan sólo a los microorganismos en fase de crecimiento, ya que la pared se produce en forma continua a lo largo del ciclo reproductivo bacteriano. Para producir su efecto, ya que actúan en el exterior celular, deben alcanzar el espacio periplásmico. Tal acceso es libre en gérmenes Gram positivos y espiroquetas, pero es limitado en bacterias Gram negativas y micobacterias por la presencia de la membrana externa; por ello, la participación ciertas porinas, como PhoE u OmpF, resultan fundamentales si algún β -lactámico ha de actuar sobre estos últimos. Una vez en el espacio periplasmático, se unen irreversiblemente a los módulos serina (BP) de las PBPs asociadas al muropéptido (ver las figuras 4 y 5). Los estudios genómicos y de cristalografía muestran que los módulos BP evolucionaron en paralelo con algunas de las β -lactamasas desde un gen ancestral común: sus centros activos contienen la secuencia conservada -Ser-X-X-Lys- (donde X es cualquier aminoácido) ubicada en el extremo amino de la α -hélice 2; otras dos porciones también conservadas entre las α -hélices 4 y 5 y la hoja plegada β 3, forman una cavidad con la Ser activa al fondo necesaria para su actividad catalítica. Si bien la afinidad de los β -lactámicos por cada una de estas proteínas es variable, los modelos moleculares revelan que la confor-

Figura 8.



mación espacial del anillo lactámico es muy similar a la del dipéptido D-alanil-D-alanina cuando se halla unido a los centros activos de las PBPs (figura 8); según estos, los antibióticos compiten con el sustrato endógeno y se unen covalentemente a la Ser cuando se rompe el anillo. El intermediario acil-PBP formado tiene una velocidad muy baja de regeneración por lo que se asume la formación de un complejo irreversible afuncional.

Como resultado de lo comentado se observa:

- Fin de la síntesis de la mureína, con formación de esferoplastos y aparición de lisis rápida, tanto mayor si la población bacteriana está en la fase de crecimiento exponencial, esto es resultado de la inhibición de las PBP 1a y 1b, PBP4 y PBP7.
- Cambios en la forma bacteriana y engrosamientos de la pared celular por inhibición de las PBP2, PBP4 y PBP5.
- Inhibición de la tabicación con formación de formas filamentosas, constituidas por múltiples células hijas no separadas debido a la inhibición de la PBP3.

- Activación de apoptosis tardía, un mecanismo poco claro que involucraría la activación de autolisinas hidrolíticas. Al respecto se ha especulado que los antibióticos β-lactámicos inhibirían PBPs inhibitoras de la mureína hidrolasa y otras enzimas, permitiendo que estas destruyan el muropéptido. Si bien no se ha aislado una proteína inhibidora, la acción conjunta de estas hidrolasas con las PBP2 y 3 determinaría que la inhibición de las mismas podría liberar descontroladamente las hidrolasas (fenómeno que explicaría el aumento de actividad hidrolítica observado cuando se agregan β-lactámicos a un medio de cultivo en crecimiento).

En un medio hipoosmótico, los microorganismos sin pared pueden hincharse y estallar (shock osmótico), pero en un medio isoosmótico con respecto al citoplasma bacteriano, pueden formarse esferoplastos relativamente estables. Es tentador atribuir al shock osmótico el efecto bactericida de los β-lactámicos, pero esta explicación resulta insuficiente por dos razones principales:

- La presión osmótica intracelular de las bacterias Gram negativas no es alta si se la

compara con la de varios líquidos biológicos (incluido el plasma).

- El efecto bactericida no se pone de manifiesto en ausencia de autolisinas.

En suma, los antibióticos β -lactámicos son bactericidas porque dejan a las bacterias sin peptidoglicano y este es fundamental para la división y protección celular bacteriana. Cuando las bacterias quedan sin esta estructura no pueden dividirse y se lisan por un mecanismo tipo apoptótico, del cual, por las evidencias disponibles, el shock osmótico no sería responsable.

Acción antibacteriana y espectro: Los antibióticos β -lactámicos son bactericidas tiempo dependiente (su modelo PK-PD es definido mediante un tiempo efectivo o de concentraciones por encima de la CIM *de un 50% del intervalo interdosis*); de pequeño espectro, en el caso de las penicilinas naturales y de espectro ampliado para el resto del grupo (tabla 1). Los efectos que producen y las diferencias de espectro entre cada miembro del grupo dependen de varios factores, el tiempo de exposición a niveles superiores a la CIM, la concentración alcanzada en los líquidos orgánicos, el medio donde se encuentra el microorganismo, la permeabilidad y los mecanismos de resistencia del microorganismo, la sensibilidad de cada PBP por cada droga (recordar que existen diferencias entre las diferentes bacterias en cuanto al tipo y cantidad de PBPs expresadas).

En general, con las menores concentraciones efectivas de estas drogas, se inhibe la división celular, pero no la elongación. Con concentraciones más altas, se inhibe el crecimiento, pueden formarse engrosamien-

tos y existir lisis bacteriana. Para observar estas diferencias son necesarios experimentos especiales pues, si se determinan las CIM y CBM, estas son iguales (salvo muy escasas excepciones). Los β -lactámicos exhiben fenómeno postantibiótico según cada germen; dura aproximadamente, entre 2 y 3 horas, permitiendo un intervalo interdosis de 6 horas o más, a pesar de la $t_{1/2}$ breve de estos antibióticos.

Resistencia:

Este es un fenómeno severo y que empaña el éxito terapéutico. La resistencia se debe en última instancia al gran uso (y abuso) a que se ha sometido este grupo antibiótico. Cuando se introdujo la penicilina G, los estafilococos eran uno de los gérmenes más sensibles a este fármaco, hoy día casi todas las cepas son resistentes, lo que ha provocado y provoca graves problemas en el ámbito hospitalario. En Argentina existe un abuso de aminopenicilinas, pues son los más utilizados en la automedicación, en la prescripción por personal de farmacia y en la prescripción por médicos inexpertos que los recetan por las dudas en cuadros en los que no están indicados. La resistencia a los β -lactámicos se da en pasos sucesivos ante la exposición reiterada y muchas veces es cruzada entre los distintos miembros del grupo. A pesar de la introducción de nuevas moléculas β -lactámicas el fenómeno se repite, por eso sólo tomando conciencia de la dimensión del problema se podrá evitar o retardar su aparición. La resistencia a estos antibióticos se debe a los mecanismos siguientes: enzimas metabolizantes o β -lactamasas), PBPs con afinidad alterada y permeabilidad nula o escasa a las moléculas.

Presencia de β -lactamasas: Es el mecanismo más importante y frecuente de resistencia a estas drogas. Las β -lactamasas

catalizan la ruptura de la unión amida CO-N del anillo β -lactámico de estos antibióticos, dando productos sin actividad biológica. Es-

Tabla 1. Espectro general de los antibióticos β -lactámicos

Antibiótico	Poblaciones sensibles
Penicilinas naturales	Streptococcus spp, Corynebacterium spp, Clostridium spp (excepto C. difficile), Bacteroides spp (excepto B fragilis), Neisseria spp, Nocardia spp, Leptospira spp, Staphylococcus spp (sensibles), B anthracis, L monocytogenes, T pallidum y A israelii.
Aminopenicilinas	Como las anteriores, pero incluye enterococos (sensibles), enterobacterias (excepto Proteus spp y Serratia spp), Haemophilus spp, M catarhalis, H pylori, pero exhiben menos sensibilidad hacia Treponema.
Carboxipenicilinas	Como las anteriores, pero incluye Proteus indol positivo y P aeruginosa
Ureidopenicilinas	Orientadas hacia E faecalis, K pneumoniae, Proteus indol positivo y P aeruginosa.
Cefalosporinas de 1ra generación	Staphylococcus spp (metilino sensibles), Streptococcus spp, Klebsiella spp, E coli y P mirabilis.
Cefalosporinas de 2da generación	Como las anteriores, pero con menor actividad hacia cocos Gram positivos y mayor hacia gérmenes Gram negativos. Cefuroxima exhibe especial actividad contra H influenzae y cefoxitina contra B fragilis.
Cefalosporinas de 3ra generación	Como las de 2da generación, pero con mayor actividad aún contra gérmenes Gram negativos. Cefoperazona fue desarrollada contra P aeruginosa y B fragilis.
Cefalosporinas de 4ta generación	Son más estables frente a las β -lactamasas en general y exhiben gran actividad contra enterobacterias, cocos Gram positivos (sensibles) y P aeruginosa.
Cefalosporinas de 5ta generación	Orientadas especialmente contra las cepas de S aureus metilino resistente (SAMR), S epidermidis coagulasa negativo (SCN) resistente a vancomicina y Streptococcus spp resistentes (neumococos).
Carbapenemos	Staphylococcus spp (excepto SAMR y SCN resistente a vancomicina), Streptococcus spp, Neisseria spp, enterobacterias en general, Acinetobacter spp, P aeruginosa, L. monocytogenes, y A israelii.
Monobactams	Bacterias Gram negativas aerobias.
Sulbactam	Como antibiótico sólo tiene actividad escasa contra Neisseria spp, K pneumoniae y algunas cepas de Acinetobacter.

tas enzimas fueron clasificadas por Ambler en cuatro tipos: A, B, C y D según su estructura y mecanismo catalítico. Ellas muestran diferente afinidad y especificidad frente a cada antibiótico del grupo. Las A, C y D son enzimas serina con módulos BP semejantes a las PBPs, pues tal como se dijo anteriormente (figura 9) derivan de un gen ancestral común. Las B son metaloenzimas con un Zn^{2+} como grupo catalítico. Las de tipo A y B son inespecíficas, lisan indistintamente un gran número de penicilinas, cefalosporinas y carbapenemos (se llaman β -lactamasas de espectro extendido o BLEE), representan un problema serio pues continuamente están apareciendo nuevas variantes, capaces de inactivar los antibióticos más modernos, uno de estos ejemplos son las carbapenemasas de *K pneumoniae* o KPC, pertenecientes al tipo A y transmitidas a través de plásmidos. Las de tipo C son mucho más específicas, hidrolizan una familia, ya sea de penicilinas

o de cefalosporinas (penicilinasas o cefalosporinasas); mientras que las de tipo D son selectivas hacia un solo antibiótico.

El estudio de la cinética catalítica de una PBP y de una β -lactamasa serina en presencia de una penicilina (figura 10) indica que, mientras los complejos enzima-penicilina se forman a velocidad casi igual, la velocidad de regeneración enzimática es 10000 veces más rápida en las β -lactamasas, produciendo en el primer caso un agregado irreversible y en el segundo una verdadera hidrólisis.

La mayoría de las β -lactamasas identificadas hasta hoy por clonación y secuenciación genética (más de 80 tipos) son extracromosómicas y vectorizadas en plásmidos de resistencia múltiple (sobre todo las BLEE). Las bacterias Gram positivas producen gran cantidad de estas enzimas, las que son secretadas al medio extracelular. En cambio, las Gram negativas producen poca cantidad, y se ubican estratégicamente en el espacio

Figura 9. Evolución paralela de las PBPs y β -lactamasas serina a partir de un precursor ancestral común.

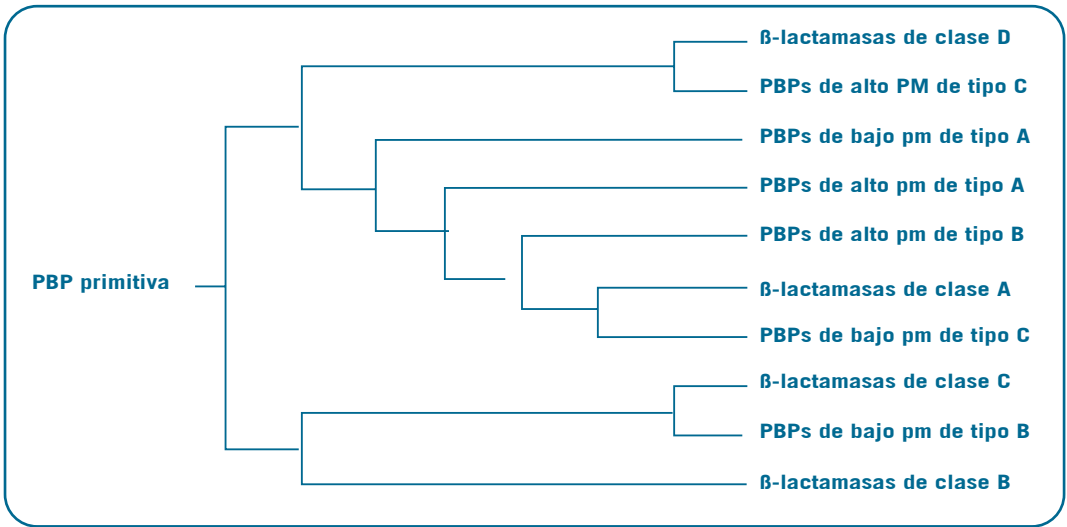
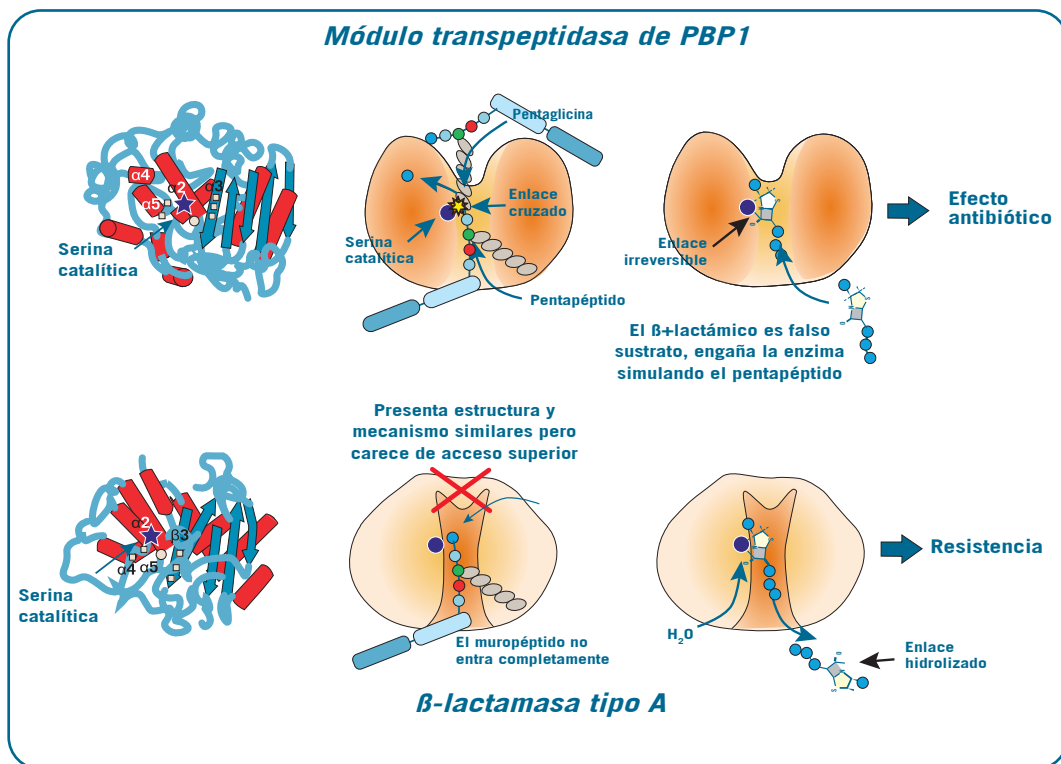


Figura 10. Analogías estructural y cinética entre un módulo BP de una PBP y una β -lactamasa serina.



periplasmático. La síntesis es siempre inducida por la presencia de estos antibióticos en el medio ambiente. El mecanismo de inducción es una variante del modelo regulatorio de dos componentes propuesto para los antibióticos que no difunden al citosol, mostrado en la figura 9 del capítulo anterior: los operones de estas enzimas contienen dos genes reguladores, uno para la proteína reguladora (Blal) y otro para una PBP membranar no enzimática de alto pm de clase C (BlaR) acoplada a módulos de transducción proteína quinasa/fosfatasa. Blal se halla fuertemente unida al DNA e impide la transcripción de la β -lactamasa. Cuando los antibióticos se unen a BlaR, este envía una señal inductora

de transcripción mediada por el estado de fosforilación de Blal. Blal se separa del DNA y empieza la transcripción.

PBPs mutadas o alternas: Este mecanismo consiste en la producción de PBPs ligeramente modificadas cuyos módulos BP tienen menor afinidad por los β -lactámicos. En este caso, las concentraciones de antibiótico requeridas para obtener igual efecto aumentan marcadamente, con pérdida de la potencia antibacteriana. Se observa principalmente en los cocos Gram positivos (*E. faecalis*, *E. faecium*, *S. aureus* y *S. pneumoniae*) y en algunas bacterias Gram negativas (*E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*) en relación con la meticilina, antibiótico que no es fácilmente

te hidrolizado por las β -lactamasas, aunque es cruzada para otros β -lactámicos. Los enterococos son naturalmente resistentes a los β -lactámicos (excepto a las ureidopenicilinas y ureidocefalosporinas) por poseer una PBP de baja afinidad expresada constitutivamente. Los SAMR presentan una PBP2 alterada, llamada PBP2' o PBP2a, con cerca de 40 aminoácidos cambiados en el dominio DD-transpeptidasa; estas mutaciones reducen la efectividad sintética de la enzima (así se observa que el recambio de la pared en estas bacterias es mucho más lento) pero otorgan resistencia a los β -lactámicos, ya que estos son incapaces de unirse a esta PBP. La PBP2a es codificada por el operón cromosómico *mecA* (ausente en las cepas sensibles), el cual se regula de la misma forma que el de las β -lactamasas (MecR1 y MecI, funcionan igual que BlaR y BlaI). A pesar de que el mecanismo de adquisición y diseminación de esta forma de resistencia entre la población estafilocócica no se conoce bien, se supone que *mecA* puede integrarse a un transposón y moverse por las bacterias. Además, se ha descrito que pequeñas mutaciones en los genes *fem* de *S. aureus* que codifican enzimas de síntesis de peptidoglicano devuelven la sensibilidad al antibiótico, por lo que se especula que la máxima resistencia a la meticilina es una conjunción de la expresión de *mecA* y *fem*. En los neumococos la resistencia a los β -lactámicos se debe a la sobreexpresión de una PBP5 de baja afinidad por los antibióticos que reemplaza con éxito la función de otras PBP inhibidas.

Permeabilidad antibiótica naturalmente reducida o alterada: En los gérmenes Gram negativos y en las micobacterias, la falta de porinas funcionantes adecuadas no permite

el ingreso de estos antibióticos por lo que dichas bacterias son naturalmente resistentes. Se ha visto que los genes codificantes de esta resistencia son fundamentalmente cromosómicos y determinan las proteínas OmpF y OmpC que conforman las porinas no específicas. La menor expresión de estas proteínas genera resistencia que se extiende a otros fármacos como las quinolonas. Este mecanismo forma parte del fenotipo menor entrada y mayor extrusión de resistencia a múltiples antibióticos, bajo control de los factores de transcripción MarAB y SoxS cuyo funcionamiento se ha descrito en el capítulo anterior.

Inhibidores de las β -lactamasas (IBL):

Debido a que las β -lactamasas constituyen el mecanismo más importante de resistencia a estos antibióticos, uno de los objetivos del desarrollo de derivados semisintéticos, fue crear compuestos estables frente a ellas. La meticilina y las penicilinas isoxazólicas fueron las primeras drogas estables frente a algunas β -lactamasas. Incluso algunas isoxazólicas tenían capacidad de inhibir algunas enzimas, aunque no resultaron útiles puesto que no inhibían a las más problemáticas. El agregado del 7-metoxilo en las cefamicinas y la subsiguiente introducción de los carbapenemos, también persiguió la obtención de moléculas no inactivables. Sin embargo, existe un grupo de compuestos β -lactámicos con nula o muy baja capacidad antibiótica, pero con una importante capacidad inhibitoria de las β -lactamasas; estos fármacos fueron posteriormente ensayados a fin de solucionar el problema creado por cepas resistentes. El sulbactam, el ácido clavulánico, el tazobactam y ahora, el avibactam, son los

más aptos para su introducción terapéutica. Estas drogas inhiben a una amplia gama de β -lactamasas de importancia clínica, sobre todo las BLEE de tipo A; no obstante, es necesario aclarar que no inhiben algunas de las enzimas A, muchas de tipo B y muy pocas de las C y D. El mecanismo inhibitorio de estas sustancias se debe a la intensa reactividad de su anillo β -lactámico con la enzima lo que impide su rápida regeneración, a diferencia de lo que ocurre con los sustratos típicos hidrolizables. Debido a que carecen de efecto antibiótico importante, los IBL no se utilizan como monodrogas, sino que se administran en asociaciones fijas con un antibiótico β -lactámico particular (ver clasificación). Con estas asociaciones se consigue hacer susceptibles bacterias normalmente resistentes por expresión de estas enzimas. La ampliación del espectro resultante es muy útil terapéuticamente, pero puede dar lugar a reacciones por disbacteriosis. La primera prueba clínica contundente de la eficacia de los IBL, se obtuvo cuando se comprobó que las aminopenicilinas asociadas a ellos volvieron a ser eficaces para el tratamiento de infecciones urinarias, eficacia que habían perdido por desarrollo de resistencia. A pesar de existir estudios favorables *in vitro*, no hay suficientes evidencias clínicas sobre si los antibióticos β -lactámicos que desde su introducción no eran activos contra una especie bacteriana, pueden serlo si se asocian a un IBL. Los IBL son, también, inductores de las β -lactamasas por presentar el anillo β -lactámico. Se debe tener presente que la resistencia de los SAMR y otros cocos Gram positivos se debe a otro mecanismo, por consiguiente, los IBL no sirven contra estos gérmenes.

Farmacocinética

La mayoría de los antibióticos β -lactámicos exhiben propiedades farmacocinéticas comunes. Con excepción de las aminopenicilinas y algunas cefalosporinas, la mayoría tiene una biodisponibilidad oral lo suficientemente baja como para no ser efectivos por esa vía; ello es debido a que son moléculas ácido lábiles que se inactivan en el medio gástrico. Para mejorarla, algunos β -lactámicos se administran en forma de ésteres de hidrólisis digestiva (cefuroxima axetilo). La absorción de las moléculas activas por vía oral se efectúa mediante el transportador de péptidos PEPT1 o SLC15A1 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1A2 o SLC01A2 presentes en la membrana apical de los enterocitos. Para administración parenteral (IM o IV) estos antibióticos se preparan en forma de sales sódicas o potásicas muy solubles, aunque la ceftarolina es un éster de hidrólisis plasmática (ceftarolina fosamilo). Adicionalmente, la penicilina G y la ampicilina, se preparan en forma de ésteres-sales insolubles (procaínica, soluble en un 0,4% y benzatínica, soluble en un 0,02%) de depósito IM. Los β -lactámicos son drogas de distribución incompleta, debido a su pK_a bajo, están casi totalmente ionizados y quedan limitados al agua corporal extracelular (tienen un V_d aproximado de 0,2 L/kg). Su paso a los tejidos y a los distintos fluidos del organismo es limitado y los niveles alcanzados en ellos son menores que los plasmáticos. Atraviesan poco la barrera hematoencefálica y son devueltos al plasma por los transportes activos para ácidos de los plexos coroideos (cotransporte aniónico OATs 1 y 3 o SLC22A6 y 8, y glicoproteína MRP1 o ABCB1), en consecuencia, sus niveles en el líquido cefalorraquídeo y tejido nervioso no son

suficientes para obtener un efecto terapéutico (en la meningitis se altera la funcionalidad de estos transportes y, en consecuencia, aumenta la permeabilidad de la barrera por lo que en estos casos sí son útiles). Se obtienen concentraciones terapéuticas en piel, músculos y líquido sinovial, próstata, vía aérea superior, oído, y tejidos y secreciones bronco-pulmonares. Todos pasan la placenta usando los transportadores mencionados y aparecen en la sangre fetal (los antibióticos más viejos del grupo son de elección en la mujer embarazada por su escasa toxicidad y amplia experiencia de uso). Muchas cefalosporinas (especialmente las de 3ra generación) y la piperacilina se concentran en la bilis ya que son sustrato de los transportadores hepáticos (OATP1B2 y 2B1 o SLC01B2 y 2B1 para captación y MRP2 y 3 o ABCB2 y 3 para secreción); si el uso es prolongado pueden cambiar el índice litogénico predisponiendo la formación de cálculos. La cefazolina y la ceftazidima pasan al tejido óseo inflamado. Los antibióticos β -lactámicos casi no se excretan por la leche materna y se unen a las proteínas plasmáticas en grado variable (entre menos del 20% y más del 90%); hecho que carece de importancia clínica porque no afecta la acción farmacológica ni determina interacciones medicamentosas importantes. Las penicilinas se convierten en grado variable a ácidos peniciloicos inactivos (10% para ampicilina- amoxicilina, 20% para penicilina G y 50% para penicilina V), hecho debido a la gran reactividad espontánea de estos compuestos con proteínas endógenas o el medio acuoso. Casi todos los β -lactámicos se eliminan por excreción renal (filtración glomerular y secreción tubular mediada por los transportes de aniones OAT1 y 3 o SLC22A6 y A8, aunque la fracción eliminada por cada

mecanismo según la droga) y aparecen activos en orina. Pueden competir con otros ácidos por los OATs, dando lugar a interacciones importantes (ver interacciones farmacocinéticas). La piperacilina, el meropenem y algunas cefalosporinas sufren hidrólisis hepática y extrahepática (la cefotaxima y la cefalotina tienen metabolitos activos de $t_{1/2}$ similar o mayor que la droga madre, y la ceftarolina que es una prodroga). Las cefalosporinas suelen interactuar con el CYP2E1, ello tiene implicancias la nefrotoxicidad y el síndrome disulfirámico que algunas de ellas suelen provocar. Las $t_{1/2}$ de eliminación de los β -lactámicos son cortas (entre 30 minutos y 2 horas), aunque en recién nacidos y lactantes es mayor. En la insuficiencia renal severa esta aumenta entre 10 y 20 veces. El imipenem es degradado rápidamente por la dehidropeptidasa I (una dipeptidasa) de las microvellosidades del túbulo contorneado proximal. Para alcanzar una concentración efectiva y evitar su nefrotoxicidad, se usa a dosis fija con cilastatina, un inhibidor de esta enzima. Al administrarse con esta, se obtiene el 70 % de la droga activa en orina. El uso conjunto no aumenta la $t_{1/2}$ del imipenem. Todos los β -lactámicos pueden ser removidos por hemodiálisis y en pacientes sometidos a esta técnica, se aplicará el antibiótico luego de tal procedimiento. Las tablas 2 a 4 muestran características farmacocinéticas de estos antibióticos.

Efectos adversos

Hipersensibilidad: Los antibióticos β -lactámicos son drogas de amplio índice de seguridad, pero pueden producir reacciones alérgicas de todo tipo, generalizadas (por ejemplo, shock anafiláctico, edema angioneurótico) o localizadas (como, dermatopatías alérgicas,

Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas de los carbapenemos y monobactamos disponibles en Argentina.

Droga	Vía de administración	Bd (%)	t _{max} (h)	C _{max} (mg/L)	Vd (L/kg)	Unión proteica (%)	t _{1/2} (h)	Metabolismo hepático	Droga activa en orina (%)
Imipenem	IV	---	fi	40-85	0,2	20	1	no	70
Cilastatina		---	fi	60-90	0,2	40	1	no	70
Meropenem	IV	---	fi	55-65	0,2-0,3	2	1	si (20-25%) inactivo	60-85
Ertapenem	IV IM	---	fi 1	145-175	0,15	95	4	si (20-40%) inactivo excreción biliar (10%)	40
Aztreonam	IV IM	---	---	90-120 50	0,15	55	2	si (10%) inactivo	60-70

Referencias: fi, t_{max} alcanzado al final de la infusión.

Tabla 3. Propiedades farmacocinéticas de las penicilinas y de los IBL disponibles en Argentina.

Droga	Vía de administración	Bd (%)	t _{max} (h)	C _{max} (mg/L)	Vd (L/kg)	Unión proteica (%)	t _{1/2} (h)	Metabolismo y actividad del metabolito	Droga activa en orina (%)
Penicilina G ^(a)	IV (sódica) IM (sódica) IM (procaínica) IM (benzatínica)	---	fi 0,2-0,5 1-4 > 10	5-17 5 1 0,1	0,35	60	0,5-0,8	no	60-90
Penicilina V	Oral ^(b)	60	1	3	0,3	80	0,5	no	40-50
Ampicilina ^(c)	Oral ^(b) IV (sódica) IM (sódica) IM (benzatínica)	60-80 ---	1,5 fi 1 > 10	3-6 20 7-10 0,3	0,16	17-38	1 ^(d)	no	70-90
Amoxicilina ^(c)	Oral	85-95	1,5	12-18	0,2	20	1-1,5	no	80-95
Piperacilina ^(e)	IV IM	---	fi 0,5-0,8	78-280 13	0,2-0,3	16-30	0,5-1,5	si (1-2%)(f) inactivo exc biliar (5%)	75
Acido clavulánico	Oral	50-90	1,5	ND	0,2	30	1	no	43
Sulbactam	Oral IV IM	80 ---	1,5 fi 0,5	2-8 70-165 ND	0,2	17-38	1 ^(d)	no exc biliar (1%)	60-75
Tazobactam	IV IM	---	fi 1,5	15-30 ND	0,2	15-50	0,9	no	75
Avibactam	IV	---	fi	1,2-4	0,26	8	2	no	97

Referencias: fi, t_{max} alcanzado al final de la infusión. ND, valor no determinado o desconocido.

(a) La duración de acción de los preparados de penicilina G varían en función de la sal empleada: 2 a 3 horas para la sódica, 24 para la procaínica, y entre 15 y 30 días para la benzatínica (los niveles plasmáticos mencionados se mantienen por 10 o más días). Esto mismo es aplicable para la ampicilina benzatínica.

(b) Los alimentos reducen la biodisponibilidad oral de estas drogas.

(c) La administración conjunta con IBL no modifica su farmacocinética.

(d) La t_{1/2} de eliminación es 2 a 3 veces más grande en neonatos y lactantes. (e) El tazobactam reduce la excreción renal de piperacilina un 10-15%.

(f) La dosis debe ser ajustada en la insuficiencia hepática.

nefritis intersticial), que pueden aparecer de modo inmediato, en las primeras 24 horas o de modo retardado, más allá de las 72. Son las reacciones más frecuentes ya que se observan en el 1-5% de los pacientes tratados. La hipersensibilidad se explica porque estos antibióticos se comportan como haptenos; por su gran reactividad se unen a las proteínas corporales generando peniciloil-proteínas muy antigénicas. Las reacciones alérgicas inmediatas se han observado con mayor frecuencia con penicilina G procaína que con otros preparados (lo que hace suponer una contribución de la procaína en el cuadro), mientras que son bastante menos frecuentes con aztreonam. Si se utiliza una batería de cuatro antígenos: peniciloilpolilisina, penicilina G, ácido peniciloico y cefalotina, pueden identificarse los pacientes con riesgo de reacciones alérgicas agudas (IgE dependientes) a la penicilina. Se hace con cuatro, pues el uso de un sólo antígeno tiene una alta frecuencia de falsos negativos. La prueba debe efectuarse en ambiente hospitalario listo para actuar en caso de shock anafiláctico. La hipersensibilidad puede ser cruzada entre los miembros β -lactámicos; ciertos estudios indican que se expresa en un 20%, aunque datos clínicos arrojan cifras menores. No obstante, todo paciente con antecedentes de hipersensibilidad a un β -lactámico debe considerarse alérgico a todos y, por consiguiente, contraindicar su uso o en caso de que sea imprescindible administrárselo (por etiología de la infección o embarazo) adoptar las precauciones necesarias. Entre estas, debe efectuarse la desensibilización previa por vía oral o SC, en un medio institucional preparado para las emergencias alérgicas; para la desensibilización por vía oral puede usarse la penicilina V.

Gastrointestinales: Las manifestaciones inespecíficas que se observan con β -lactámicos orales son también frecuentes (< 3%), consisten en intolerancia digestiva, náuseas, vómitos y epigastralgias. Con ampicilina, amoxicilina (sobre todo asociadas a IBL) y muchas cefalosporinas puede observarse la diarrea asociada a antibióticos y la diarrea por *C difficile*. Este fenómeno se debe a cuatro razones que actúan solas o asociadas: la absorción incompleta de algunos (por ejemplo, ampicilina, cefalexina, cefuroxima axetil, cefixima), el abuso prescriptivo (por ejemplo, ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas orales), la alta eliminación biliar de drogas parenterales (por ejemplo, cefoperazona, ceftriaxona) y el espectro ampliado por los IBL (por ejemplo, sultamicilina). El mecanismo productor es la presencia del β -lactámico en el medio intestinal que mata la flora sensible y deja bacterias resistentes causantes de la disbacteriosis. Se ha descrito, aunque muy infrecuentemente, ictericia colostática y elevación de las transaminasas relacionadas al tratamiento con β -lactámicos de metabolismo hepático y excreción biliar (por ejemplo, penicilinas isoxazólicas, piperacilina, cefoperazona, ceftriaxona y meropenem).

Renales: La nefritis intersticial de naturaleza inmunoalérgica, acompañada de eosinofilia, eosinofilia y/o rash cutáneo, es especialmente frecuente con meticilina y puede desencadenar una insuficiencia renal reversible (que puede requerir hemodiálisis). Se diagnostica por punción biopsia renal, donde se observan infiltrados de eosinófilos. En los pacientes con nefritis intersticial por meticilina se han detectado anticuerpos antimembrana basal de túbulo

Tabla 4. Propiedades farmacocinéticas de las cefalosporinas disponibles en Argentina.

Droga	Vía de administración	Bd (%)	tmax (h)	Cmax (mg/L)	Vd (L/kg)	Unión proteica (%)	t _{1/2} (h)	Metabolismo hepático	Droga activa en orina (%)
Cefalotina	IV IM	--- 98	fi 0,5 -0,8	> 500 20	0,2	65-80	0,5-1 ^(a)	si (20-30%) activo	50-70
Cefazolina	IV IM	--- 80	fi 1-2	190 52	0,1- 0,2	80-86	1,5-2,5	no exc biliar (15%)	55-90
Cefalexina	Oral ^(b)	60- 90	1	16	0,25	14	0,9	no	50-70
Cefadroxilo	Oral	85- 100	1	11-63	0,3	20	1,2-1,7	no	85-90
Cefoxitina	IV IM	--- ND	fi 0,5	110 28-40	0,2	45-75	0,8-1	si (2%) inactivo	85-90
Cefuroxima	Oral (axetilo) ^(b) IV IM	40- 55 --- ND	2,4 0,5-1 1-2	0,6- 1,5 20-35 3,5	0,1- 1,8	50	1,3 ^(a)	no	90-100
Cefotaxima	IV IM	--- ND	fi 0,5	102 20	0,2	25-40	0,8- 1,5 ^(a)	si (50%) activo	50 metabolito: 25
Ceftriaxoma	IV IM	--- 100	0,5 1-3	151 95	0,1- 0,2	85-95	6-9 ^(a)	no ^(c) exc biliar (40%)	35-70
Ceftazidima	IV IM	--- 91	fi 1	40-80 45	0,3- 0,4	5-17	1,6-2 ^(a)	no	90-95
Ceftizoxima	IV IM	--- ND	fi 1	60- 110- 13	0,2- 0,5	28-50	1-2,3 ^(a)	no exc biliar (7%)	90
Cefopera- zona	IV IM	--- 50- 75	0,25 1-2	153 57	0,1- 0,2	80-95	1,6- 2,4 ^(a)	no exc biliar (70%)	15-35
Cefixima	Oral	40- 50	2-6	1-4	0,6-1	50-65	2	si (10%) inactivo	50
Cefepime	IV IM	--- 100	fi 1-1,5	70 7-60	0,2- 0,3	16-20	2	si (10%) inactivo	70-100
Ceftarolina	IV (fosamilo)	---	fi	19	0,3	20	1,5-2,5	si (3%) activo	88

Referencias: fi, tmax alcanzado al final de la infusión. ND, valor no determinado o desconocido. (a) La t_{1/2} de eliminación es 2 a 3 veces más grande en neonatos y lactantes.

(b) Los alimentos reducen la biodisponibilidad oral de estas drogas.

(c) La dosis de estos fármacos debe ser ajustada en la insuficiencia hepática. (d) La administración conjunta con IBL no modifica su farmacocinética.

renal. Las cefalosporinas, sobre todo las de 1ra generación parenterales, son potencialmente nefrotóxicas en especial cuando se combinan con aminoglucósidos. Las cefalosporinas se excretan activamente por el túbulo proximal y por ello alcanzan concentraciones intracelulares importantes. Así, una parte pequeña puede oxidarse mediante

CYP2E1 y otras flavoproteínas dando origen a metabolitos fuertemente electrofílicos dañinos. La diferente capacidad nefrotóxica de las cefalosporinas parece relacionarse a diferencias del balance entre el ingreso y el egreso a la célula tubular (por distinta afinidad por los OATs) o de la velocidad de depuración de metabolitos tóxicos (por

el nivel de glutatión reducido intracelular). Este balance es particularmente desfavorable para la cefaloridina, droga que era la más frecuentemente asociada a nefrotoxicidad, por lo que ya no se usa más. Entre las cefalosporinas actualmente en uso, la de mayor potencialidad nefrotóxica es la cefalotina. Merece destacarse que la lesión renal es reversible con la suspensión del tratamiento en pacientes con riñón previamente sano; el pronóstico puede ser menos favorable si existe enfermedad renal previa. El imipenem es potencialmente nefrotóxico pero su administración con cilastatina previene esta complicación.

Irritación local: La inyección de antibióticos β -lactámicos por vía IM es dolorosa y la lesión de fibras musculares puede causar el aumento de enzimas séricas (CPK, ASAT, LDH). Hay preparados para uso intramuscular que usan como solvente lidocaína u otro anestésico local, estos y las sales de depósito de penicilina G y ampicilina jamás deben usarse por vía intravenosa.

Riesgos por la administración de Na^+ o K^+ : Los antibióticos β -lactámicos inyectables se administran como sales sódicas o potásicas. Como la dosis diaria de estos antibióticos expresada en mmol es relativamente alta, la cantidad de mmol (igual a mEq) de Na^+ o K^+ administrada puede adquirir importancia clínica. Conocer las cantidades administradas de Na^+ o K^+ es importante para pacientes que requieren un aporte restringido de estos iones (hipertensión, insuficiencia cardíaca o renal), por lo que todos los preparados farmacéuticos debieran indicar que cantidad de cationes aportan (tabla 5).

Hematológicos: La granulocitopenia es una reacción adversa del grupo muy poco frecuente, pero, dado el extendido uso de los antibióticos β -lactámicos, se observan suficientes casos como para ser tenida en cuenta. Su mecanismo es desconocido. La interferencia con la función plaquetaria es un efecto adverso propio de las carboxipenicilinas y puede ocasionar hemorragias. Con el uso de carbapenemos se ha observado trombocitosis. La ceftarolina puede provocar en el 10% de los pacientes reacción de Coombs directa positiva.

Sistema nervioso: El uso de altas dosis de penicilina G sódica o potásica en pacientes con insuficiencia renal, ha provocado en algunos de ellos, convulsiones. El mecanismo no es conocido, pero debe tenerse en cuenta que las convulsiones no eran raras cuando se usaba penicilina intratecal. Con imipenem, las convulsiones se observan especialmente en pacientes con lesiones en el sistema nervioso central o en aquellos con falla renal. El aztreonam puede causar frecuentemente disgeusia durante su aplicación por infusión IV y algunas cefalosporinas pueden ocasionar cefalea.

Piel: Con el uso de ampicilina (más que con el de amoxicilina) se observa rash cutáneo, denominado rash ampicilínico. Este es más frecuente en pacientes con mononucleosis infecciosa concomitante (hasta el 50% de los casos) o que reciben simultáneamente alopurinol. Puede observarse también candidiasis en piel y mucosas como manifestación de disbacteriosis.

OTROS: Con penicilina G se observa el síndrome de lisis bacteriana al tratar infeccio-

Tabla 5. Cantidad de Na⁺ presente en los preparados parenterales de β -lactámicos.

Droga	Contenido de Na ⁺ ^(a)	Droga	Contenido de Na ⁺ ^(a)
Ampicilina	3,0	Ampicilina-Sulbactam	5,0
Aztreonam ^(b)	---	Cefalotina	2,8
Cefazolina	2,2	Cefepime ^(c)	---
Cefoperazona	1,5	Cefoperazona-Sulbactam	3,5
Cefotaxima	2,0	Cefoxitina	2,3
Ceftarolina ^(d)	---	Ceftarolina ^(d)	2,3
Ceftizoxima	2,6	Ceftriaxona	3,6
Cefuroxima	2,3	Ertapenem	6,0
Imipenem-Cilastatina	3,2	Meropenem	4,0
Penicilina G sódica ^(f)	2,0	Ceftazidima-Avibactam	2,6
Piperacilina	2,5	Piperacilina-Tazobactam	2,8

Referencias:

(a) Expresado en mEq/g excepto penicilina G que se expresa en mEq/millón de UI; (b) No contiene Na⁺ es una sal de arginina;

(c) No contiene Na⁺ se usa clorhidrato para activar la parte catiónica; (d) No contiene Na⁺ se usa acetato para activar la parte catiónica;

(e) Existen preparados sin Na⁺;

(f) La penicilina G potásica contiene K⁺: 1,7 mEq y Na⁺: 0,3 mEq por cada 106 UI.

nes sifilíticas. Recientes evidencias indicarían que este fenómeno se debe a la carga bacteriana resultante de la división celular; así β -lactámicos que lisan las bacterias directamente son menos proclives a provocarlo respecto de aquellos que determinan la formación de formas filamentosas antes de inducir la muerte bacteriana.

Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas:

A nivel del efecto antibiótico: Como los β -lactámicos actúan en la fase de crecimiento exponencial, los fármacos bacteriostáticos administrados conjuntamente antagonizan su efecto (macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol, etc.); mientras que los bactericidas (aminoglucósidos, metronidazol, etc.) potencian su efecto. El ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam inhiben muchas de

las β -lactamasas que inactivan aminopenicilinas, piperacilina y cefoperazona (incluyendo las del *H. influenzae* tipo B y las de los enterococos), por consiguiente, el uso combinado incrementa el espectro de estos antibióticos. La cilastatina inhibe la captación renal de imipenem y su degradación por la dehidropeptidasa, por lo que reduce su nefrotoxicidad y potencia su efecto antibiótico a nivel urinario. No debe usarse aztreonam con cefoxitina porque se observa antagonismo, posiblemente debido a que el primero induce la producción de β -lactamasas.

A nivel de la flora intestinal: El abuso hecho con ampicilina y otros β -lactámicos, trae aparejado la eliminación de la flora desconjugante, lo cual puede interferir con el ciclo enterohepático de drogas como los anticonceptivos orales que pierden su eficacia. Con el uso de ampicilina se ha descrito, también, una dis-

minución de la protrombinemia y potenciación del efecto de los anticoagulantes orales; si bien es tentador atribuir este efecto a la alteración de la flora intestinal, no hay suficientes evidencias experimentales al respecto.

A nivel del huésped: El núcleo 3-metil-tiotetrazol presente en varias cefalosporinas (cefazolina, cefamandol, cefotetán, ceforánida, cefoperazona) inhibe la oxidación de la vitamina K a vitamina K-epóxido, necesaria para la carboxilación de los factores II, VII, IX y X de la coagulación y de otras proteínas. Este efecto antivitamina K puede potenciar a los anticoagulantes orales; más raramente, este efecto se manifiesta como hemorragias en pacientes no medicados con anticoagulantes. Los anticoagulantes orales son teratogénicos (pues la vitamina K es necesaria para la síntesis de la osteocalcina), por lo que, si bien no se han observado trastornos fetales con este grupo de cefalosporinas, es prudente tratar de no utilizarlas en embarazadas. Estas cefalosporinas con núcleo 3-metil- tiotetrazol tienen la capacidad de inhibir el CYP2E1 hepático y producir síndrome disulfiramico si el paciente ingiere alcohol, lo que puede ser causa de abandono del tratamiento antibiótico. La administración conjunta de aminopenicilinas y alopurinol ocasiona rash cutáneo. Los aminoglucósidos, los diuréticos de asa, el cisplatino, la ciclosporina y la vancomicina potencian la nefrotoxicidad de las cefalosporinas de 1ra generación parenterales.

Farmacocinéticas:

Excreción tubular de fármacos: A nivel del túbulo contorneado proximal renal los β -lactámicos compiten con otros ácidos orgánicos, como el ácido úrico y ciertas drogas

(antiinflamatorios no esteroideos, metotrexato, probenecid, diuréticos de asa, tiazidas, IBL como el tazobactam, etc.) por los OATs. El resultado dependerá de la cantidad relativa de cada compuesto que acceda primero a dicho transporte. Así, pueden observarse por menor secreción, prolongación del efecto terapéutico de los β -lactámicos o de los antiinflamatorios, falta de efecto diurético, toxicidad por metotrexato (en estos casos se deberán monitorizar los niveles séricos del citostático, o en caso contrario se deberá contraindicar el uso concomitante) o efectos uricosúricos.

Reabsorción tubular de fármacos: La cilasatina impide la reabsorción tubular de imipenem al inhibir los OATs. Por ello, reduce la nefrotoxicidad potencial y aumenta los niveles de imipenem activo en orina.

Incompatibilidades:

No deben mezclarse en la misma jeringa o frasco de infusión antibióticos β -lactámicos y aminoglucósidos pues reaccionan estequiométricamente 1:1 y se inactivan. Como la relación de masa favorece al β -lactámico, sólo el aminoglucósido pierde actividad terapéutica. Por ejemplo, al mezclarse 1 g (3100 pmol) de ampicilina con 80 mg (170 pmol) de gentamicina quedan libres 2930 pmol de ampicilina (aproximadamente el 95% de la cantidad original); en definitiva, la actividad antibacteriana de esta no cambia mientras que el aminoglucósido se torna inefectivo.

Pruebas de laboratorio:

La cefixima puede dar falsos positivos en las pruebas reductoras de metales para la detección de sustancias en orina (glucosa, cetonas).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los β -lactámicos.

Indicaciones, dosis y vías de administración

Los antibióticos β -lactámicos se prescriben en dosis variables según la infección; los esquemas de tratamiento aquí mostrados son orientativos y no persiguen modificar concepciones terapéuticas preestablecidas, asimismo, se hallan siempre en continua revisión. Cuando se emplean por vía IV, la dosis se diluye en 250 a 500 mL de solución fisiológica o glucosada (salvo especial indicación) y se pasa por goteo en periodos de 30 o 60 minutos.

Penicilinas G:

- Sódica: De uso IV, su elección se basa en la necesidad de obtener un efecto rápido sobre aquellos gérmenes demostradamente sensibles (cuyas CIM sean $< 1\text{-}2\text{ mg/mL}$). Sin embargo, los intervalos interdosas son cortos (2 a 6 horas) ya que es rápidamente excretada y su efecto postantibiótico es pobre. Está indicada en **endocarditis infecciosa por *S. viridans*** (α -hemolítico) y *S. bovis* (grupo D); **amigdalitis, escarlatina, otitis y sinusitis** por *S. pyogenes* (β -hemolítico) grupo A; **infecciones de piel y partes blandas** por *Actinomyces spp.*, *Streptococcus spp.* y anaerobios Gram positivos (*Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus* y *Bacteroides*); **meningitis** por *N. meningitidis* o *S. pneumoniae*; **neumopatías** por *S. pneumoniae*; **leptospirosis**; **sífilis** (incluida neurosífilis); **difteria**, y **carbunco**.

- Procaína y G Benzatínica: Su uso IM se basa en la necesidad de obtener concentraciones séricas estables por periodos de varias horas a varios días. Son sumamente útiles (especialmente la última) para la **profilaxis**

de infecciones recurrentes por *S. pyogenes* β - hemolítico (**erisipela, faringoamigdalitis**) y **sus posibles manifestaciones inmunoalérgicas** (**fiebre neumática, glomerulonefritis postestreptococcica** y para el **tratamiento de la sífilis no neurológica** (ya que con estas sales se obtienen concentraciones insuficientes en el tejido nervioso y líquido cefalorraquídeo). Contra la sífilis la penicilina benzatínica es la primera opción por eficacia y bajo costo (ver más abajo).

La penicilina G es el único antibiótico del grupo cuya dosis aún se expresa en UI, siendo la equivalencia: 1 UI = 0,6 mg (1 mg = 1667 UI). Sus dosis y duración del tratamiento son:

Aunque cómoda por su empleo oral se indica solo para **infecciones por bacterias muy susceptibles** como el estreptococo β -hemolítico; **infecciones odontológicas**, o en **pacientes postesplenectomía, para la profilaxis de faringitis - neumopatía** por estreptococos. La dosis para adultos es 250-500 mg/vez y la pediátrica 25-50 mg/kg/día a administrar 4 veces por día durante 7 a 10 días.

Aminopenicilinas solas o asociadas a IBL:

Son útiles para **infecciones respiratorias y otorrinolaringológicas** por cocos Gram positivos y *H. influenzae* sensibles; **meningitis** (aunque no como único antibiótico) por meningococos o *H. influenzae* sensibles; **infecciones urinarias** por enterobacterias sensibles (aunque no es recomendable su uso como tratamiento empírico); **gonorrea**; **profilaxis de la endocarditis bacteriana** tras procedimientos odontológicos, o en pacientes esplenectomizados o agamaglobulinémicos (ya que dosis usuales inhiben el desarrollo de *S. viridans* y enterococos susceptibles). La amoxicilina

forma parte del **triple esquema de tratamiento de la úlcera gástrica** por *H pylori* (ver más abajo). Debido al aumento notable de la resistencia a las aminopenicilinas se ha preconizado su uso con IBL, siendo hoy día, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico, la principal prescripción antibiótica ambulatoria. Aun así, no está de más recordar que estas asociaciones deben emplearse solo en infecciones en las que está demostrado que son mejores que la aminopenicilina sola o cuando, en un antibiograma, la bacteria aislada no es resistente a la asociación. Esta prudencia en el uso retarda la selección de bacterias con β -lactamasas resistentes o

portadoras de resistencia no mediada por estas enzimas y la aparición de disbacteriosis. Estas asociaciones pueden emplearse para el tratamiento de **infecciones respiratorias ambulatorias y otorrinolaringológicas; neumopatías en bronquíticos crónicos; neumonía necrosante; absceso de pulmón; empiema pleural; infecciones de la piel (incluidas las del pie diabético y mordeduras); infecciones urinarias** por gérmenes sensibles; **infecciones con foco abdominal y ginecológicas; colecistitis y colangitis**, y para el **tratamiento empírico de las neumopatías en niños de 1 a 5 años de edad**. Los esquemas de empleo más frecuentemente reconocidos son:

Penicilina V potásica:

Sal	Adultos por vez (x 10 ⁶ UI)	En pediatría (x 10 ⁶ UI/kg/día)	Aplicar n veces al día	Duración del tratamiento
Sódica	1,2 – 24	0,05 - 0,1	Entre 4 y 12	7 a 14 días
Procaínica	0,3 - 4,8	0,025 - 0,05	1 o 2	5 días
Benzatínica	0,6 - 2,4	0,05	1	única o semanal

Piperacilina sola o asociada a IBL:

Se emplea por vía IM e IV para **infecciones localizadas o generalizadas** por *P aeruginosa*, *Proteus* indol positivo y *E faecalis* sensibles. Puede indicarse también en formas severas de **gonococcias**. Junto a tazobactam (que le amplía el espectro hacia gérmenes anaerobios) se indica en **infecciones graves con foco abdominal** (sea toco-ginecológico, retro-peritoneal o urinario, abscesos hepático, esplénico o pancreático, colecistitis o colangitis) o para el **tratamiento empírico del primer episodio febril de pacientes neu-**

tropénicos; de pacientes febriles con SIDA y sin foco aparente, y de neumopatías graves de la comunidad. Las dosis y duración de los tratamientos sugeridas son:

Cefalosporinas de 1ra generación:

- Parenterales: La cefalotina es útil en infecciones por cocos Gram positivos sensibles, excepto enterococos, y la cefazolina en infecciones por gérmenes Gram negativos. Se indican en procesos que no afecten el SNC, como **artritis, osteomielitis, endocarditis, celulitis, infección urinaria extrahospita-**

laria y supuración pleuropulmonar.

- Orales: Tienen las **mismas indicaciones que las aminopenicilinas**, pero además se

concentran en piel y tejidos blandos y sirven para infecciones en esos sitios.

Sus dosis y esquemas son:

Aminopenicilina sola o asociada	Vía	Adultos mg por vez	En pediatría (mg/kg/día)	Aplicar n veces al día	Duración del tratamiento
Ampicilina	Oral/IM ^(a) /IV	1000 - 2000	50 - 100	4	7 a 30 días
Ampicilina- Sulbactam	Oral/IM/IV	500 - 1000	50 - 100	2	7 a 10 días
Amoxicilina	Oral	500 - 1000	25 - 75	3	7 a 14 días
Amoxicilina- Acido clavulánico	Oral	250 - 500 875	25 - 75	3 2	7 a 10 días
Amoxicilina- Sulbactam	Oral	500 - 1000	100	2 o 3	7 a 10 días

Referencias:

No se consideran las dosis de los IBL puesto que las que se deben tener en cuenta son las de los antibióticos; para el cálculo de la cantidad de IBL administrada, tener en cuenta las relaciones fijas expresadas al principio.

(a) La dosis de ampicilina benzatínica es de 100 mg/día durante 5 días como máximo y se expende en asociación con analgésicos y expectorantes.

Cefalosporinas de 2da generación:

La cefuroxima tanto oral como parenteral es útil contra **infecciones broncopulmonares y otorrinolaringológicas** por *H influenzae* resistente a aminopenicilinas (por no haberse observado con su uso efecto inóculo o disminución del efecto en relación con el número de bacterias presentes en el foco); se indica también en **celulitis de cara, infecciones urinarias e infecciones con foco osteoarticular**.

La cefoxitina se utiliza en combinación con aminoglucósidos en **infecciones intraabdominales y teco-ginecológicas** pues es uno de los β -lactámicos más efectivos contra *B fragilis* (aunque hasta un 20 % de las cepas pueden ser resistentes). Las cefalosporinas de 2da generación pueden usarse en **gonocócicas severas**, por la gran sensibilidad que exhibe el germen. Los esquemas sugeridos son:

	Adultos mg por vez	En pediatría (mg/kg/día)	Aplicar n veces al día	Duración del tratamiento
Piperacilina	3000 – 4000	200	4	5 a 7 días
Piperacilina-Tazobactam	2000 – 4000	200	3	5 a 7 días

Referencias:

No se consideran las dosis de tazobactam, para el cálculo de su dosis referirse a las relaciones fijas expresadas al principio.

Cefalosporinas de 3ra generación:

Se indican para el **tratamiento empírico inicial de infecciones graves extrahospitalarias, de neumopatías ambulatorias en pacientes comorbidos** (diabético, alcohólico, etc.) y **del paciente neutropénico febril** (en asociación con aminoglucósidos). Son de elección para las meningitis por *H influenzae*, *S pneumoniae* y *N meningitidis*. Asociadas a aminoglucósidos pueden indicarse en neumonías intrahospitalarias o de la **fibrosis quística y meningitis post neurocirugía**. La cefotaxima puede usarse en infecciones de **localización variada** causadas por Gram negativos aerobios o anaerobios

facultativos resistentes a otras cefalosporinas. La ceftriaxona es considerada por algunos autores, de elección para el **tratamiento con dosis única de la gonorrea** (ver abajo). La ceftazidima y la cefoperazona, solas o con IBL, son útiles para **procesos sépticos respiratorios, abdominales y de partes blandas** por gérmenes Gram negativos, en especial *B fragilis* y *P aeruginosa*. La ceftazidima puede usarse también en **osteomielitis, pielonefritis e infecciones de la vía urinaria complicadas**. Por su alta excreción biliar, la ceftriaxona y la cefoperazona pueden ser útiles en **colecistitis o colangitis**. Los esquemas sugeridos son:

Cefalosporina	Vía	Adultos mg por vez	En pediatría (mg/kg/día)	Aplicar n veces al día	Duración del tratamiento
Cefalotina	IM/IV	500 - 2000	80 - 160	4	hasta 10 días
Cefazolina	IM/IV	500 - 2000	25 - 100	3 o 4	7 a 10 días
Cefalexina	Oral	250 - 1000	20 - 100	4	7 a 14 días
Cefadroxilo	Oral	500 - 1000	25 - 100	2 o 3	7 a 14 días

Cefalosporinas de 4ta generación:

Las indicaciones del cefepime **incluye infecciones respiratorias bajas; urinarias** (incluida pielonefritis); **cutáneas y de tejidos blandos, y nosocomiales graves** por enterobacterias, *P aeruginosa* y cocos Gram positivos. También puede usarse como **tratamiento empírico inicial del paciente neutropénico febril**. Asociado a metronidazol (debido a que tiene escasa actividad frente a anaerobios) puede usarse en **infecciones intraabdomina-**

les. Se emplea solo en mayores de 18 años por vía IM o IV, las dosis son 1000 a 2000 mg a administrar 2 veces por día durante 7 a 10 días.

Cefalosporinas de 5ta generación:

La ceftarolina se indica para el tratamiento de la **neumopatía grave de la comunidad; de infecciones de piel y partes blandas**, y de la **bacteriemia** causadas por *Staphylococcus ssp* (incluyendo SAMR y SCN resistente a

Cefalosporina	Vía	Adultos mg por vez	En pediatría (mg/kg/día)	Aplicar n veces al día	Duración del tratamiento
Cefuroxima	O/IM/IV	750 - 1500	90 - 240	3	7 a 10 días
Cefoxitina	IM/IV	1000 - 2000	80 - 160	3	5 a 7 días

vancomicina), *Streptococcus spp*, *E coli*, *H influenzae* y *Klebsiella spp* resistentes a β -lactámicos en general. Se ha de usar solo en mayores de 18 años por vía IV, las dosis son 400 a 600 mg a administrar 2 veces por día durante 7 a 21 días.

Carbapenemos:

El imipenem es efectivo en un gran número de procesos, incluyendo **infecciones graves intrahospitalarias** y de **cualquier ubicación**, ocasionadas por microorganismos multiresistentes o por flora mixta (anaerobios y aerobios); **peritonitis postoperatoria**, y **neumonía asociada a la ventilación mecánica o a la in-**

tubación traqueal. Las indicaciones del meropenem y del ertapenem son similares, incluyendo las **infecciones del tracto respiratorio inferior**; las **infecciones urinarias, de piel y tejidos blandos, abdominales, obstétricas, ginecológicas** y la **meningitis** por gérmenes sensibles. Los carbapenemos pueden usarse en el **tratamiento empírico de pacientes neutropénicos febriles y de la sepsis intrahospitalaria grave**. Los carbapenemos son drogas muy valiosas y deben usarse sólo en infecciones graves por bacterias resistentes a antibióticos de menor espectro o cuando estos han fracasado (nunca en infecciones leves o como profilaxis quirúrgica). El uso indiscriminado

Cefalosporina	Vía	Adultos mg por vez	En pediatría (mg/kg/día)	Aplicar n veces al día	Duración del tratamiento
Cefixima	O	200 - 400	4 - 8	1 o 2	5 a 10 días
Cefotaxima	IM/IV	1000 - 2000	50 - 270	1 a 4	7 a 10 días
Ceftazidima	IM/IV	500 - 2000	90 - 150	2 o 3	7 a 10 días
Ceftazidima- Avibactam	IV	2000	---	3	5 a 14 días
Cefoperazona	IM/IV	1000 - 4000	50 - 200	3	5 a 7 días
Cefoperazona-Sulbactam	IM/IV	500 - 1000	20 - 160	2	5 a 7 días
Ceftriaxona	IM/IV	1000 - 2000	25 - 100	1 o 2	7 a 10 días

Referencias:
 No se consideran las dosis de sulbactam o avibactam, para el cálculo de su dosis referirse a las relaciones fijas expresadas al principio.

puede llevar a la rápida aparición de bacterias resistentes con la consiguiente pérdida de eficacia, hecho que ha ocurrido pues el imipenem es otra droga de abuso prescriptivo en Argentina. Los carbapenemos se emplean exclusivamente por vía

IV. Sus dosis y duración de los tratamientos son:

Monobactamos:

El aztreonam puede utilizarse en **infecciones urinarias, del tracto respiratorio bajo** (fibrosis quística), **intraabdominales, sepsis, meningitis, osteomielitis y endometritis** ocasionadas por bacterias Gram negativas aerobias, en aquellos pacientes que no pueden recibir aminoglucósidos. Tampoco conviene indicarlo sistemáticamente, para retardar el desarrollo de resistencia. Asociado con otros antibióticos puede emplearse para el **tratamiento empírico de infecciones en pacientes graves**, por ejemplo, más vancomicina en peritonitis bacteriana por cirrosis o por diálisis peritoneal crónica; más clindamicina o metronidazol en infecciones intraabdominales, o más clindamicina en febriles neutropénicos o con neumonías nosocomiales. Se emplea por vía IM o IV en dosis de 500 a 2000 mg por vez (adultos) o 90-150 mg/kg/día (pediatría) en 2 a 4 tomas diarias durante

5 a 10 días.

Indicaciones especiales:

• Sífilis: Para la sífilis primaria se indica penicilina G benzatínica, en dosis única de 2.400.000 UI. Para la sífilis secundaria se administran tres dosis de penicilina G benzatínica, 2.400.000 UI, a intervalos de 7 días. Para la neurosífilis se indica penicilina G sódica, 12.000.000 UI/día durante 10 días, seguida de tres dosis de penicilina G benzatínica, 2.400.000 UI, separadas por 7 días. Tal es la eficacia de la penicilina G en esta patología que si alguno de estos pacientes tuviese antecedentes de alergia a β -láctamicos, se procede sin duda a desensibilizarlo.

• Gonococcia: Como el gonococo es muy sensible, siempre y cuando esta no sea complicada, puede administrarse una dosis IM única de β -lactámico. Antes se usaba penicilina G procaínica 4.800.000 UI o ampicilina 3 g más probenecid 1 g. Como el probenecid no se comercializa ya, en la actualidad se pueden usar: cefuroxima 1,5 g, cefotaxima 500 mg, cefoxitina 2 g, ceftizoxima 1 g o ceftriaxona 250 mg.

Carbapenemo	Adultos mg por vez	En pediatría (mg/kg/día)	Aplicar n veces al día	Duración del tratamiento
Imipenem-Cilastatina	500 – 1000	50 – 100	3 o 4	5 a 10 días
Meropenem	500 – 1000	50 – 120	3	5 a 10 días
Ertapenem	1000	---	1	3 a 14 días

- Tratamiento de la úlcera gástrica por *H pylori*: Debido a que el microorganismo es difícil de erradicar y puede desarrollar resistencia, se emplea la amoxicilina en combinación con otros antibióticos como claritromicina o metronidazol, junto con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) como omeprazol o pantoprazol. Existen varios esquemas, uno muy empleado es el siguiente, el IBP elegido 2 veces por día + amoxicilina 1 g 2 veces por día + claritromicina 500 mg 2 veces por día, durante 2 semanas; seguido del IBP solo hasta completar 8 semanas.

- Profilaxis quirúrgica: La profilaxis quirúrgica antibiótica es discutida, ya que **no reemplaza una buena asepsia del campo e instrumental**. Con β -lactámicos sólo se hará con el objeto de impedir el desarrollo de gérmenes de las floras saprófitas (cocos Gram positivos, enterobacterias y anaerobios) que invaden el organismo durante el acto. Esto es importante en cirugías sucias (por rotura visceral o de heridas traumáticas) o con riesgo de contaminación (de urgencia en vísceras abdominales, de cabeza y cuello, ortopédica, cardiovascular o neurocirugía). Un esquema orientativo en cirugías programadas es, una única dosis IM (si la cirugía se extiende puede usarse una segunda dosis, 4 horas después de la primera) de ceftriaxona 1 g o cefotaxima 1 a 2 g. En cirugías sucias, este tratamiento deberá extenderse por 5 a 10 días.

- Embarazo: Las penicilinas naturales, las aminopenicilinas y las cefalosporinas de 1ra generación orales pueden ser

usadas electivamente en el embarazo pues son seguras y hay pruebas de su inocuidad (categoría B). Esto no es aplicable a los β -lactámicos más nuevos (y especialmente, aquellos con el núcleo 3-metil-tiotetrazol) pues su seguridad no está probada y por ello se contraindican durante el embarazo (categoría C).

Dosificación en la insuficiencia renal y hepática:

Insuficiencia renal: Debido a que el riñón es la vía principal de eliminación de los antibióticos β -lactámicos, su dosificación, salvo excepciones, deberá adecuarse en la insuficiencia renal según el clearance de creatinina (ClCr) del paciente. Si este es mayor a 50 mL/min la dosificación no cambia, pero con ClCr inferiores, por regla general, se hacen los siguientes ajustes, siempre respetando el tiempo de infusión cuando se dan por vía IV:

- ~ Con penicilinas sólo ajustar el intervalo entre dosis. Si el ClCr está entre 50 y 10 mL/min, se aumenta dicho intervalo un tercio o un medio más. Si es inferior a 10 mL/min, se aumenta al doble o al triple del valor consignado. La penicilina G sólo se ajusta con ClCr inferior a 10 mL/min administrando un tercio o la mitad de la dosis por día. Si el paciente se somete a hemodiálisis, se aplican las dosis mínimas o usuales luego del procedimiento.

- ~ Con cefalosporinas ajustar tanto el intervalo como las dosis (a excepción de ceftriaxona y cefoperazona que se ajustan en insuficiencia hepática y las orales y cefotaxima que se ajustan como las penicilinas). Si el ClCr del paciente está entre 50 y 10

mL/min, se reducen sus dosis al 50 - 75% respetando el intervalo, y si es inferior a 10 mL/min, se reducen al 50% y se aumenta el intervalo al doble o al triple. Si el paciente se hemodializa, se aplica la dosis usual, siempre después del procedimiento.

~ Con carbapenemos ajustar también, tanto el intervalo como las dosis. Si el ClCr está entre 50 y 10 mL/min, se reduce la dosis al 50 - 75% respetando el intervalo; pero si es inferior a 10 mL/min, se reduce la dosis al 50% y se aumenta el intervalo al doble. La dosis a administrar luego de la hemodiálisis es la usual.

~ Con aztreonam ajustar sólo las dosis. Si el ClCr está entre 50 y 10 mL/min, se reduce la dosis al 50 - 75%, y si es inferior a 10 mL/min, se reduce la dosis al 25%. La dosis tras la hemodiálisis es de 15 mg/kg. Insuficiencia hepática: Si bien varios β -lactámicos se metabolizan en el hígado, sólo deben ajustarse las dosis de cefoperazona y ceftriaxona en casos de insuficiencia hepática, pues son fármacos de alta excreción biliar. En estos casos se limita su dosis a no más de 2 g por día, respetando el intervalo interdosis.

Antibióticos glicopéptidos

Esta familia comprende varios compuestos heptapeptídicos cíclicos de pm entre 1400 y 2000 unidos a glúcidos. El heptapéptido presenta en la posición 4 una fenilglicina característica y necesaria, pues cierra la estructura cíclica, mientras que, por el otro lado del ciclo, la cadena peptídica constituye la región activa que se une a los blancos. Los glicopéptidos (como otros antibióticos

de su misma naturaleza: bacitracina, polimixinas, actinomicinas, gramicidinas, tirocidinas, ciclosporina A) son sintetizados por vías no ribosomales catalizadas por complejos multienzimáticos modulares similares a la sintetasa de ácidos grasos eucariote. Los glicopéptidos se clasifican en tres grupos, que se diferencian en la cantidad y ubicación de los glúcidos, y en los sustituyentes aminoacídicos. De ellos, los únicos que se utilizan en clínica son la vancomicina (aislada por McCormick en 1956 del actinomiceto *Streptomyces orientalis*) y la teicoplanina (obtenida por Bardone en 1978 a partir del *Actinoplanes teichomycetius*) pues son eficaces frente a infecciones por SAMR y cepas de *S pneumoniae* resistentes a los β -lactámicos. Otro miembro, la ristocetina se usa en veterinaria como aditivo alimentario. Han pasado más de 50 años de la introducción de la vancomicina y a través del tiempo han aparecido enterococos y estafilococos muy resistentes a la misma que reducen a nada los recursos terapéuticos; por ello se hace necesario conocer muy bien cuáles son las propiedades y limitaciones en el uso de estos fármacos para su correcta prescripción. Debido a la utilidad de esta familia antibiótica, se ha impulsado la síntesis de nuevos derivados aún en estudio para superar la resistencia, algunos de ellos sin estructura peptídica, pero con la parte central 4-fenilglicil-glúcídica responsable del efecto.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción: Los antibióticos glicopéptidos son bactericidas y su espectro está absolutamente limitado a los gérmenes Gram positivos. Tal limitación se debe a la falta de acceso a la biofase; en efecto, el

pm de estos antibióticos no permite su paso por las porinas de las bacterias Gram negativas y, por lo tanto, sólo acceden al espacio periplásmico de los gérmenes Gram positivos donde se concentran. Estos antibióticos, al igual que los β -lactámicos, actúan desde el exterior uniéndose con alta afinidad y selectividad al extremo D-alanil-D-alanina del NAM-pentapéptido. Tal unión puede establecerse sobre los intermediarios lipídicos II recientemente expuestos al medio extracelular o sobre las nuevas unidades enlazadas al peptidoglicano no maduro. Los antibióticos glicopéptidos se fijan a su blanco en forma dimerica mediante el péptido (figura 11). Estos dímeros son importantes pues exhiben efectos cooperativos, cuando una molécula de antibiótico se une, la afinidad de la otra hacia el muropéptido se incrementa. La unión del antibiótico con el NAM-pentapéptido genera un escudo o redcilla alrededor de las D-ala que va distorsionando la estructura e impide la acción de las PBPs de alto pm tipo A. Pero a, diferencia de los β -lactámicos, los glicopéptidos inhiben la función de ambos módulos PBP (BP y n-BP); los estudios cristalográficos demuestran que el módulo más afectado es la transpeptidasa, pero el módulo transglicosilasa puede ser inhibido por la parte glucídica del antibiótico. Los glicopéptidos podrían inhibir también las sortasas, enzimas que promueven el anclaje de proteínas de infectividad (como la proteína A de *S. aureus*) al intermediario lipídico II o al peptidoglicano; pues tras su uso se inhibe la incorporación de estas proteínas patógenas a la superficie bacteriana. La inhibición de las PBPs de alto pm tipo A no explica por sí sólo el efecto bactericida, ya que solo sintetizan y maduran el muropéptido, pero carecen

de actividad morfogenética y no participan en la división bacteriana. Pero si se toma en cuenta la forma masiva de síntesis del peptidoglicano que se da durante el crecimiento bacteriano, estos antibióticos sí resultan bactericidas, porque los glicopéptidos inhiben el recambio simultáneo del mismo. Bajo estas circunstancias, las bacterias sensibles se quedan sin pared y mueren. Debe descartarse definitivamente la idea que la acción bactericida de estos antibióticos se debe a la inhibición de la síntesis de RNA, mecanismo inconsistente a la luz del saber actual, ya que los glicopéptidos no atraviesan la membrana plasmática y cuando activan la resistencia, por actuar sobre receptores de membrana, incrementan la síntesis de mRNA.

Acción antibacteriana y espectro: Los glicopéptidos poseen acción bactericida tiempo dependiente y su espectro comprende únicamente gérmenes Gram positivos. El uso óptimo de estos antibióticos implica definir la CIM para cada germen, monitorear las concentraciones séricas y calcular un modelo PK-PD conveniente (para vancomicina se usa la relación $AUC/CIM \geq 400$). Con el modelo se puede estimar el efecto postantibiótico y la posible efectividad. El efecto postantibiótico de vancomicina frente a *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* es de 8 horas si las concentraciones son 10 veces la CIM, pero frente a *S. aureus* y enterococos este es de 1 a 2 horas con concentraciones inferiores a 5 veces la CIM.

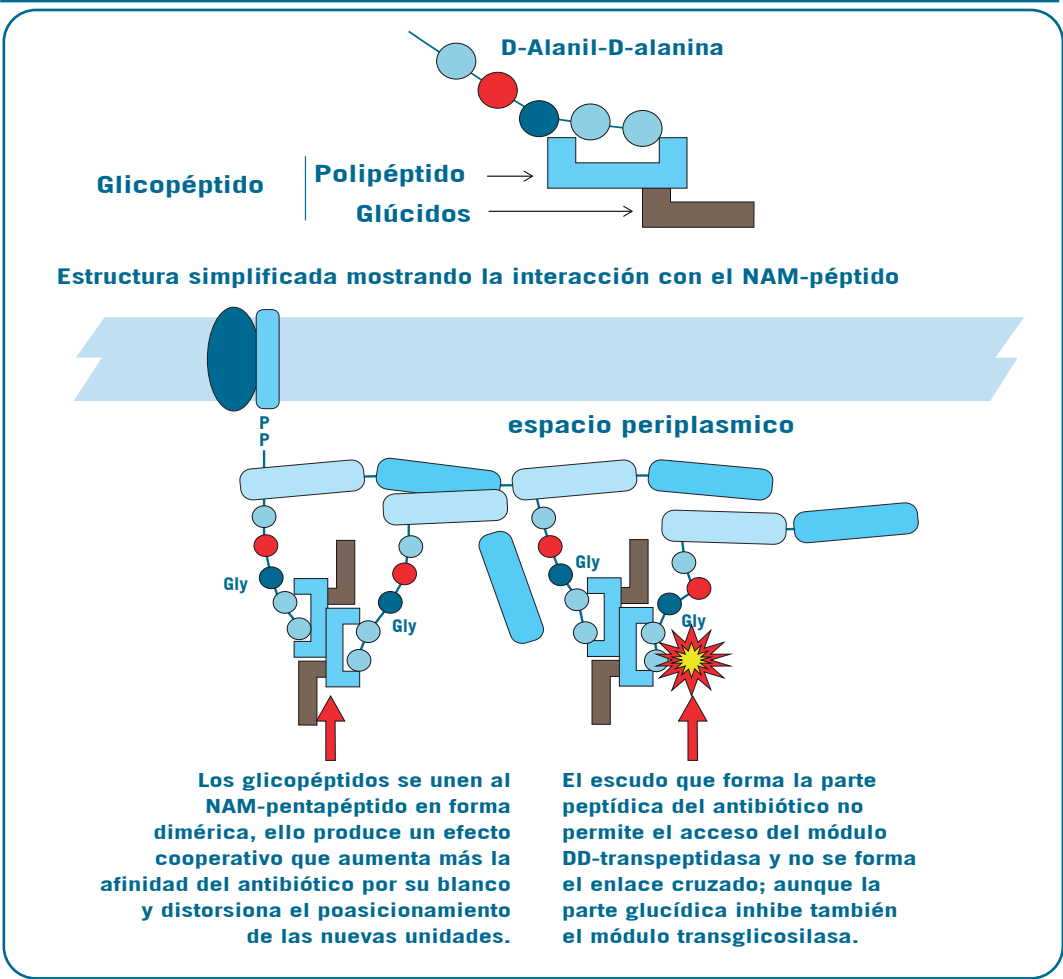
Con 4 mg/mL la mayoría de las cepas de *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Peptococcus*, *Peptoestreptococcus*, *Clostridium*, *Bacillus* y *Listeria* son inhibidas. Y aunque con 2 mg/mL se inhiben la mayoría de las cepas de *S. pyogenes*, *S. pneu-*

moniae y *S agalactie*, el efecto bactericida frente a algunos *S haemolyticus* o *SCN* y algunas cepas de *L monocytogenes*, se logra con concentraciones superiores a 30 mg/mL. Los glicopéptidos son bacteriostáticos ante los enterococos, aunque la teicoplanina es bactericida para *E faecalis*. Frente a *Lactobacillus* y *Actinomyces* su eficacia es variable, mientras que ante *Pediococcus* y *Leuconostoc* son resistentes.

Resistencia

Como se considera la vancomicina un antibiótico de último recurso ante la infección por cocos Gram positivos resistentes a los β -lactámicos, la aparición de resistencia entraña un grave problema médico-epidemiológico, pues deja sin efecto la estrategia alternativa clásica, a la vez que impide eliminar gérmenes peligrosos para el medio hospitalario. La población naturalmente re-

Figura 11. Mecanismo de acción de los antibióticos glicopéptidos.



sistente comprende a los gérmenes Gram negativos y micobacterias, los cuales por poseer membrana externa son impermeables a los glicopéptidos. Entre la población Gram positiva, las bacterias productoras de ácido láctico, *Leuconostoc*, *Pediococcus* y *Lactobacillus* son naturalmente resistentes debido a que pueden sintetizar e incorporar indistintamente a la mureína, el depsipéptido D-alanil-D-lactato en vez del dipéptido terminal D-alanil-D-alanina necesario para fijar estos antibióticos. **Depsipéptido es un péptido que presenta en algún sitio de su estructura un hidroxiaácido sustituyendo a un aminoácido.** Tal síntesis en estas bacterias corre a cargo de una ligasa no selectiva, LmDdl2, la cual usa como sustrato D-Ala o D-lactato. Dentro de los gérmenes con resistencia adquirida, los enterococos ocupan el primer lugar, pues esta ha sufrido un incremento pronunciado en muy pocos años. Esta forma es de aparición rápida tras una o dos exposiciones y se debe a un mecanismo de pasaje por plásmidos lo que explicaría su gran difusión poblacional. Detrás le siguen, y cada vez más cerca, los estafilococos. En estos gérmenes la resistencia característica se adquiere tras múltiples exposiciones y se produce por un mecanismo cromosómico, aunque debe destacarse que a principios de la década anterior la forma de resistencia de los enterococos pasó a los estafilococos vía conjugación. A continuación, se verán ambas resistencias:

- *Resistencia en los enterococos:* Los enterococos producen enzimas que causan el reemplazo casi total de los dipéptidos terminales D-alanil-D-alanina por estructuras alternas. Bajo estas circunstancias, el blanco de los antibióticos glicopéptidos se anula

o resulta mucho menos afín. De acuerdo al mecanismo de reemplazo se obtienen cinco fenotipos de resistencia. Los fenotipos A y B dan alta resistencia (y el A es el único que incluye a ambos glicopéptidos) y se deben a siete genes extracromosómicos inducibles, organizados en operones denominados van; ambos difieren en el posicionamiento de los genes y promotores dentro del operón, y en su predisposición al pasaje (figura 12). Sus genes estructurales codifican dos enzimas para sintetizar el depsipéptido D-alanil-D-lactato y dos enzimas para degradar los restos D-alanil-D-alanina originales a fin de ser reemplazados por los depsipéptidos. El peptidoglicano resultante es unas 1000 veces menos afín por estos antibióticos. Los operones van están regulados según el modelo de dos componentes (receptor tándem y transcriptor fosforilable intracelular). Esta resistencia se cree que parte de los actinomicetos productores de glicopéptidos. Los fenotipos C y D son cromosómicos y no inducibles, en general producen una resistencia menor. El fenotipo C se debe a la presencia de tres enzimas que incorporan D-Ser en vez de D-Ala para formar el dipéptido D-alanil-D-serina que también posee menor afinidad por los glicopéptidos. El fenotipo D se debería a una ligasa cromosómica no transferible capaz de incorporar depsipéptidos, aun cuando carece de dipeptidasas. Finalmente, el fenotipo E es similar al C y tiene importancia relativa. La resistencia de los enterococos es costosa energéticamente, y avala la idea que, sin la presión evolutiva que ejerce un antibiótico, las bacterias resistentes se extinguen. En este caso, la expresión de los operones van implica tener fosforilado casi continuamente el sistema de regulación y tener en funcio-

namiento una serie de enzimas adicionales para la síntesis del peptidoglicano que gastan más energía y recursos. Esto es diferente de las lactobacterias donde las mismas enzimas sintetizan indistintamente péptido o depsipéptido.

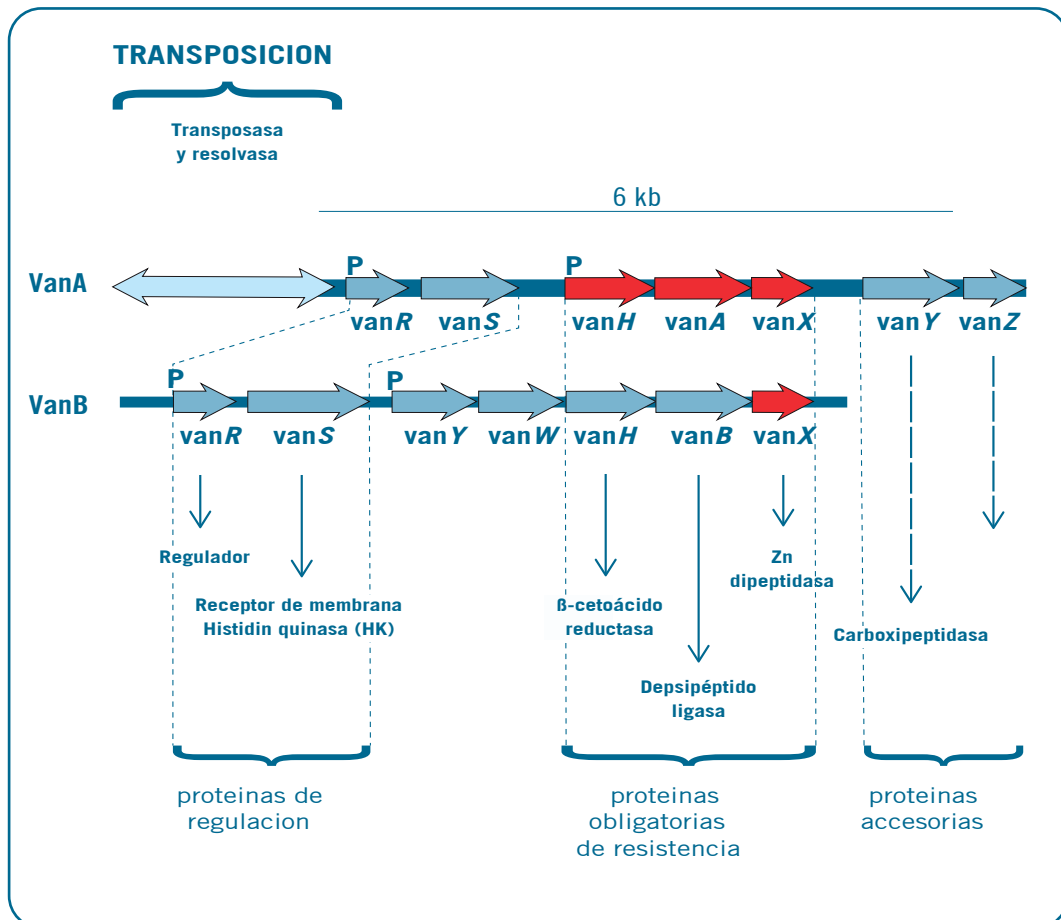
- *Resistencia en los estafilococos*: En estos gérmenes la resistencia es modesta o intermedia (*vancomycin intermediate-resistant S aureus* o VISA) y se expresa como un incremento del espesor del peptidoglicano (el estafilococo resistente presenta entre 35 a 40 capas frente a las 20 que presenta uno sensible) con un menor número de puentes cruzados (17% en los resistentes frente a un 60% en los sensibles).

Tal expresión duplica el número de sitios de unión a los glicopéptidos reduciendo la cantidad de antibiótico disponible para ejercer su efecto, a tal punto que la vancomicina unida a la pared de estas bacterias puede ser recuperada en forma activa. Hay dos variantes de esta resistencia, una con recambio lento de la pared (observada inicialmente en la cepa VMR) que coexiste con resistencia a la metilicina típica y otra con recambio rápido (observada inicialmente en la cepa Mu50) debida al aumento de la autólisis; esta última se caracteriza también por la incorporación aumentada de precursores del muropéptido y mayor concentración de PBP2 y 2a. Mu50 parece contener un regulón llamado *vraR* (de *vancomycin resistance associated gene R*) que activa mayor transcripción de genes energéticos y de síntesis de precursores de la pared.

Lamentablemente, en las poblaciones de cocos Gram positivos expuestos a vancomicina, se producen también varios fenómenos

parecidos que complican la interpretación de la resistencia, estos son la tolerancia, la persistencia y la hiper-resistencia. La *tolerancia* es la conversión de un antibiótico probadamente bactericida en bacteriostático, dado por el hecho que las bacterias dejan de crecer en su presencia, pero no mueren o si lo hacen es en forma inapropiada a los objetivos terapéuticos; para vancomicina un cociente CBM/CIM ≥ 32 es indicativo de tolerancia. La *persistencia* es la capacidad de supervivencia ante concentraciones letales de antibióticos que tienen ciertas colonias bacterianas aún carentes de mecanismos de resistencia adquiridos; estas colonias crecen lentamente, tienen bajos requerimientos nutricionales por lo que no compiten con otras, y en ellas, los antimicrobianos no funcionan. La *hetero-resistencia* es la detección de una pequeña subpoblación bacteriana resistente dentro de la población total estudiada; la hetero-resistencia estimada entre los SAMR sensibles a vancomicina sería del 10% de la población si esta exhibe una CIM de 1,5 mg/L, pero sería de un 30% si la CIM necesaria es de 2 mg/L, o lo que es más grave aún, de un 70% si la población es sensible a una CIM de 3 mg/L. Este incremento en la CIM requerida por los SAMR fue muy elocuente en la década pasada (coincidiendo con el ya mencionado paso de los operones van de enterococos a estafilococos), pues en solo 4 años esta pasó de 0,5 mg/L a 1,5 mg/L; aumento que reduce el valor óptimo del modelo PK-PD y para mantenerlo obliga obviamente al incremento de la dosis (situación que a veces no es posible por la toxicidad resultante). Todo mencionado causó un verdadero revuelo con el consiguiente replanteo terapéutico y la introducción de otros

Figura 12. Estructura y función de los operones van en sus dos fenotipos: El A es mucho más migrante que el B porque usa adicionalmente la transposición (transposón Tn1546).



antibióticos como último recurso, por ej., la daptomicina o el linezolid (ver los correspondientes antibióticos en los capítulos 3 y 4).

Farmacocinética

La absorción oral de los glicopéptidos es casi nula (aun siendo sustratos OATP es probable que sean rápidamente extruidos por glicoproteínas ABC), excretándose por las heces casi todo lo administrado; por consiguiente, por esta vía la concentración

plasmática alcanzada es insuficiente para los fines terapéuticos. La absorción puede aumentar en casos de lesión de la mucosa intestinal (por ejemplo, colitis ulcerosa, colitis pseudomembranosa) y en particular si el paciente presenta insuficiencia renal pueden verse niveles circulantes. Los glicopéptidos orales sólo se usa para tratamientos de procesos intestinales. La vancomicina no se administra por vía IM porque es muy irritante, en cambio la teicoplanina sí, presentando

por esta vía una B_d del 90%. Por vía IV se obtienen concentraciones útiles pico- valle (en estado estacionario son deseables 40-10 mg/L para vancomicina y 65-10 mg/L para teicoplanina respectivamente). Las drogas difunden hacia tejidos en general, pulmones, miocardio, etc. (la teicoplanina también lo hace hacia tejido óseo) alcanzando concentraciones similares o levemente superiores a las plasmáticas; en cambio en tejido adiposo, serosas y sus fluidos, líquido sinovial y secreciones, las concentraciones son inferiores a las plasmáticas. El pasaje por la barrera hematoencefálica es escaso con meninges sanas, por la misma razón que los β -lactámicos. Con meninges inflamadas, el pasaje es mayor, pudiendo obtenerse en líquido cefalorraquídeo concentraciones de vancomicina un 14% de las plasmáticas (no obstante, debe evaluarse la utilidad terapéutica de estas concentraciones según la CIM y, de ser necesario, encarar el tratamiento conjunto por vía IV e intratecal). La vancomicina se une a proteínas plasmáticas en un 50% y la teicoplanina en un 90%. El V_d de vancomicina es 0,5-0,8 L/kg, mientras que el de teicoplanina es el doble. Los glicopéptidos casi no sufren metabolismo hepático y a nivel biliar la concentración de los mismos es casi nula, aunque algo mayor con teicoplanina (3%). Ambos se excretan en forma inalterada por filtrado glomerular (vancomicina más del 90% en las primeras 24 horas, teicoplanina 80% en 2 semanas); esto determina que deba ajustarse su posología en caso de insuficiencia renal y en pacientes con insuficiencia hepatocelular severa asociada a insuficiencia renal leve, puede ser necesario adecuar la dosis a pesar de no ser metabolizada. La $t_{1/2}$ de eliminación prome-

dio para la vancomicina, en pacientes con función renal normal es 6 horas aproximadamente, esta se prolonga hasta 7 días en pacientes anúricos. La teicoplanina exhibe una $t_{1/2}$ de más de 100 horas. Los glicopéptidos no son removidos por hemodiálisis y diálisis peritoneal, pero la vancomicina sí por diálisis de alto flujo o diálisis arteriovenosa continua. En pacientes con función renal normal, la vancomicina tiende a acumularse cuando más pequeño es el intervalo interdosis; considerándose que es producto de la disminución del filtrado glomerular, sin cambios en la función renal.

Efectos adversos

Vancomicina:

Por vía oral las reacciones adversas por frecuencia son, mayores al 10%, náuseas, vómitos, sabor amargo; menores al 10%, eosinofilia, fiebre medicamentosa, escalofríos; menores al 1%, nefritis intersticial, ototoxicidad, trombocitopenia (en general asociadas a daño en la mucosa intestinal). Por vía parenteral se describen: **Síndrome rojo** (*Red Man Syndrome*) y **síndrome del cuello rojo** (*Red Neck Syndrome*); con una frecuencia del 20-50% se caracteriza por eritema, prurito o sensación de hormigueo, puede acompañarse de taquicardia, hipotensión y eventualmente angioedema. El eritema y el prurito se ubican frecuentemente en cara, cuello y parte superior de tronco (zona de esclavina), pero puede ser generalizado, de ahí los nombres. Debe diferenciarse este síndrome de las reacciones alérgicas (raras con los preparados actuales) cuando el eritema no se acompaña de prurito. El síndrome responde a una etiología anafilactoide (liberación de histamina por mastocitos y basófilos

independiente de IgE por hiperosmolaridad de la solución cuando la infusión es rápida, menos de 60 minutos); en ensayos clínicos con vancomicina su aparición es más frecuente en voluntarios sanos que en enfermos comprometidos, tal diferencia puede atribuirse a una depleción o menor respuesta mastocitaria inducida por la patología o por el uso concomitante de opiáceos. Los test cutáneos no son útiles para predecir la aparición del síndrome, pero puede prevenirse administrando antihistamínicos 0,5 - 1 hora antes de la infusión, o aumentando el tiempo de la infusión a 2 horas.

Nefrotoxicidad; su frecuencia es baja (menos de 5%, incluidos neonatos) siempre y cuando los valores de concentración valles sean menores a 15 mg/mL. En modelos experimentales (conejo) se vio que la cilastatina reduce el riesgo de toxicidad por vancomicina, con lo cual se piensa que se debería a la acumulación intracelular de droga. Histológicamente se presenta con dilatación de la cápsula de Bowman y los túbulos renales, con cilindros hialinos en la luz tubular y cambios estructurales en mitocondrias y núcleo. La nefrotoxicidad de incrementa hasta un 40% en pacientes que reciben otros fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos, anfotericina B o cisplatino. La toxicidad de los aminoglucósidos se potencia porque los glicopéptidos favorecerían su mayor concentración en la corteza renal, a consecuencia de un cambio en la polaridad del ribete en cepillo del tubo contorneado proximal. **Ototoxicidad;** la frecuencia es menor al 2%. Con concentraciones plasmáticas mayores de 40 mg/mL aparecen tinnitus y disminución en la percepción de frecuencias agudas reversibles, mientras que la lesión se torna irreversible si las concentraciones

plasmáticas son mayores a 80 mg/mL, si el paciente padece insuficiencia renal, si recibe drogas ototóxicas (aminoglucósidos) concomitantemente o si el tratamiento se prolonga más de una semana. Las características histológicas de las lesiones del oído interno son similares a las observadas con aminoglucósidos y puede extenderse al nervio. **Flebitis y dolor en el sitio de inyección;** tiene una frecuencia del 10-15%. **Otras;** neutropenia (2%), fiebre medicamentosa, erupción morbiliforme, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia y eosinofilia.

Teicoplanina:

Por vía parenteral se ha observado: **Reacciones alérgicas;** de frecuencia mayor al 10%, se presentan como eosinofilia, plaquetopenia, fiebre y erupciones cutáneas (a pesar de ser dosis independiente son más frecuentes con dosis mayores a 12mg/kg y pueden ser cruzadas con vancomicina). **Dolor en el sitio de la inyección y flebitis;** tiene una frecuencia del 15%, y se asocia con cuestiones de técnica. **Hepatotoxicidad;** de frecuencia del 2-5%, se aprecia como elevación de las transaminasas y fosfatasa alcalina. La **nefrotoxicidad y ototoxicidad** son menos frecuentes que con vancomicina, pero se igualan cuando la teicoplanina se asocia con aminoglucósidos. La aparición de síndrome rojo, fiebre medicamentosa y trombocitopenia son mucho menores que con vancomicina, por ello puede administrarse en bolo o goteo en 30 minutos.

Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas:

A nivel del efecto antibiótico: Frente los estafilococos y enterococos, los glicopéptidos

presentan efecto sinérgico con aminoglucósidos, rifampicina, carbapenemos, fosfomicina, cotrimoxazol y ácido fusídico. Fármacos cuya nefrotoxicidad y ototoxicidad se incrementa por acción de la vancomicina: Aminoglucósidos, cisplatino, anfotericina B, cefalosporinas de 1ra generación, ciclosporina, diuréticos de asa. Fármacos que reducen la nefrotoxicidad de la vancomicina: Cilastatina.

Farmacocinéticas:

Inactivación oral: la vancomicina se une a la colestereamina y se inactiva. Por esta misma vía la vancomicina puede disminuir la absorción de digoxina.

Incompatibilidades:

Son incompatibles con vancomicina para la infusión IV (ya que pueden inactivarla cuando son mezclados e infundidos por la misma vía) el cloranfenicol, la meticilina, la ticarcilina y la heparina. La teicoplanina es incompatible solo con aminoglucósidos y ciprofloxacina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los glicopéptidos, embarazo (drogas de categoría C) y lactancia.

Indicaciones, dosis y vías de administración

Los esquemas aquí mostrados son orientativos y en continua revisión y no intentan reemplazar las concepciones terapéuticas preestablecidas.

Vancomicina: Debido a la alta posibilidad de gérmenes resistentes en el medio hospitalario, se empleará por vía IV o intratecal exclusivamente en **infecciones severas de probada sensibilidad al antibiótico**, como

neumonía, empiema, endocarditis, osteomielitis, abscesos de partes blandas y meningitis (incluidos pacientes neonatos, pediátricos), producidas por *Corynebacterium spp* y cocos Gram positivos resistentes a β -lactámicos (como SAMR, SCN o *S pneumoniae*), y como **tratamiento empírico de infecciones intrahospitalarias** solo cuando se presuma responsable un SAMR proveniente de focos como fístulas arteriovenosas en pacientes bajo hemodiálisis, catéteres de nutrición parenteral, diálisis peritoneal, válvulas protésicas, derivaciones ventrículo- peritoneales o prótesis. El **uso profiláctico en pacientes de alto riesgo** (endocarditis, cirugías mayores o sucias o procedimientos concretos como implante de prótesis) solo se hará con vancomicina si estos son alérgicos a la penicilina. Puede indicarse asociada con gentamicina para el tratamiento de la endocarditis infecciosa precoz sobre válvula nativa y en las infecciones por enterococos sensibles a la gentamicina, y con rifampicina y/o gentamicina en la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica debida a SAMR o cepas tolerantes a la vancomicina. En adultos con función renal normal la dosis IV es de 30-50 mg/kg/día o hasta 2 g/día divididos en 2 a 4 aplicaciones hasta la cura o la rotación antibiótica. Como antibiótico tiempo dependiente, para algunos gérmenes resulta mejor un régimen menor dosis - menor intervalo menor (como 500 mg cada 6 horas; teniendo presente que se propicia la acumulación de droga) con el fin de mantener sus concentraciones séricas por encima de la CIM un 50% del intervalo interdosis. La infusión se hará por una vía venosa central o periférica, en 60 minutos para dosis de hasta 1 g o en 90 minutos para dosis superiores; el objetivo es minimizar la flebitis y el

síndrome rojo. La dilución para la infusión, puede hacerse en 100 a 250 mL de solución fisiológica o dextrosa al 5%; se recomienda el lavado de la vía con solución fisiológica previo al comienzo y luego de terminada la administración. En pediatría a partir del mes de vida la dosis recomendada es de 40 mg/kg/día cada 6 a 12 horas también por infusión. En neonatos con peso menor de 1200 g la dosis es de 15 mg/kg/día; con peso entre 1200 a 2000 g la dosis es de 20 mg/kg/día y con peso mayor de 2000 g es de 30 mg/kg/día. Por vía intratecal, la droga se diluye en solución fisiológica a una concentración de 1-5 mg/mL; siendo la dosis en adultos de 20 mg/día; en niños entre 5-15 mg/día y en neonatos entre 5-10 mg/día. Las infecciones por SCN relacionadas a derivaciones de líquido cefalorraquídeo pueden ser tratadas con vancomicina IV e intratecal. Cabe señalar que el tratamiento de las infecciones por catéter (de cualquier ubicación) debe incluir la remoción del mismo. Por vía oral es un antibiótico alternativo al metronidazol para el tratamiento de la diarrea por *C. difficile* y sólo se usará si el metronidazol ha fallado o se instaura la colitis pseudomembranosa. Se administran de 125 a 500 mg cada 6 horas, durante 7 a 10 días.

Teicoplanina: Esta se **indica en modo similar a la vancomicina**, excepto para meningitis pues no se la emplea. En adultos habitualmente se administran tres dosis de 6 mg/kg IM o IV cada 12 horas (dosis de carga) y luego se sigue a razón de 6 mg/kg/día en una única aplicación IM o IV (dosis de mantenimiento) hasta la cura o rotación antibiótica. En las estafiloccocias graves se realiza el mismo plan, pero usando el doble

de la dosis. En niños menores de 12 años, se administran tres dosis de 10 mg/kg IM o IV cada 12 horas y luego se sigue con un mantenimiento de 6-10 mg/kg/día en una aplicación única IM o IV. En neonatos y lactantes de hasta 2 meses de edad, se administra inicialmente una dosis diaria única de 16 mg/kg IV, seguida de un mantenimiento de 8 mg/kg/día en aplicación única IV. La teicoplanina IV puede administrarse en bolo durante 5 minutos o como perfusión diluida en solución fisiológica a pasar por goteo en 30 minutos. En neonatos y lactantes debe utilizarse únicamente el goteo. Por vía oral se emplea a razón de 100-200 mg cada 12 horas por 7 a 14 días.

Monitoreo de las concentraciones séricas de glicopéptidos: El monitoreo de estas drogas no es de rutina, pero su objetivo es evaluar la concentración valle para que esta sea superior a las CIM de los gérmenes blanco. Con una concentración hasta 10 mg/L y una CIM ≤ 1 mg/L, el modelo PK-PD estimado es óptimo (ya que la relación AUC/CIM superaría los 400 y el tiempo efectivo ronda el 40% o más del intervalo interdosis). Si las CIM aumentan o las concentraciones necesarias son mayores, la concentración valle debería aumentar para satisfacer el modelo, y esto sólo se consigue incrementando la dosis por encima de la usual lo cual redundaría en mayor toxicidad. La vancomicina debe ser monitoreada sí o sí en pacientes con función renal deteriorada (con creatinina sérica mayor a 1,8 mg/dL, bajo hemodiálisis o diálisis peritoneal), en pacientes tratados con dosis máximas por infecciones severas como meningitis, en pacientes tratados por más de 7 días que sufren infecciones por gérmenes cuyas CIM oscilan

entre 1 y 6 mg/mL, en pacientes con cambios en su Vd (por ejemplo, quemados con más del 25% de la superficie corporal), en pacientes que reciben conjuntamente aminoglucósidos y en pacientes con insuficiencia hepatocelular severa (indicación relativa). Si se realiza un tratamiento por más de 5 días, considerando el fenómeno de acumulación en función del intervalo interdosis, la meseta se alcanzaría a la cuarta $t_{1/2}$ de eliminación (o después de la cuarta a octava dosis); por lo cual, el primer monitoreo debería hacerse después del tercer día, y luego según estado clínico o cada 4-5 días. Para estimar la concentración valle se ha preconizado la toma de la muestra 30 minutos antes de la nueva infusión, usando EDTA como anticoagulante. La concentración pico se determina sólo para estudios experimentales o de toxicidad, o en ciertos casos de tratamiento a dosis máximas; en estos casos la muestra se toma a los 60 minutos posteriores a la infusión. Si la infusión se administró en un miembro periférico la muestra se tomará en el miembro opuesto al de la infusión. El monitoreo de las concentraciones séricas de teicoplanina se aconseja en pacientes con insuficiencia renal, en estafilococias graves, en pacientes drogadictos endovenosos y en grandes quemados. La obtención de muestras y sus precauciones son las mismas que con vancomicina.

Dosificación en la insuficiencia renal: En la insuficiencia renal las dosis y/o intervalos interdosis de estos antibióticos deben ser modificadas. Para vancomicina existen distintos métodos (tabla 6). El de Lake y Peterson ajusta los intervalos según el ClCr usando una dosis estándar de 8 mg/kg. El de Matzke, que es más completo, propone una carga inicial de

25 mg/kg y luego una dosis de mantenimiento de 19 mg/kg, cuyo intervalo se ajusta según el ClCr. Para peritonitis asociada a diálisis peritoneal continua se debe administrar la dosis IV ajustada según Matzke; puede agregarse, además, 25 mg/L al líquido de diálisis, pero esto puede generar irritación. Para teicoplanina se sigue el siguiente esquema, administración de las dosis habituales los 4 primeros días; luego se ajusta según ClCr, si este es de 40 - 60 mL/min se reduce la dosis de mantenimiento en un 50% o se da la dosis habitual cada 48 horas, si este es menor de 40 mL/min se reduce la dosis de mantenimiento al 33% o se da la dosis habitual cada 3 días. El objetivo de estos ajustes es obtener concentraciones valle entre 5 y 10 µg/mL de vancomicina y mayores a 10 µg/mL de teicoplanina (aunque en caso de endocarditis infecciosa por *S. aureus* la concentración valle a lograr debe ser 20 µg/mL).

Otros antibióticos que actúan sobre la pared

Fosfomicina

Es una molécula de bajo pm originalmente aislada de actinomicetos (*S. fradiae* y *S. wedmorensis*), pero en la actualidad producida por síntesis. Forma sales muy fácilmente (sódica, cálcica, trometamínica) y como tal es administrado. La fosfomicina actúa sobre la fase intracelular o citoplasmática de la síntesis del peptidoglicano, para ello debe ingresar a las bacterias a través de los transportes de α -glicerofosfato (GlpT) y de glucosa-6P (Uhp), antiportes de intercambio entre fosfoglicídicos y fosfato inorgánico (Pi). Debido a que la expresión de Uhp es inducida por glucosa-6P y reprimida por glucosa, si se desea evaluar la eficacia de la fosfomicina sobre un cultivo bacteriano debe suplementarse con

glucosa-6P. En el citosol, se comporta como análogo del fosfoenolpiruvato (PEP) interfiriendo con la formación de NAM, a nivel de la piruvil transferasa o MurA, enzima que resulta inhibida irreversiblemente. La reacción es de tipo bisustrato con el UDP-NAG como sustrato conductor, en consecuencia, la fosfomicina sólo se une a MurA si previamente se fija el nucleótido. A pesar de la analogía estructural entre el PEP y la fosfomicina, el antibiótico no inhibe otras reacciones donde participa el PEP, como la de la piruvato quinasa (última etapa de la glucólisis, la piruvato quinasa no resulta inhibida porque su centro activo y mecanismo enzimático difiere sustancialmente del de la MurA). La fosfomicina es un antibiótico bactericida de pequeño espectro. Por su buena difusibilidad al interior bacteriano actúa sobre microorganismos Gram positivos y Gram negativos. Su espectro incluye a *S aureus*, *S pneumoniae*, *H influenzae*, *P aeruginosa*, *Proteus indol negativo*, y las especies de *Neisseria*, *Salmonella* y *Shigella*. Son menos sensibles enterococos, *P mirabilis* y las especies de *Serratia*, *Enterobacter* y *Klebsiella*. La fosfomicina no actúa contra gérmenes anaerobios. Debido a que es un antibiótico de segunda línea, la resistencia de alto nivel tiene bajo porcentaje expresión. No obstante, los mecanismos son múltiples y variados tanto cromosómicos como extracromosómicos. Se han descrito en estafilococos, enterobacterias, *K pneumoniae* y *M morganii*. Los mecanismos cromosómicos son los principales y generan menor permeabilidad o cambios de MurA; los mecanismos plasmídicos codifican enzimas inactivantes por conjugación tiólica. Las micobacterias son naturalmente resistentes porque sus MurA tienen distinto centro ac-

tivo. La fosfomicina puede administrarse por vía oral o parenteral. Si se administra por vía oral, la Bd es 10-30% para la sal cálcica y 35-60 % para la sal trometamina. La fosfomicina cálcica exhibe un tmax muy variable y prolongado, mientras con el derivado trometamina es más estable (a las 2 horas). Los alimentos reducen la Bd oral de ambas sales. Si se administra por vía IV, como fosfomicina disódica, se obtiene una Cmax alta e inmediata y la vía IM no se recomienda. La fosfomicina tiene un Vd casi 3 veces el agua corporal total, siendo levemente mayor en niños, lo que implica depósito a pesar que su unión a las proteínas plasmáticas es inferior al 3 %. La droga no pasa la barrera hematoencefálica, excepto en las meningitis, pero sí a la circulación fetal. Menos de un 10% pasa a la leche materna. La fosfomicina se elimina toda por excreción renal (filtrado) ya que no se metaboliza, concentrándose en la orina. Su t½ de eliminación es de 2 a 3 horas, la cual es mayor en personas ancianas (hasta 8 horas), aunque luego de una única administración, puede aparecer droga activa aún a las 48 horas. En la insuficiencia renal severa (ClCr menor a 10 ml/min) la t½ de eliminación puede aumentar hasta 50 horas, hecho que obliga al ajuste posológico. La droga es hemodializable. Los efectos adversos más frecuentes son fenómenos de disbacteriosis (8%) a nivel digestivo (por la baja Bd) y genitourinario, que se traducen en diarrea y vaginitis. Le siguen otras manifestaciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, epigastralgias y anorexia), reacciones de hipersensibilidad (eosinofilia o rash cutáneo) y efectos sobre el SNC (cefaleas, mareos, sedación y fatiga). Menos frecuentemente puede observarse trombocitosis,

Tabla 6. Métodos de ajuste posológico de vancomicina ante insuficiencia renal.

Método de Lake y Peterson		Método de Matzke	
CICr (mL/min)	Intervalo	CICr (mL/min)	Intervalo
90 y más	6	120	12
70-89	8	100-119	14,4
45-69	12	80-99	18
30-44	18	60-79	24
15-29	24	40-59	36
		30-39	48
		20-29	60
		10-19	96
		5-9	144 (6 días)
		0-4	288 (12 días)

hipokalemia, hiponatremia y aumento de las transaminasas. La administración por vía IM es dolorosa y por vía IV puede producir flebitis por lo que debe administrarse en infusión lenta. Sin embargo, el mayor riesgo de las formas parenterales lo constituye el contenido de Na⁺ del preparado: un paciente que requiere 6 g/día de fosfomicina, recibe unos 87 mEq de Na⁺, equivalentes a unos 5 g de sal. Sus principales interacciones son con otros antibióticos (los bactericidas, β-lactámicos y aminoglucósidos, potencian su efecto antibiótico, pero los bacteriostáticos, excepto macrólidos y en algunos casos tetraciclinas, reducen su efectividad pues su efecto se ejerce sobre bacterias en crecimiento), y con antiácidos con calcio y otras sales del ion (por precipitación en sales insolubles) o la metoclopramida (por aumento de la motilidad del tubo digestivo) que reducen la absorción del antibiótico. La fosfomicina podría reducir la nefrotoxicidad del cisplatino

y los aminoglucósidos (el mecanismo no se conoce, pero podría ser por inhibir el ingreso a la célula tubular). Son contraindicaciones, hipersensibilidad a la droga, insuficiencia renal severa e insuficiencia cardíaca congestiva por su alto contenido de Na⁺. Debido a que la droga se concentra aceptablemente bien en orina y aparece en ella por tiempo prolongado, se indica en infecciones urinarias no complicadas por gérmenes sensibles. En otras infecciones es de segunda elección porque no presenta ventaja alguna respecto a otros antibióticos (excepto que no presenta resistencia ni hipersensibilidad cruzada con ellos); no obstante, puede ser útil en determinados pacientes en los que, por resistencia bacteriana o efectos adversos, las drogas de primera línea no son aplicables o han fracasado. Se debe recordar que en infecciones severas se debe asociar a otros antibióticos. Es una droga de categoría B, por lo que puede usarse en la mujer embarazada. La dosis oral

para adultos es 500-1000 mg cada 6 horas para la sal cálcica. La sal trometamina, muy útil para la infección urinaria no complicada de la mujer, se puede administrar en una dosis única de 3 g. Si la infección es adquirida en medio hospitalario, puede optarse por un esquema de 3 g/día por 2 o 3 días, pues los ensayos clínicos demostraron mayor porcentaje de éxitos terapéuticos (recordar que se debe ingerir en ayunas). Por vía IV (en goteo lento 60 minutos) o IM (recordar que es dolorosa) se administran de 100 a 400 mg/kg/día divididos a intervalos regulares cada 8 o 12 horas; según la gravedad y localización de la infección. La dosis oral e IV en niños es de 100-200 mg/kg/día dividida a intervalos regulares cada 6 u 8 horas. En niños, la sal trometamina se administra en una única dosis de 2 g. En caso de insuficiencia renal o diálisis; se administra la dosis habitual ajustada según el ClCr de la siguiente forma: más de 40 mL/min, sin modificación; de 21 a 40 mL/min, el 75% de la dosis; de 10 a 20 mL/min, el 50% de la dosis, y menos de 10 mL/min, el 30% de la dosis. Si el paciente está bajo hemodiálisis o diálisis peritoneal, aplicar el 50% de la dosis luego del procedimiento. La dosis de fosfomicina no debe ajustarse en insuficiencia hepática.

Bacitracina

La bacitracina es una mezcla de antibióticos polipeptídicos cíclicos ácidos, bactericidas y de pequeño espectro, aislada de una cepa de *Bacillus subtilis* en 1943. De la mezcla comercial, más del 60% corresponde a las bacitracinas A y B, cuyo mecanismo de acción radica en la inhibición de la defosforilación del Carrier lipídico undecaprenil-PP. Debido a que el undecaprenil-PP cumple sus

funciones asociado a proteínas portadoras de acilo (ACP) de bajo pm, podría asumirse que la bacitracina, actuando desde el espacio periplásmico remede a una ACP y forme un complejo antibiótico-undecaprenil-PP inactivo y no defosforilable. De ese modo, este no puede aceptar un nuevo NAM-pentapéptido para formar el intermediario I y la síntesis de peptidoglicano se detiene. Para la unión de la bacitracina a su blanco es necesaria la presencia de cationes divalentes (Ca^{2+} , Zn^{2+}). Su espectro abarca cocos y bacilos Gram positivos aerobios, cocos Gram negativos, *H influenzae* y *T pallidum*. Menos susceptibles son los géneros *Actinomyces* y *Fusobacterium*. Por vía oral no se absorbe. Administrada por vía parenteral (ya abandonada), la bacitracina se elimina por excreción renal. Por su importante nefrotoxicidad, tanto glomerular como tubular (que incluso puede ser mortal), se utiliza solamente en aplicación tópica (piel, mucosa respiratoria y conjuntiva), siendo su absorción prácticamente nula si no hay solución de continuidad en los epitelios. La hipersensibilidad es otro efecto adverso, aunque es sumamente infrecuente. En la actualidad no se comercializa como monodroga en Argentina, sino combinada con otros antibióticos como neomicina y polimixina B.

Cicloserina

La cicloserina es el más pequeño de los antibióticos disponibles y su forma activa es la dextrógira. Se obtiene de varios actinomicetos, como *S orchidaceus*. A pesar de lo que sugiere su nombre, no es análogo del aminoácido Ser, sino de la D-Ala. La cicloserina inhibe a la racemasa que transforma la L-Ala en D-Ala y la ligasa que forma el

dipéptido terminal, D-alanil-D-alanina del pentapéptido. La afinidad de la cicloserina por ambas enzimas es marcadamente mayor que la de los sustratos naturales. La cicloserina es una droga bactericida de amplio espectro, que incluye enterococos, estafilococos, nocardias, *E coli*, *M tuberculosis* y clamidias. Su biodisponibilidad oral es alta y pasa fácilmente al líquido cefalorraquídeo donde alcanza niveles similares a los plasmáticos. Un 60% se elimina por excreción renal y el resto por biotransformación. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 12-20 horas y aumenta en la insuficiencia renal terminal. Es eliminada por hemodiálisis. Sus efectos adversos más importantes se observan a nivel

del sistema nervioso, aparecen con relativa frecuencia (más del 10% de los casos tratados), generalmente en las primeras semanas del tratamiento y son potenciados por la ingesta de alcohol. El más grave de todos es el intento de suicidio que se asocia a cuadros psicóticos o depresivos, también pueden verse reacciones paranoicas, estados confusionales, nerviosismo, hiperreflexia, neuritis óptica, paresias, ausencias y convulsiones tónico-clónicas. La cicloserina se usa como fármaco de segunda línea, para el tratamiento estándar de la tuberculosis y en el caso de infecciones por cepas multirresistentes, debido a esto su uso es exclusivamente hospitalario.

Referencias bibliográficas

1. Anon. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44 (RR-12): 1-13.
2. Arca P, Reguera G, Hardisson C. Plasmid-encoded fosfomycin resistance in bacteria isolated from the urinary tract in a multicentre survey. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 393-9.
3. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1994; 47: 471-505.
4. Belshaw PJ, Walsh CT, Stachelhaus T. Aminoacyl-CoAs as probes of condensation domain selectivity in nonribosomal peptide synthesis. Science 1999; 284: 486-9.
5. Blumer JL, Reed MD, Knupp C. Review of the pharmacokinetics of cefepime in children. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 337-42.
6. Bramhill D. Bacterial cell division. Annu Rev Cell Dev Biol 1997; 13: 395-424.
7. Brötz H, Sahl HG. New insights into the mechanism of action of lantibiotics-diverse biological effects by binding to the same molecular target. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 1-6.
8. Chalker AF, Ingraham KA, Lunsford RD et al. The bacA gene, which determines bacitracin susceptibility in *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*, is also required for virulence. Microbiology 2000; 146 (Pt 7): 1547-53.
9. Chambers H. Methicillin resistance in Staphylococci: Molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microb Rev 1997; 10: 781-91.
10. Cui L, Murakami H, Kuwahara-Arai K, et al. Contribution of a thickened cell wall and its glutamine nonamidated component to the vancomycin resistance expressed by *Staphylococcus aureus* Mu50. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2276-85.
11. Dmitriev BA, Ehlers S, Rietschel ET. Layered murein revisited: A fundamentally new concept of bacterial cell wall structure, biogenesis and function. Med Microbiol Immunol 1999; 187: 173-81.
12. Faron ML, Ledeboer NA, Buchan BW. Resistance mechanisms, epidemiology, and approaches to screening for vancomycin-resistant *Enterococcus* in health care setting. J Clin Microbiol 2016; 54: 2436-47.
13. Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. J Clin Invest 2014; 124: 2836-40.
14. Ge M, Chen Z, Russel Onishi H, et al. Vancomycin derivatives that inhibit peptidoglycan biosynthesis without binding D-ala D-ala. Science 1999; 284: 507-11.
15. Hakenbeck R, Coyette J. Resistant penicillin-binding proteins. Cell Mol Life Sci 1998; 54: 332-40.
16. Johnson DH, Cunha BA. Aztreonam. Med Clin North Am 1995; 79: 733-43.
17. Koch A. Autolysis control hypotheses for tolerance to wall antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2671-5.
18. Koch AL. Penicillin binding proteins, beta-lactams, and lactamases: Offensives, attacks, and defensive countermeasures. Crit Rev Microbiol 2000; 26: 205-20.
19. Laudano JB. Ceftaroline fosamil: A new broad-spectrum cephalosporin. J Antimicrob Chemother

2011; 66 Suppl 3: iii1-18.

20. Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases: A problem in waiting? *Curr Opin Microbiol* 2000; 3: 489-95.
21. Marshall CG, Lessard AD, Park IS, et al. Glycopeptide antibiotic resistance genes in glycopeptide-producing organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2215-20.
22. Martí R, Rosell M, Pou L, et al. Influence of biochemical parameters of liver function on vancomycin pharmacokinetics. *Pharmacol Toxicol* 1996; 79: 55-9.
23. Massova I, Mobashery S. Kinship and diversification of bacterial penicillin-binding proteins and beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1-17.
24. Matzke GR, Zhanel GG, Guay DRP. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokin* 1986; 11: 257-82.
25. Naas T, Nordmann P. OXA-type beta-lactamases. *Curr Pharm Des* 1999; 5: 865-79.
26. Nordmann P. Trends in beta-lactam resistance among Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 1998; 27 Suppl 1: S100-6.
27. Park IS, Walsh CT. D-alanyl-D-lactate and D-alanyl-D-alanine synthesis by D-alanyl-D-alanine ligase from vancomycin-resistant *Leuconostoc mesenteroides*. *J Biol Chem* 1997; 272: 9210-4.
28. Peschel A, Vuong C, Otto M, et al. The D-alanine residues of *Staphylococcus aureus* teichoic acids alter the susceptibility to vancomycin and the activity of autolytic enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2845-7.
29. Podlesek Z, Comino A, Herzog-Velikonja B, et al. The role of the bacitracin ABC transporter in bacitracin resistance and collateral detergent sensitivity. *FEMS Microbiol Lett* 2000; 188: 103-6.
30. Pou L, Rosell M, Lopez R, Pascual C. Changes in vancomycin pharmacokinetics during treatment. *Ther Drug Monit* 1996; 18: 149-53.
31. Rasmussen B, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 223-32.
32. Sauvage E, Kerff F, Terrak M, et al. The penicillin-binding proteins: Structure and role in peptidoglycan biosynthesis. *FEMS Microbiol Rev* 2008; 32:234-58.
33. Serra HA, Suarez Cordo C, Alvarías J, et al. Transportadores celulares de drogas. El viaje de los antidiabéticos orales por el organismo. *Rev Soc Arg Diabetes* 2017; 51: 137-52.
34. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs* 2018; 78: 675-92.
35. Silva JC, Haldimann A, Prahalad MK et al. In vivo characterization of the type A and B vancomycin-resistant Enterococci (VRE) VanRS two components system in *Escherichia coli*: A nonpathogenic model for studying the VRE signal transduction pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11951-5.
36. Tan JS, File TM Jr. Antipseudomonal penicillins. *Med Clin North Am.* 1995; 79: 679-93.
37. Tzouveleakis LS, Bonomo RA. SHV-type beta-lactamases. *Curr Pharm Des* 1999; 5: 847-64.
38. Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, et al. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 312: 1229-32.
39. West PW. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* spp. *Br J Biomed Sci* 2000;

57: 226-33.

40. Yang Y, Rasmussen BA, Shlaes DM. Class A beta-lactamases-enzyme-inhibitor interactions and resistance. *Pharmacol Ther* 1999; 83: 141-51.

Antibióticos que actúan sobre las membranas bacterianas

Luciana Roperti Deguisa, Juan Albano, Héctor A. Serra

Introducción

Varios polipéptidos bacterianos producidos mediante síntesis no ribosomal atacan a la integridad de las membranas biológicas, pues son anfóteros catiónicos y detergentes. Por esto, son atraídos e interactúan fácilmente con los fosfolípidos membranares (cardiolipina, fosfatidilglicerol en la membrana plasmática o lípido A del LPS en la membrana externa), se intercalan y los distorsionan, formando finalmente poros transitorios que incrementan notablemente la conductividad catiónica a su través. Como resultado, desajustan el medio interno de los microorganismos causando su muerte. En general, suelen actuar también sobre las membranas del huésped, por ello, son sustancias relativamente tóxicas; pero entre ellas hay algunas con cierta utilidad clínica.

A partir de la búsqueda sistemática que siguió a la incorporación de la estreptomina, fueron aislados e introducidos, casi inmediatamente después de esta (entre 1947

y 1952), varios antibióticos peptídicos derivados de *Bacillus spp*; hoy día la mayoría de estos, excepto la colistina, son considerados de uso muy limitado. A su vez, el entorno problemático generado por la resistencia del SAMR a la vancomicina impulsó la búsqueda de otros quimioterápicos; hacia 1985 se aisló la daptomicina, la cual fue aprobada para uso clínico a mediados de los 2000.

De acuerdo a su estructura química los antibióticos que actúan sobre las membranas bacterianas se clasifican en (todos ellos disponibles en Argentina):

- Lipopéptidos cíclicos calcio-dependientes, grupo que incluye la daptomicina.
- Péptidos cíclicos policationicos, grupo que incluye la polimixina B, la colistina o polimixina E y las tirocidinas A, B y C.
- Péptidos lineales hidrofóbicos, grupo representado por la gramicidina D o comercial, mezcla de las gramicidinas A, B y C e isoleucilgramicidina A.

- Péptidos mezcla, grupo que comprende la tirotricina, una mezcla de gramicidinas lineales (20%) y tirocidinas cíclicas (80%).

En cuanto al origen, la daptomicina se obtiene de cultivos de *Streptomyces roseosporus*, la polimixina B se aísla a partir del *B. polymyxa*, la colistina del *Aerobacillus colistinus* y las gramicidinas - tirocidinas del *B. brevis*.

Daptomicina

La daptomicina es representante de uno de los más recientes grupos de antibióticos, los lipopéptidos cíclicos calcio-dependientes. Es una cadena de 13 aminoácidos proteicos y no proteicos, como ornitina y quinurenina, cerrada por un enlace lactónico a la que se une un ácido graso saturado de 10 C por su extremo N terminal.

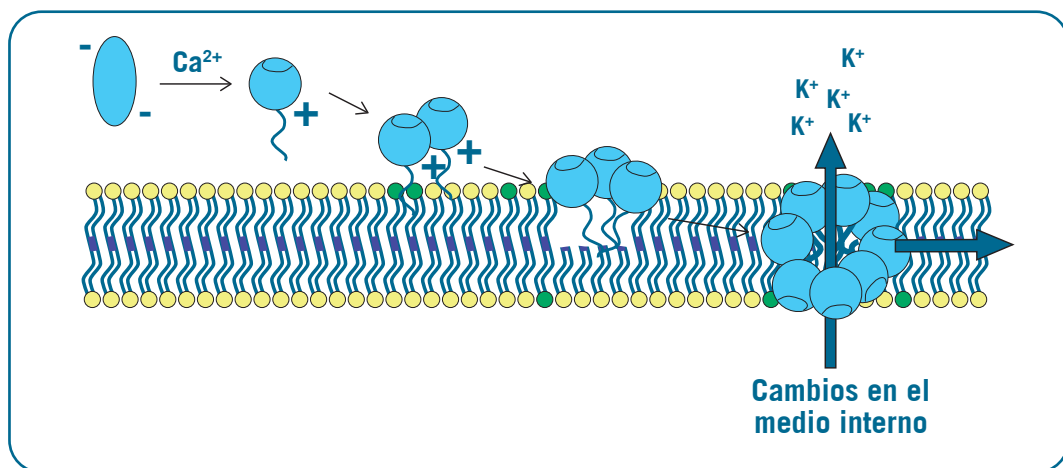
Farmacodinamia

Mecanismo de acción: Al igual que los glicopéptidos, la daptomicina no atraviesa la membrana externa de los Gram negativos por lo que estos gérmenes son naturalmente resistentes. Las moléculas de daptomicina acceden a la membrana plasmática bacteriana por difusión en medio acuoso pues su parte hidrofóbica se halla excluida en su interior. En las inmediaciones de dicha membrana por efecto del Ca^{2+} se polimerizan, se insertan y se disponen a su través formando macroagregados que la distorsionan y alteran sus funciones básicas. La forma en que verifica el proceso se ve en la figura 1. La daptomicina sola es aniónica y está cerrada sobre si misma de tal forma que solo exhibe una superficie hidrofílica. En presencia de Ca^{2+} (incluso en relación 1:1) la molécula se estira, adopta una forma globular con superficies hidrofóbicas y,

sobre todo, queda en forma catiónica. Esto propicia la formación de oligómeros micelares de alta afinidad por sitios membranares ricos en fosfatidil glicerol o cardiolipina (lípidos aniónicos). En poco tiempo la micela se agranda y va incluyéndose en el espesor de la membrana. La orientación grupos hidrofílicos - grupos hidrofóbicos conforma poros de alta conductividad iónica que permiten el transporte pasivo de K^+ . El potencial de membrana y la composición del medio interno se alteran. Asimismo, la distorsión propicia que las demás funciones membranares decaigan; bajo tratamiento, la bacteria es incapaz de seguir generando energía o de reponer peptidoglicano y moléculas de infectividad. La división celular y otros procesos vitales se detienen. Esto conduce a la muerte bacteriana sin lisis, independientemente de la fase de crecimiento en la que se halle.

Mecanismo de acción: Al igual que los glicopéptidos, la daptomicina no atraviesa la membrana externa de los Gram negativos por lo que estos gérmenes son naturalmente resistentes. Las moléculas de daptomicina acceden a la membrana plasmática bacteriana por difusión en medio acuoso pues su parte hidrofóbica se halla excluida en su interior. En las inmediaciones de dicha membrana por efecto del Ca^{2+} se polimerizan, se insertan y se disponen a su través formando macroagregados que la distorsionan y alteran sus funciones básicas. La forma en que verifica el proceso se ve en la figura 1. La daptomicina sola es aniónica y está cerrada sobre si misma de tal forma que solo exhibe una superficie hidrofílica. En presencia de Ca^{2+} (incluso en relación 1:1) la molécula se estira, adopta una forma globular con super-

Figura 1. Mecanismo de acción propuesto para la daptomicina (rojo). En su forma catiónica se transforma en una micela que, para su inserción en la membrana, reconoce fosfolípidos aniónicos como fosfatidilglicerol o cardiolipina (círculos verdes). Una vez insertada se forma el poro de alta conductividad (derecha) que cambia el medio interno. Por otra parte, se alteran funciones membranares críticas, como la síntesis de peptidoglicano o la producción energética (cadena respiratoria) que terminan con la muerte de los microorganismos.



ficies hidrofóbicas y, sobre todo, queda en forma catiónica. Esto propicia la formación de oligómeros micelares de alta afinidad por sitios membranares ricos en fosfatidil glicerol o cardiolipina (lípidos aniónicos). En poco tiempo la micela se agranda y va incluyéndose en el espesor de la membrana. La orientación grupos hidrofílicos - grupos hidrofóbicos conforma poros de alta conductividad iónica que permiten el transporte pasivo de K^+ . El potencial de membrana y la composición del medio interno se alteran. Asimismo, la distorsión propicia que las demás funciones membranares decaigan; bajo tratamiento, la bacteria es incapaz de seguir generando energía o de reponer peptidoglicano y moléculas de infectividad. La división celular y otros procesos vitales se detienen. Esto con-

duce a la muerte bacteriana sin lisis, independientemente de la fase de crecimiento en la que se halle.

Acción antibacteriana y espectro: La daptomicina resulta un antibiótico bactericida de pequeño espectro, exclusivo para gérmenes Gram positivos aerobios, ej. *Staphylococcus* spp (incluido el SAMR), *Streptococcus* spp, *Enterococcus* spp (incluido el resistente a la vancomicina), *Corynebacterium* spp y *Listeria* spp, y anaerobios, ej. *Peptostreptococcus* spp, *Clostridium* spp y *Propionibacterium* spp. Su actividad bactericida es rápida y concentración dependiente. También presenta efecto post-antibiótico considerable (6 a 8 horas), que varía según la especie sobre la que actúa. Se ha descrito en *S aureus* in vitro sinergis-

mo entre daptomicina y otros antimicrobianos como rifampicina o algunos β -lactámicos.

Resistencia

El uso de daptomicina durante los últimos 15 años, aunque restringido a casos donde fracasó el tratamiento con vancomicina, ha propiciado la aparición de resistencia que, de seguir un modelo evolutivo típico, es exponencial (duplicándose en periodos cada vez más cortos correspondientes a la mitad del anterior). En particular, los reportes de fracaso terapéutico surgen en pacientes infectados con *S aureus*, *E faecalis* o *E faecium*, casi siempre pretratados con vancomicina. Por ello, se han definido una serie de factores clínico-terapéuticos como, uso previo de vancomicina, infecciones complejas (de alto inóculo o difíciles de tratar, p ej., vegetaciones endocárdicas, osteomielitis, abscesos no drenados) o malos esquemas posológicos (dosis o administraciones inapropiadas), que contribuyen a su aparición. Si bien no son del todo comprendidos, los mecanismos principales de resistencia a la daptomicina son dos, la modificación de las cargas o la fluidez de la membrana plasmática que reduce la capacidad de unión antibiótica, y el aumento del espesor del muropéptido o de la cantidad de ácidos teicoicos que limita su acceso a la biofase:

- La modificación de las cargas depende de la presencia de polimorfismos en el gen *mprF* (*multipeptide resistance factor gene*) que codifica una flipasa-sintasa de fosfoglicéridos; esta enzima cataliza la incorporación del aminoácido Lys desde el leucil-tRNA a un fosfatidilglicerol de la monocapa interna y su envío a la monocapa externa. Las isoformas mutadas son más activas y

sintetizan-translocan mayor cantidad de Lysil-fosfatidilglicerol (Lys-PG); como consecuencia se reduce la cantidad de cargas negativas en la superficie que son los sitios de interacción daptomicina-membrana. La fluidez membranar debe mantenerse dentro de un rango óptimo y estrecho para que la interacción daptomicina-membrana tenga lugar. Así, tanto la fluidez o la rigidez extremas son enemigas de la unión. Las modificaciones en la composición o el orden de los fosfolípidos entre monocapas pueden alterar el rango óptimo, p ej. en *S aureus* los carotenos que otorgan el color dorado (cuya síntesis es conducida por el operón *crtMNOPQ*) promueven rigidez membranar y pueden ser considerados factores de resistencia.

- La pared bacteriana en sí es un factor de resistencia principal porque afecta el acceso a la biofase de los antibióticos. Para la daptomicina, la presencia de membrana externa hace, como se dijo, naturalmente resistente a los Gram negativos. Sin embargo, el espesor del peptidoglicano también es un filtro; en los VISA tal espesor es determinante del fracaso clínico tanto de la vancomicina (aumento del número de receptores) como de la daptomicina (acceso vedado) ya que normalmente estos gérmenes presentan el doble de capas. Variantes del operón *dlt* (que controla la síntesis de ácidos lipoteicoicos) o los polimorfismos del gen *yycFG* (la parte regulatoria del operón *yycFGHI* de respuesta a estresores ambientales) estarían involucrados indirectamente en el control de tal espesor.

Farmacocinética

La daptomicina tiene una farmacocinética lineal. Se administra exclusivamente por vía

IV en infusión lenta con un Tmax hacia el fin de la infusión (30-50 minutos). No se usa por vía oral ni por vía inhalatoria ya que, por la primera no se absorbe y por la segunda es retenida/inhibida por el surfactante. Exhibe un bajo Vd (0,1 L/kg) limitado al agua extracelular; este rasgo resulta útil para el tratamiento de bacteriemias, endocarditis o infecciones en tejidos blandos vascularizados. No pasa las barreras hematotisulares (aunque sí la placenta) y, por el contrario, muestra alta unión proteica (90-93%). La droga no se metaboliza y se excreta, más del 80%, por riñón (filtración glomerular exclusiva); una pequeña proporción aparece en materia fecal y leche materna. La $t_{1/2}$ de eliminación aumenta con la edad, para los niños menores de 6 años es 4-5 horas aproximadamente; para los niños entre 6 y 12 años es 6 horas, para los mayores de 12 años y adultos es 8-9 horas.

Efectos adversos

La principal toxicidad asociada al uso de daptomicina es muscular, abarca desde la elevación asintomática de los niveles séricos de CPK hasta miopatía clínicamente relevante, asociada a mioglobinemia y rabdomiólisis. Por ello, la droga debe suspenderse cuando hay mialgias o elevación de CPK por más de cinco veces el valor normal (se recomienda medir la CPK plasmática basal y semanalmente durante el tratamiento y debe evitarse el empleo en pacientes con riesgo aumentado de miopatía, ej. insuficiencia respiratoria grave) y en los que reciban tratamiento con otros fármacos asociados a miopatía. Se han descrito también elevación de las transaminasas, asintomática o con ictericia, neumonitis eosinofílica y trombo-

citopenia. La acumulación de droga parece ser el factor predisponente para la aparición de efectos adversos, por ello ha de preferirse la administración de la dosis recomendada en forma única diaria en vez de repartida; asimismo es importante considerar el grado de suficiencia renal a través del ClCr para aumentar apropiadamente, si es requerido, el intervalo interdosis. Los estudios animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos para la fertilidad, el embarazo, el parto o el desarrollo posnatal. No obstante, y aunque hay reportes de uso seguro de la droga durante el primero y segundo trimestre del embarazo, no se recomienda su empleo durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario; de la misma forma, debe interrumpirse la lactancia cuando se administre a madres lactantes.

Interacciones medicamentosas

La miotoxicidad de la daptomicina puede potenciarse con la administración concomitante de ciclosporina o hipolipemiantes (estatinas y fibratos).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo.

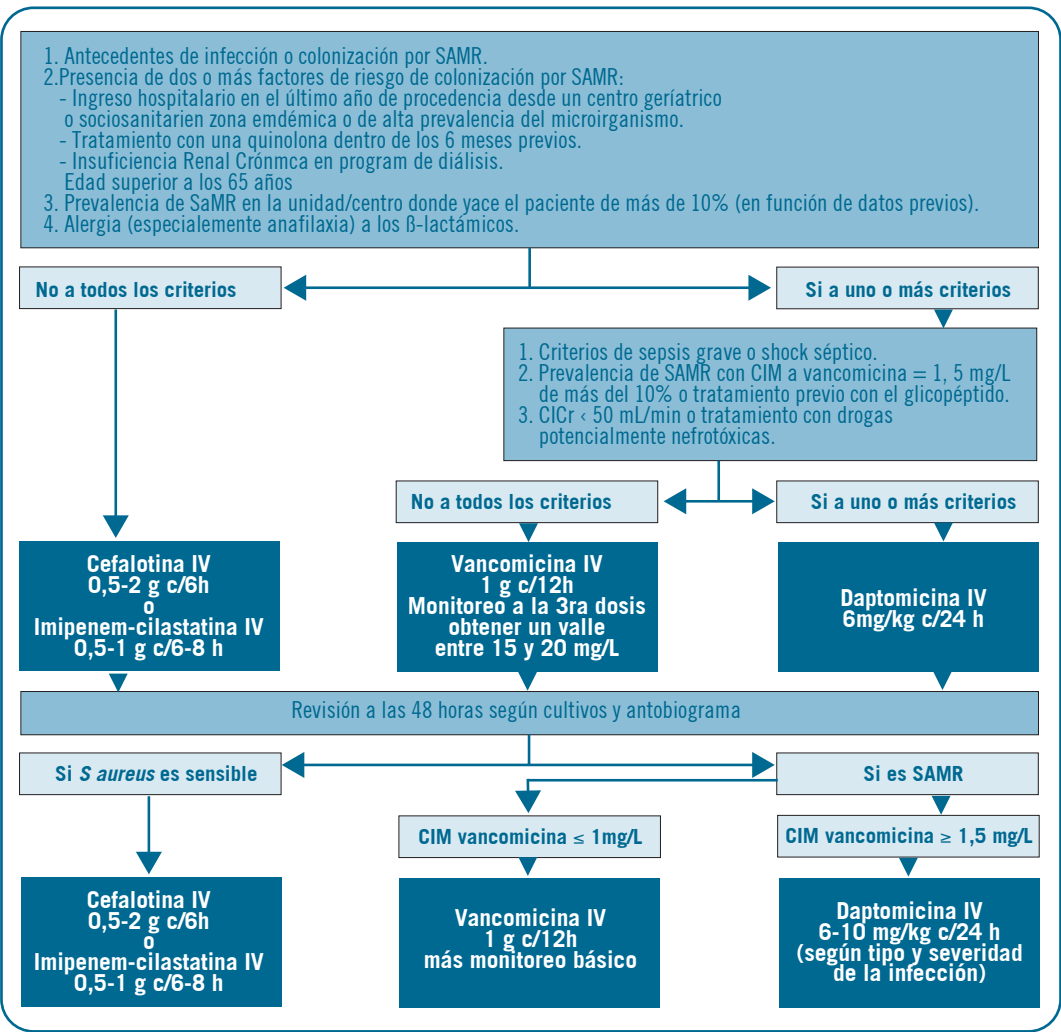
Indicaciones, dosis y vías de administración

Como en otros capítulos los esquemas que se describen a continuación son orientativos. Inicialmente la daptomicina fue aprobada (2003) para el **tratamiento empírico de la infección de piel y tejidos blandos** por gérmenes Gram positivos en adultos y niños a partir del año. Luego lo fue (2007) **para el tratamiento de la endocarditis y de la bacteriemia por *S aureus***, tras la publicación de los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado

en el que la droga resultaba ser no inferior a la terapia con vancomicina en bacteriemia y endocarditis derecha ocasionada por cepas de VISA y SAMR, pero superior en cuanto a tolerancia (menor daño renal). Como hoy día, la daptomicina es el único bactericida que no exhibe tolerancia frente a *S aureus* (ver

figura 2 e hiper-resistencia a la vancomicina en el capítulo anterior), se usa además como **tratamiento empírico de primera elección en pacientes críticos con disfunción renal y/o sospecha de bacteriemia o con infección hospitalaria** en medios donde la prevalencia de cepas de *S aureus* con CIM a vancomicina

Figura 2. Algoritmo general propuesto para la elección antibiótica para el tratamiento empírico de una infección probable por *S aureus*. Modificado de Mensa J y col.



> 1 mg/L, es significativa o no se conoce, como **tratamiento dirigido contra infecciones por SAMR identificado cuya CIM para vancomicina es > 1 mg/L** y en pacientes con **infecciones por *S aureus* en los que esté contraindicada la vancomicina por disfunción renal**. La dosis IV para infecciones de piel y partes blandas es 4 mg/kg y para bacteriemia, de 6-8 mg/kg (dosis que puede incrementarse a 10 mg/kg en caso de vegetaciones endocárdicas). Se aplica en infusión lenta (no menos de 30 minutos) una vez por día. En pacientes con ClCr entre 10-30 mL/min la dosis es igual, pero se administra cada 2 días; mientras que en pacientes con ClCr < 10 mL/min o bajo hemodiálisis la dosis no debe superar los 6 mg/kg y se administra cada 2 días o después del procedimiento dialítico.

Colistina y Polimixina B

Las polimixinas son una mezcla de 5 compuestos (polimixinas A, B, C, D y E) de los cuales sólo se emplean, una vez purificadas, la B y la E, siendo esta última la colistina. Se trata de decapeptidos de alto pm conformados por 6 diaminobutiratos (Dab) básicos (que a pH fisiológico se hallan en forma catiónica), 2 aminoácidos hidrófobos y 2 treoninas (Thr) polares neutras. El Dab 4 se une con el extremo C-terminal de la Thr 10, cerrando un gran anillo con una parte polar y otra apolar. Como la forma base no es apta para su administración, las polimixinas se preparan en forma de sulfato dissociable que conserva la forma catiónica o como prodrogas fijando 5 metan-sulfonatos sódicos que presenta una forma aniónica; los últimos son menos potentes, pero más estables y seguros para su uso sistémico.

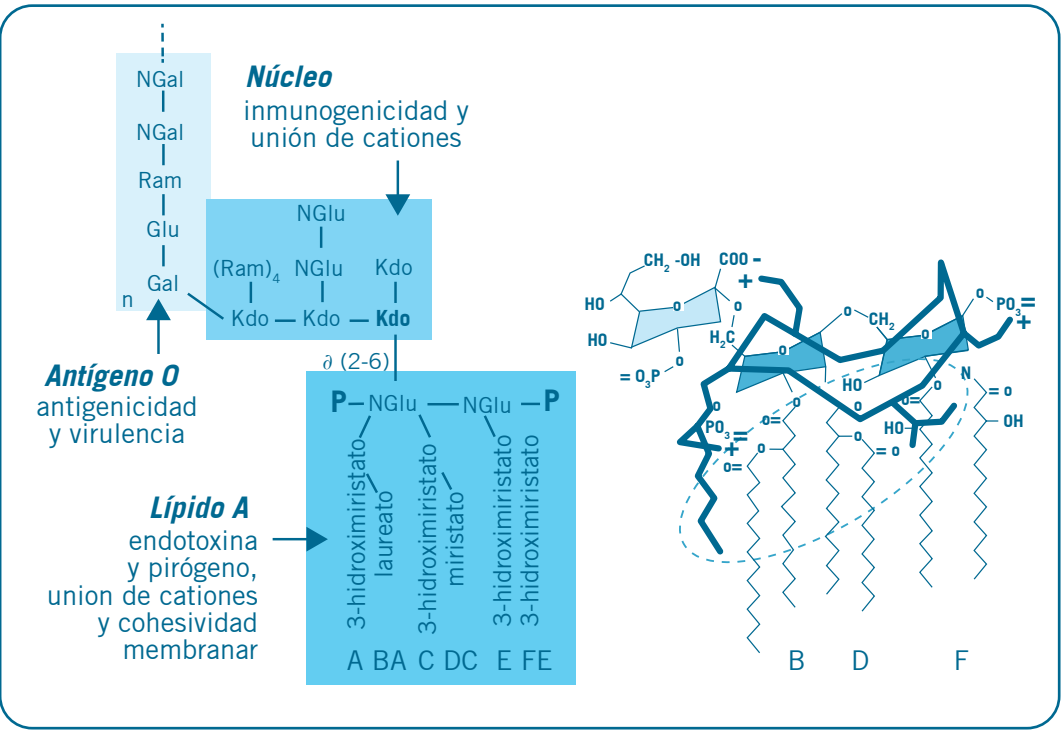
Farmacodinamia

Mecanismo de acción: Las polimixinas son antibióticos bactericidas que operan a bajas concentraciones en cualquier fase del desarrollo bacteriano, propiedad claramente distintiva de las polimixinas frente a otros bactericidas que sólo actúan en la fase de crecimiento logarítmico. Por otro lado, son activas únicamente sobre un grupo grande de gérmenes Gram negativos aerobios. Estos fármacos por pm y cargas no pasan por las porinas y ejercen su acción directamente desde el medio extracelular. Se unen a la membrana externa y desencadenan una lesión irreversible que culmina con la muerte bacteriana. Su blanco en la misma es el lípido A, parte central del lipopolisacárido o LPS. El LPS es el componente más abundante de la membrana externa de los Gram negativos y a la vez su principal endotoxina (esto explica por qué su espectro se limita a los Gram negativos); se trata de un material de protección e infectividad compacto y céreo que apunta hacia afuera. Está constituido por tres partes, el lípido A, el núcleo y el antígeno O (figura 3). El lípido A es un glicofosfolípido que forma el centro de la monocapa más externa. El núcleo está conformado por varios glúcidos ácidos, los Kdo, unidos al lípido A. Finalmente, el antígeno O, constituye la región periférica y es un polisacárido ramificado similar glicocalix, muy variable en composición según las especies. Como polianiones las polimixinas desplazan al Ca^{2+} y Mg^{2+} unidos al LPS y acceden rápidamente al lípido A al que se fijan por sus cargas positivas (figura 4). La relación estequiométrica polimixina-LPS parece ser 2:1 y se forman interacciones reversibles Dab-fosfatos y Dab-Kdo que pueden ser anuladas por altas

concentraciones de Mg^{2+} . Una vez unidas, la acción detergente de las polimixinas distorsiona la membrana externa y producen el ampollado de la superficie del microorganismo. A continuación, empieza el fenómeno conocido como captación auto-promovida que consiste en un efecto cooperativo positivo donde las moléculas unidas inicialmente

favorecen la incorporación de más y más antibiótico. Esto determina una concentración crítica de polimixina, que una vez alcanzada produce la fusión de la membrana externa con la plasmática formando poros de diverso tamaño cuyo interior comunica directamente el citoplasma y el exterior. Ello se evidencia por el intercambio de fosfolípidos entre am-

Figura 3. Estructura y función del lipopolisacárido (LPS) de las bacterias Gram negativas (izquierda) y forma de interacción inicial de las polimixinas, en este caso colistina, con el mismo (derecha). Las tres partes del LPS son: antígeno O, núcleo oligosacárido ácido y lípido A (en rojo se muestran las partes responsables de la interacción antibiótico - LPS) Glúcidos del LPS: Gal, galactosa; Glu, glucosa; Kdo, ácido 3-deoxi-D- manooctulopirarósico-fosfato; NGal, galactosamina; NGlu, glucosamina; Ram, ramnosa. La colistina interactúa eléctricamente mediante los diaminobutiratos o Dab con las NGlu-fosfato del lípido A y con el último Kdo del núcleo (en rojo) y mediante interacciones hidrofóbicas de los aminoácidos apolares con las cadenas de ácidos grasos del lípido A (círculo punteado).



bas membranas y por la anulación de los procesos respiratorios.

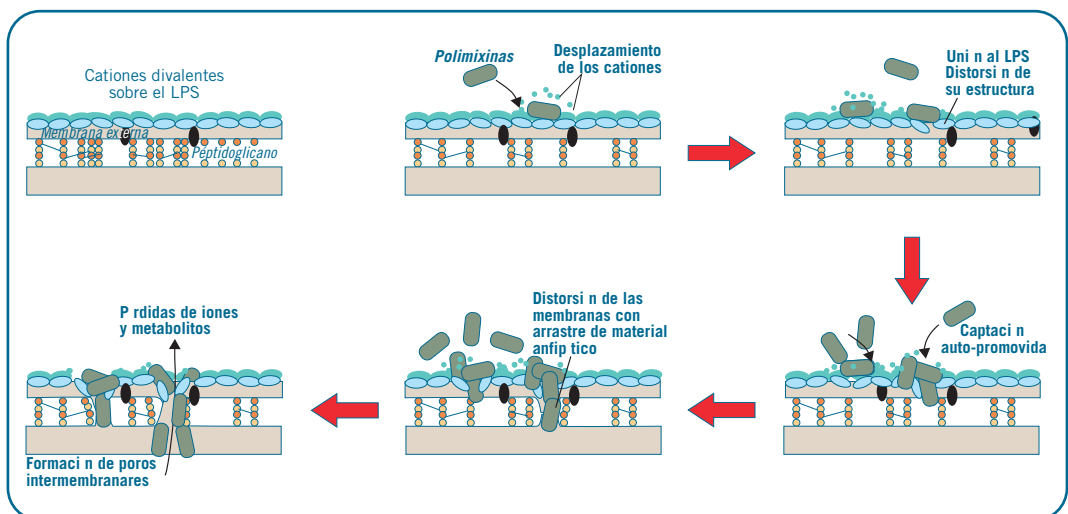
La membrana se ve literalmente perforada en toda su extensión, las bacterias pierden rápidamente su contenido soluble (iones, metabolitos, nucleótidos y fosfatos ricos en energía, proteínas de bajo pm, etc.), detienen la producción de energía y las rutas biosintéticas, y mueren casi en el acto. Es importante destacar que los poros transmembranarios sólo pueden formarse si se considera al escaso péptidoglicano dispuesto en forma perpendicular dejando intersticios apropiados para la fusión de ambas membranas.

El modo de actuar de las polimixinas remeda el de los péptidos catiónicos antimicrobianos aislados de varias especies animales

(desde artrópodos hasta el hombre), como las defensinas, la cecropina, la protegrina y la bactericina que ejercen inmunidad inespecífica. En los mamíferos, incluido el hombre, estas moléculas son sintetizadas y segregadas por las células blancas ante el estímulo de sus receptores TLR2, se incorporan a las membranas bacterianas y terminan por matar a los invasores.

Acción antibacteriana y espectro: Las polimixinas son bactericidas de pequeño espectro; este se limita a Gram negativos aerobios como *P aeruginosa*, *E coli*, *Aerobacter aerogenes*, *K pneumoniae*, *V cholerae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Haemophilus spp*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Pasteurella spp*

Figura 4. Mecanismo de acción de las polimixinas. La secuencia muestra como interactúan con el LPS en la membrana externa de los gramnegativos reemplazando a los cationes divalentes, como tiene lugar el efecto cooperativo positivo (captación auto-promovida) y como se forman los poros de fusión entre membranas que terminan por dañar al germen. Es la afinidad de la droga por el LPS que condiciona su espectro.



y *Bordetella* spp. Algunas cepas de *Brucella* spp y *S. marcescens* también son sensibles o de sensibilidad intermedia; pero *Proteus* spp, *Providencia* spp, *Edwardsiella* spp, *Neisseria* spp, *Burkholderia cepacia*, gérmenes Gram positivos, gérmenes anaerobios, micobacterias y actinomicetos no son sensibles. Las polimixinas son antibióticos concentración dependiente, aunque utilizan el modelo PK: PD complejo que relaciona el AUC/CIM. Este modelo preconiza, para colistina, que es mejor para evitar la resistencia una administración dividida que una dosis única diaria; asimismo define como límite de sensibilidad una CIM hasta 2 mg/L para *Acinetobacter* spp y la mayoría de las enterobacterias o hasta 4 mg/L para *Pseudomonas* spp.

Acción sobre el huésped: In vitro, la polimixina B es inhibidora de la PKC, ello explicaría en parte la reversión de la hipoglucemia insulínica observada en animales de experimentación. Ambas polimixinas presentan un efecto miorrelajante de la musculatura estriada similar a los aminoglucósidos (ver efectos adversos).

Resistencia

La resistencia a las polimixinas es en general de tipo natural. En principio, las especies resistentes exhiben un LPS modificado el cual presenta menor afinidad; por ello, la exposición a estos antibióticos elimina la población sensible haciendo que proliferen la resistente. Sin embargo, la exposición de niveles subóptimos de polimixinas también activa la producción de modificaciones de la membrana externa en algunas cepas de las especies sensibles que aumentan la CIM (ver los límites de sensibilidad).

Para comprender los mecanismos de resis-

tencia, bacterias sensibles que crecen en medios escasos en Mg^{2+} , con bajo pH o exceso de Fe^{3+} resultan modelos de estudio útiles, pues producen las mismas modificaciones del lípido A vistas en *P. mirabilis*, una especie naturalmente resistente. En estas condiciones, se activa el operón *Pmr* que contiene las enzimas necesarias para el agregado de etanolamina a los fosfatos 1 y 4 o de aminoarabina al 4; sustancias que reducen las cargas negativas del lípido A necesarias para la correcta fijación de polimixinas y otros péptidos catiónicos. Este modelo de pseudo-resistencia (ya que no es desencadenada por el antibiótico en sí) indicaría la necesidad de tener, en medios enriquecidos, una membrana externa estable e independiente de cationes divalentes, que usualmente son responsables de dicha estabilidad. Otro operón que se activa en cuando las bacterias crecen en medios alterados es el *Pho-OprH*, este produce la proteína OprH catiónica que, inserta en la membrana externa, reemplaza al Mg^{2+} ; como esta proteína no es desplazada por las polimixinas, este reemplazo podría ser un mecanismo de resistencia adicional. El mecanismo de resistencia natural observada en *Neisseria* spp, radica en el agregado de ácidos siálicos y fosfatidiletanolamina al antígeno O, moléculas que aumentan sus cargas negativas. Como este polisacárido reside por encima del lípido A, en estas condiciones fija las polimixinas antes de que alcancen su blanco (ver figura 3). Finalmente, es de destacar que la morfología de las bacterias resistentes difiere un poco de las sensibles en la fase de crecimiento logarítmico, las primeras son más esféricas (aún sin adoptar la forma de cocos), mientras que las segundas son baciliformes y exhiben abundantes *pili*.

Farmacocinética

Las polimixinas no se absorben si se administran por vía oral o tópica, aunque si lo hacen por vía oral en el neonato o por vía tópica si la piel o la mucosa se halla lesionada. Por ello, para lograr concentraciones efectivas se administran por vía IV o IM, aunque esta última se usa poco o casi nunca porque estos antibióticos son irritantes. Por vía IM las polimixinas tienen un T_{max} de 1-2 horas; mientras que por vía IV se obtiene al final de infusión. Un 30% aproximadamente de la colistina metan-sulfonato sódico o colistimetato se transforma en circulación y en los tejidos en colistina base mediante la disociación de sus 5 metan-sulfonatos. El V_d de la polimixina B no se conoce, pero se estima parecido al agua extracelular (0,2 L/kg), mientras que el de la colistina es de 0,5 L/kg. Estos fármacos se unen a las proteínas plasmáticas en un 15%. No pasan fácilmente a los tejidos, pero se fijan a las membranas celulares, de las cuales se desprenden lentamente. Cruzan la placenta y se concentran en tejidos fetales. Como no pasan la barrera hematoencefálica (aún con meningitis) puede usarse la vía intratecal para conseguir niveles aceptables en el líquido cefalorraquídeo. Las polimixinas no sufren metabolismo y se eliminan activas por riñón, aunque en porcentaje variable durante las primeras 24 horas (se estima un 60% para polimixina B, un 25% para la colistina base y un 60% para el colistimetato) por la fijación tisular mencionada y porque sufren reabsorción tubular. A pesar de ello, estos antibióticos se concentran en orina. La t_{1/2} de eliminación de la polimixina B es de 6 horas y la de la colistina es de 2 a 4 horas. La t_{1/2} aumenta notablemente (más de 10 veces) en la insuficiencia

renal, razón por la cual su dosificación debe ajustarse en estos casos. Ambos antibióticos son hemodializables.

Efectos adversos

Los efectos adversos de estos antibióticos son fundamentalmente neuromusculares, renales y locales. Su frecuencia (de interés para el uso de colistina) no ha sido bien estimada por falta de estudios adecuados; estudios recientes sostienen que su aparición se relacionaría con la dosis total recibida más que con la distribución de la dosis en varias aplicaciones (es igual si se administra cada 8 horas que una vez por día) y con el tiempo de exposición (p ej., tratamientos de más de 14 días aumenta una 4 veces el riesgo de nefrotoxicidad). Las manifestaciones neurológicas, estimadas hasta un 7%, consisten en parestesias periorales o de las extremidades, somnolencia, mareos, astenia, nistagmus, ataxia, convulsiones, cuadros de excitación psicomotriz y depresión respiratoria. El bloqueo neuromuscular inducido por polimixinas se debería a la inhibición de la descarga de acetilcolina explicable por la reducción de Ca²⁺ disponible (aunque no se descarta por la naturaleza policatiónica de los antibióticos, una posible acción directa sobre el receptor nicotínico) y no es reversible con neostigmina. Las manifestaciones renales consisten en lesiones necróticas glomérulo-tubulares acompañadas de oliguria, proteinuria, cilindruria y uremia; estas suelen verse a dosis terapéuticas entre el 20-40% de los pacientes y son reversibles si se suspende el tratamiento apenas aparece alguno de los signos y síntomas mencionados. Las manifestaciones locales consisten en dolor en el sitio de aplicación. Muy infrecuente-

mente se han descrito manifestaciones alérgicas, exacerbación de porfiria y diarreas tras la administración oral.

Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas: Drogas cuya capacidad *miorrelajante* aumenta por acción de las *polimixinas*: Aminoglucósidos, curares. Drogas cuya nefrotoxicidad aumenta: Cefalosporinas de 1ra generación, aminoglucósidos, cisplatino, diuréticos de asa, ciclosporina, anfotericina B.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las polimixinas. Embarazo (categoría C) y lactancia. Insuficiencia renal.

Indicaciones, dosis y vías de administración

Las polimixinas son antibióticos de segunda elección, su uso sistémico debe ser bien sopesado. Sus dosis pueden expresarse tanto en UI como en mg; 1 millón de UI de polimixina B (sea sulfato o base) corresponden a 100 mg, mientras que para colistimetato corresponden a 80 mg o para la colistina base derivada de la anterior, a 50 mg.

Durante las décadas del '70 y '80 la colistina fue prescrita indiscriminadamente en nuestro país, esto causó aumento de la resistencia que, sumado al poco conocimiento sobre su farmacología, redujo sustancialmente su uso en las décadas subsiguientes, dejando hoy un antibiótico útil como último recurso. Por vía parenteral se usa colistimetato para tratar **infecciones severas por *P aeruginosa*, *S maltophilia* o *Acinetobacter*** cuando han fracasado otros tratamientos; aunque también puede nebulizarse para tratar las **infecciones respiratorias por *P aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística o con bronquiectasias**. La dosis IV (goteo rápido) o IM para adultos y niños con peso corporal

magro de más de 40 kg es 720 mg/día divididos en 2-3 aplicaciones, y para niños desde el nacimiento hasta 40 kg de peso magro es 6 a 12 mg/kg/día dividida en 3 aplicaciones. La dosis intratecal para mayores de 2 años es 10 mg/día y para menores de 2 años, 2 mg/día; para la forma de aplicación ver polimixina. La dosis inhalatoria (a nebulizar) para mayores de 2 años es media a una ampolla cada 12 horas (cada una contiene 240 mg de colistimetato) y para menores de 2 años es un cuarto a media ampolla.

En insuficiencia renal la dosis IV de colistina se ajustará según el ClCr: Si está entre 80 y 30 mL/min, dar el 1er día como carga el 100% de la dosis convenida y, a partir del 2do día y sucesivos, dar como mantenimiento el 50% de dicha dosis. Si está entre 30 y 10 mL/min, dar el 1er día el 100% de la dosis convenida y luego, cada 2 o 3 días, dar el 50% de dicha dosis. Si el ClCr es menor de 10 mL/min, el 1er día dar como carga el 50% de la dosis convenida y luego, cada 5 o 7 días, dar el 25% de dicha dosis. En pacientes bajo hemodiálisis, dar 240 mg después del procedimiento y 160-200 mg en los días que no se hemodializa. En todos los casos de ajuste por disfunción renal la dosis diaria calculada se repartirá en 2 aplicaciones.

La polimixina B se emplea principalmente en **forma local** (sola o asociada a otros antibióticos, corticoides y descongestivos) para el tratamiento de **infecciones intestinales** causadas por bacterias sensibles o **descontaminación del tubo digestivo, para uso tópico en la piel, mucosas** (vaginal, conjuntival, nasal, vesical) y **conducto auditivo externo** (otitis externa por *P aeruginosa*) aprovechando que prácticamente no se absorbe. Por vía IV, IM o intratecal se reserva para **infecciones**

urinarias, bacteriemia o meningitis donde se demuestre sensibilidad y otros antibióticos de primera línea son inefectivos o están contraindicados.

La dosis oral para adultos y niños mayores de 12 años es 0,5 a 1 g/día divididos en 2 a 3 tomas; para niños a partir de los 2 años es 10 mg/kg/día también en 2 a 3 tomas. La duración del tratamiento es variable según la respuesta obtenida. Por vía tópica conjuntival puede administrarse a razón de 1 a 3 gotas (0,1 mg/gota) por ojo cada hora según necesidad, aunque lo usual es una aplicación cada 4 horas; por vía tópica intravesical a partir de los 2 años pueden darse 20-40 mg en forma de irrigación continua; para el resto de las vías tópicas se efectuará una aplicación cada 8 o 12 horas. La dosis parenteral para adultos y niños mayores de 2 años es de 1,5-2,5 mg/kg/día divididos en 2 o 3 aplicaciones IM o IV (la IV si es fraccionada se hará en goteos de 60 minutos o si no se dispensará en forma continua por 24 horas); en neonatos y menores de 2 años es de 1,5-4,5 mg/kg/día aplicados de la misma forma. La duración del tratamiento parenteral se limitará a no más de 5 días (igual que con los aminoglucósidos, si el uso se prolonga deberá monitorearse la función renal). Por vía intratecal para adultos y niños mayores de 2 años es de 5 mg/día en una sola aplicación (en un volumen no mayor a 1 mL) por 3 días, seguida de la misma dosis en días alternos hasta 2 semanas; en neonatos y menores de 2 años es de 2 mg/día aplicados de la misma forma. En la mayoría de los casos la dosis total no debería superar los 200-500 mg por día.

En insuficiencia renal la dosis IV de polimixina B se ajustará según el ClCr: Si se halla por encima de 20 mL/min, no es necesario

ajustar la dosis. Si está entre 10 y 20 mL/min, dar una dosis de 1-1,5 mg/kg/día. Si está entre 5 y 10 mL/min, dar 0,75-1 mg/kg/día. Si el ClCr es inferior a 5 mL/min, dar 0,25-0,37 mg/kg/día. En todos los casos de ajuste por disfunción renal la dosis diaria calculada debe dividirse en 2 aplicaciones.

La polimixina B se ha probado como elemento activo de las columnas de adsorción de plasmáfesis para secuestrar LPS circulante, ya que este es uno de los máximos responsables del shock séptico; varios estudios han demostrado que tal procedimiento adicionado a la terapia estándar del shock séptico reduce significativamente la mortalidad, no obstante, el desarrollo este uso está en espera ya que requiere del dispositivo mencionado.

Tirotricina y Gramacidina

La tirotricina es una mezcla de tres tirocidinas (80%) y cuatro gramicidas (20%) aisladas del *S. brevis*. Las tirocidinas son decapéptidos básicos cíclicos, mientras que las gramicidas son pentadecapéptidos lineales neutros hidrofóbicos. De la mezcla, las gramicidas resultan la fracción con mayor actividad. Estos antibióticos forman suspensiones coloidales en medio acuoso y, debido a su gran toxicidad, sólo son utilizados (en nuestro país y en otros) en preparados de uso tópico.

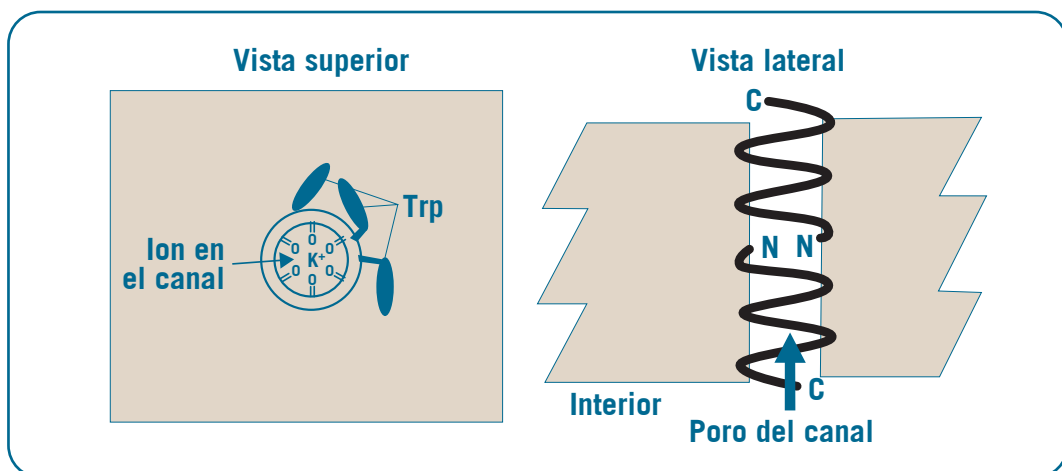
Farmacodinamia

Las tirocidinas son polipéptidos catiónicos con propiedades deterativas que generan poros una vez alcanzada una concentración membranar crítica. Sin embargo, a diferencia de las polimixinas, estos antibióticos se unen preferentemente a la membrana plasmática y no a la externa, por lo que actúan sobre gérmenes Gram positivos. No hay datos dis-

ponibles acerca de cuál es el lípido blanco de las tirocidinas, los modelos artificiales de membrana usando bicapas de fosfatidilcolina saturada (rígida), demuestran que estas drogas aumentan notablemente la fluidez, por lo que se especula que se uniría a estos fosfolípidos variando su punto de fusión. Las gramicidinas lineales, por el contrario, se acomodan en el interior de la bicapa por la hidrofobicidad de sus residuos aminoácidos, sin necesidad de reconocimiento específico por tal o cual lípido; una vez en el interior de la membrana forma un dímero helicoidal que cierra un canal central para cationes monovalentes (figura 5). Insertos en las membranas, todos estos antibióticos alteran su permeabilidad, matando rápidamente a las bacterias. En los modelos artificiales mencionados, se ha descrito un antagonismo entre la gramicidina A y las tirocidinas, las

que se unen y se neutralizan con una estequiometría 1:1. Siendo, como se dijo, las gramicidinas, los antibióticos responsables de la mayor parte del efecto de la tirotricina (las gramicidinas son 50 veces más efectivas que las tirocidinas), el espectro resultante es el correspondiente a ellas. Ambos antibióticos son activos, casi exclusivamente, contra gérmenes Gram positivos y algunos cocos Gram negativos como el gonococo. La acción que ejercen es bactericida. Los péptidos mencionados, junto con otros lipopéptidos con propiedades tensioactivas (surfactina y lichensi-na), son producidos y secretados al medio de crecimiento por el género *Bacillus* antes de la esporulación. Se especula que cumplen funciones específicas sobre la propia bacteria y las vecinas, una vez que estas células han tomado el camino de la esporulación. Puede suponerse que ejercen funciones líticas para

Figura 5. Mecanismo de acción de las gramicidinas. Estos péptidos lineales forman un helicode tras su inserción (dos gramicidinas, una de cada cara) en una bicapa lipídica, para formar un canal catiónico que altera el medio intracelular por desplazamiento de K^+ , agua y otros iones.



las formas vegetativas favoreciendo la liberación del esporo; lo cual podría ser válido para la gramicidina y la surfactina, pero no para las tirocidinas de baja eficacia.

Resistencia

Debido al uso reservado de estos antibióticos, la resistencia es muy difícil de comprobar. Sin embargo, reportes antiguos señalan la existencia de estafilococos resistentes a las tirocidinas y a la gramicidina S, los cuales presentan una pared más gruesa.

Farmacocinetica

No está descripta ya que sólo se usan por vía tópica, y por esta vía (si la piel y las mucosas están sanas) no hay absorción. Administradas por vía oral tampoco se absorben.

Efectos adversos

A nivel local la tirotricina y la gramicidina pueden provocar irritación leve en el sitio de aplicación y muy infrecuentemente reacciones de hipersensibilidad (las cuales podrían atribuirse a la neomicina asociada en los preparados farmacéuticos). El uso de tirotricina en gotas nasales puede ocasionar anosmia por el uso continuado y se han descripto meningitis químicas luego de la irrigación de los senos paranasales con este fármaco. Por vía sistémica, la tirotricina y la gramicidina inyectadas a

animales de experimentación, producen nefrotoxicidad muy severa y hemólisis generalizada, hechos que contraindican su uso sistémico.

Interacciones medicamentosas

Existe potenciación del efecto antibiótico entre estos, los aminoglucósidos y bacitracina durante el uso tópico.

Contraindicaciones

Infecciones severas o extensas de piel y mucosas. Ulceraciones y heridas en piel y mucosas. Hipersensibilidad a la tirotricina y gramicidina. Embarazo (categoría D).

Indicaciones, dosis y vía de administración

Estos fármacos sólo usan por vía tópica en asociación con otros antibióticos (neomicina o bacitracina) para el tratamiento de infecciones no complicadas de piel y mucosas por gérmenes Gram positivos o como antisépticos locales inespecíficos (odontología, ginecología). Los preparados disponibles son: Caramelos antisépticos bucofaríngeos, con 0,25 mg de gramicidina ó 1 mg de tirotricina. Soluciones antisépticas orales, con gramicidina al 0,03% ó tirotricina al 0,1%. Gotas nasales, con gramicidina al 0,01%. Preparados para nebulizar, con tirotricina al 0,5%. Cremas dérmicas con tirotricina al 0,1%. Ovulos de uso vaginal, con gramicidina 1 mg o tirotricina 0,5 ó 5 mg.

Referencias bibliográficas

1. Bayer AS, Schneider T, Sahl HG. Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: Role of the cell membrane and cell wall. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1277: 139-58.
2. Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, et al. Colistin: An update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 12: 917-34.
3. Cruz DN, de Cal M, Piccini C, Ronco C. Polymyxin-B hemoperfusion and endotoxin removal: Lessons from a review of the literature. *Contrib Nephrol* 2010; 167: 77-82.
4. Fiaccadori E, Antonucci E, Morabito S, et al. Colistin use in patients with reduced kidney function. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 296-306.
5. Hancock REW, Scott MG. The role of antimicrobial peptides in animal defenses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8856-61.
6. Kellogg TA, Lazon V, Wasiluk KR, et al. Binding specificity of polymyxin B, BPI, LALF, and anti-deep core/lipid a monoclonal antibody to lipopolysaccharide partial structures. *Shock* 2001; 15: 124-9.
7. Kovacs F, Quine J, Cross TA. Validation of the single-stranded channel conformation of gramicidin A by solid-state NMR. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7910-5.
8. Levin PA, Grossman AD. Cell cycle sporulation in *Bacillus subtilis*. *Curr Op Microbiol* 1998; 1: 630- 5.
9. Li J, Turnidge J, Milne R, et al. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 781-5.
10. Liechty A, Chen J, Jain MK. Origin of antibacterial stasis by polymyxin B in *Escherichia coli*. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1463: 55-64.
11. Lim LM, Ly N, Anderson D, et al. Resurgence of colistin: A review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 1279-91.
12. Macfarlane EL, Kwasnicka A, Ochs MM, et al. PhoP-PhoQ homologues in *Pseudomonas aeruginosa* regulate expression of the outer-membrane protein OprH and polymyxin B resistance. *Mol Microbiol* 1999; 34: 305-16.
13. McCoy AJ, Liu H, Falla TJ, et al. Identification of *Proteus mirabilis* mutants with increased sensitivity to antimicrobial peptides. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2030-7.
14. McLeod Griffis J, Brandt BL, Saunders NB, et al. Structural relationships and sialylation among meningococcal L1, L8 and L3,7 lipooligosaccharide serotypes. *J Biol Chem* 2000; 275: 9716-24.
15. Mensa J, Barberán J, Llinas P y col. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21:234-58.
16. Tótolí EG, Garg S, Nunes Salgado HR. Daptomycin: Physicochemical, analytical, and pharmacological properties. *Ther Drug Monit* 2015; 37: 699-710.
17. White B, Seaton RA. Complicated skin and soft tissue infections: Literature review of evidence for and experience with daptomycin. *Infect Drug Resist* 2011; 4:115-27.



Editorial Sciens
BUENOS AIRES